



**CURSO DE BIOMEDICINA**

**RITA DE CÁSSIA DA SILVA PRADO**

**A CONTRIBUIÇÃO DOS EXAMES HEMATOLÓGICOS NO  
DIAGNÓSTICO DA ANEMIA APLÁSTICA**

**Sinop/MT  
2024**

**CURSO DE BIOMEDICINA**

**RITA DE CÁSSIA DA SILVA PRADO**

**A CONTRIBUIÇÃO DOS EXAMES HEMATOLÓGICOS NO  
DIAGNÓSTICO DA ANEMIA APLÁSTICA**

Trabalho de Conclusão II de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Departamento de Biomedicina, da UNIFASIPE, como requisito parcial para aprovação da disciplina TCC II.  
Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Danielly Kawane Soffientini Martins

**Sinop/MT  
2024**

**RITA DE CÁSSIA DA SILVA PRADO**

**A CONTRIBUIÇÃO DOS EXAMES HEMATOLÓGICOS NO  
DIAGNÓSTICO DA ANEMIA APLÁSTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina - UNIFASIFE, Centro Universitário, como requisito parcial para aprovação da disciplina de TCC II.

Aprovado \_\_\_/\_\_\_/2024.

---

**Danielly Kawane Soffientini Martins**  
Professora Orientadora  
Departamento de Biomedicina - UNIFASIFE

---

Professor(a) avaliador(a)  
Departamento de Biomedicina - UNIFASIFE

---

Professor(a) avaliador(a)  
Departamento de Biomedicina - UNIFASIFE

---

**Silmara A. Bonani de Oliveira**  
Coordenadora do Curso de Biomedicina  
Departamento de Biomedicina - UNIFASIFE

## **DEDICATÓRIA**

Primeiramente, agradeço ao meu Deus pela realização desse sonho.

Dedico aos meus filhos Karolaine Prado Teixeira e Mirlloon Prado Teixeira, cujo amor e apoio foram meu alicerce ao longo desta jornada.

À minha família e amigos, que sempre me ajudaram em oração para que eu nunca desistisse e ao meu genro João Lucas Pereira Carvalho pela ajuda e apoio no início desse trabalho.

À minha orientadora Danielly Kawane que aceitou o convite para caminhar comigo no desenvolvimento desse trabalho.

## **AGRADECIMENTO**

Agradeço à Deus pelo dom da vida e por ser a minha força diária na realização desse sonho.

À minha família pelo incentivo e apoio em todo esse período e em especial aos meus filhos Karolaine e Mirlloon e meu genro João Lucas, vocês são a minha fonte de inspiração, obrigada por tudo e por tanto.

À minha querida orientadora Danielly Kawane por toda ajuda e carinho na construção desse trabalho e à minha querida professora da disciplina Stela Maris pelas correções e auxílio durante o desenvolvimento desse trabalho.

Aos meus amigos de curso que estiveram juntos nessa longa trajetória. Meu muito obrigada!

## **EPÍGRAFE**

“Direi do Senhor: Ele é o meu Deus,  
o meu refúgio, a minha fortaleza,  
e nele confiarei.”

Salmos: 91-2

PRADO, Rita de Cassia da Silva. **A contribuição dos exames hematológicos no diagnóstico da Anemia Aplástica.** 2024. 49 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso – Centro Educacional Fasipe – UNIFASIPE.

## RESUMO

A Anemia Aplástica (AA) caracteriza-se pela presença de pancitopenia e pela redução na quantidade de células da medula óssea. Essa condição pode levar ao desenvolvimento de sintomas clínicos graves, incluindo anemia crônica, hemorragias e risco elevado de infecções. As doenças medulares geralmente causam o comprometimento total, afetando a produção das três linhagens hematopoiéticas. Os sintomas clínicos como, anemia, manchas na pele, sangramentos e infecções recorrentes, costumam ser a primeira demonstração da Anemia Aplástica, podendo ocorrer em todas as idades, porém, os jovens de 10 a 25 anos e os idosos maiores 60 são os mais suscetíveis. Diversas pesquisas têm sido conduzidas para investigar a ligação entre a telomerase e a Anemia Aplástica, buscando entender como as variações na enzima podem desencadear o desenvolvimento da doença. Os exames para o diagnóstico da anemia aplástica são fundamentais devido à gravidade dessa doença hematológica rara. A identificação precoce é importante para iniciar o tratamento apropriado, melhorando a qualidade de vida e aumentando as chances de sobrevivência dos pacientes. Estudos epidemiológicos relacionam a propagação da AA à exposição a drogas, substâncias químicas, radiação e a várias doenças. Este trabalho tem como objetivo evidenciar a importância dos exames hematológicos e a sua contribuição no diagnóstico da Anemia Aplástica. O estudo é apresentado na formatação de uma revisão narrativa de literatura, onde foram selecionados 48 artigos, escolhidos conforme a evolução e o diagnóstico da Anemia Aplástica. Para estabelecer o diagnóstico, são realizados vários exames como a contagem completa de células sanguíneas, a análise da presença de reticulócitos, a avaliação morfológica do aspirado medular e a biópsia de medula óssea. O tratamento é diferente, variando conforme a gravidade e a causa da anemia aplástica, incluindo transfusões de sangue, medicações imunossupressoras e transplante de medula óssea. Após a confirmação do diagnóstico, pacientes com anemia aplástica grave ou muito grave devem receber cuidados de suporte intensivos enquanto esperam pelo tratamento específico, seja ele transplante ou terapia imunossupressora. A atuação do biomédico em pesquisas é fortalecer informações desde o diagnóstico até a revelação de descobertas científicas visando à cura e prevenção de doenças que ainda afetam significativamente a população em geral.

**Palavras-chaves:** Anemia Aplástica; Diagnóstico/Aplástica; Exames Hematológicos/Aplástica; Pancitopenia; Telômeros.

PRADO, Rita de Cassia da Silva. **A contribuição dos exames hematológicos no diagnóstico da Anemia Aplástica.** 2024. 49 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso – Centro Educacional Fasipe – UNIFASIPE.

## ABSTRACT

Aplastic Anemia (AA) is characterized by the presence of pancytopenia and a reduction in the number of bone marrow cells. This condition can lead to the development of serious clinical symptoms, including chronic anemia, bleeding and an increased risk of infections. Bone marrow diseases generally cause total impairment, affecting the production of the three hematopoietic lineages. Clinical symptoms such as anemia, spots on the skin, bleeding and recurrent infections are usually the first manifestation of Aplastic Anemia, and can occur at all ages, however, young people aged 10 to 25 and elderly people over 60 are the most susceptible. Several studies have been conducted to investigate the link between telomerase and Aplastic Anemia, seeking to understand how variations in the enzyme can trigger the development of the disease. Tests for diagnosing aplastic anemia are essential due to the severity of this rare hematological disease. Early identification is important to initiate appropriate treatment, improving quality of life and increasing patients' chances of survival. Epidemiological studies link the spread of AA to exposure to drugs, chemicals, radiation and various diseases. This work aims to highlight the importance of hematological tests and their contribution to the diagnosis of Aplastic Anemia. The study is presented in the format of a narrative literature review, where 48 articles were selected, chosen according to the evolution and diagnosis of Aplastic Anemia. To establish the diagnosis, several tests are performed, such as a complete blood cell count, analysis of the presence of reticulocytes, morphological evaluation of the marrow aspirate and a bone marrow biopsy. Treatment is different, varying depending on the severity and cause of aplastic anemia, including blood transfusions, immunosuppressive medications and bone marrow transplants. After confirming the diagnosis, patients with severe or very severe aplastic anemia must receive intensive supportive care while waiting for specific treatment, be it transplant or immunosuppressive therapy. The biomedical role in research is to strengthen information from diagnosis to the revelation of scientific discoveries aimed at curing and preventing diseases that still significantly affect the general population.

**Keywords:** Aplastic Anemia. Diagnosis/Aplastic. Hematological/Aplastic exams. Pancytopenia, Telomeres.

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1:</b> Anemia Aplástica.....                                                        | 19 |
| <b>Figura 2:</b> Contagem de reticulócitos .....                                              | 28 |
| <b>Figura 3:</b> Coleta do aspirado de medula da crista ilíaca posterior .....                | 30 |
| <b>Figura 4:</b> Microscopia da histologia da medula óssea obtida por biópsia de medula ..... | 32 |

**LISTA DE QUADROS**

|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Quadro 1:</b> Critérios de gravidade da Anemia Aplástica .....        | 20 |
| <b>Quadro 2:</b> Classificação etiológica das Anemias Aplásticas.....    | 21 |
| <b>Quadro 3:</b> Medicamentos associados à Anemia Aplástica.....         | 22 |
| <b>Quadro 4:</b> Hemograma de Anemia Aplástica severa .....              | 27 |
| <b>Quadro 5:</b> Transplante de Medula Óssea versus Imunossupressão..... | 37 |

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

|             |                                              |
|-------------|----------------------------------------------|
| <b>HB</b>   | Hemoglobina                                  |
| <b>HT</b>   | Hematócrito                                  |
| <b>VCM</b>  | Volume Corpuscular Médio                     |
| <b>AA</b>   | Anemia Aplástica                             |
| <b>MO</b>   | Medula Óssea                                 |
| <b>TMO</b>  | Transplante de Medula Óssea                  |
| <b>AAG</b>  | Anemia Aplástica Grave                       |
| <b>AAmG</b> | Anemia Aplástica Muito Grave                 |
| <b>AAng</b> | Anemia Aplástica Não Grave                   |
| <b>PNH</b>  | Hemoglobinúria Paroxística Noturna           |
| <b>AAA</b>  | Anemia Aplástica Adquirida                   |
| <b>AINH</b> | Anti-Inflamatórios Não Hormonais             |
| <b>EBV</b>  | <i>Epstein-Barr</i>                          |
| <b>CMV</b>  | Citomegalovírus                              |
| <b>HIV</b>  | Vírus da Imunodeficiência Humana             |
| <b>HPN</b>  | Hemoglobinúria Paroxística Noturna           |
| <b>LES</b>  | Lúpus Eritematoso Sistêmico                  |
| <b>AAC</b>  | Anemia Aplástica Congênita                   |
| <b>AF</b>   | Anemia de Fanconi                            |
| <b>DC</b>   | Disqueratose Congênita                       |
| <b>SSD</b>  | Síndrome de <i>Shwachman-Diamond</i>         |
| <b>ADB</b>  | Anemia de Diamond-Blackfan                   |
| <b>HLA</b>  | Antígeno Leucocitário Humano                 |
| <b>TCTH</b> | Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas |
| <b>ESF</b>  | Estratégia de Saúde da Família               |
| <b>CsA</b>  | Ciclosporina                                 |
| <b>ATG</b>  | Globulina Antitimocítica                     |
| <b>DNA</b>  | Ácido Desoxirribonucleico                    |
| <b>RNA</b>  | Ácido Ribonucleico                           |

## SÚMARIO

|                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>1. INTRODUÇÃO</b> .....                                                            | 12 |
| <b>1.1 Justificativa</b> .....                                                        | 13 |
| <b>1.2 Problematização</b> .....                                                      | 14 |
| <b>1.3 Objetivos</b> .....                                                            | 16 |
| 1.3.1 Geral .....                                                                     | 16 |
| 1.3.2 Específico .....                                                                | 16 |
| <b>1.4 Procedimentos Metodológicos</b> .....                                          | 16 |
| <b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....                                                 | 18 |
| <b>2.1 Anemia Aplástica</b> .....                                                     | 18 |
| <b>2.2 Classificação da Anemia Aplástica</b> .....                                    | 20 |
| 2.2.1 Anemia Aplástica Adquirida .....                                                | 22 |
| 2.2.2 Anemia Aplástica Congênita .....                                                | 23 |
| 2.2.3 Fatores de risco para Anemia Aplástica .....                                    | 24 |
| <b>2.3 Principais exames hematológicos no diagnóstico da Anemia Aplástica</b> .....   | 25 |
| 2.3.1 Hemograma .....                                                                 | 26 |
| 2.3.2 Contagem de reticulócitos .....                                                 | 28 |
| 2.3.3 Mielograma.....                                                                 | 29 |
| 2.3.4 Biópsia da medula .....                                                         | 31 |
| <b>2.4 Principais alterações hematológicas em paciente com Anemia Aplástica</b> ..... | 33 |
| <b>2.5 Relação da Anemia Aplástica com a enzima telomerase e os telômeros</b> .....   | 34 |
| 2.5.1 Telomeropatias associadas à falência medular óssea .....                        | 35 |
| <b>2.6 Abordagem terapêutica na Anemia Aplástica</b> .....                            | 35 |
| 2.6.1 Transplante de medula óssea .....                                               | 37 |
| 2.6.2 Terapia imunossupressora .....                                                  | 38 |
| <b>2.7 Estatísticas da Anemia Aplástica no Brasil</b> .....                           | 39 |
| <b>2.8 A contribuição do biomédico no diagnóstico da Anemia Aplástica</b> .....       | 40 |
| <b>3. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....                                                  | 42 |
| <b>REFERÊNCIAS</b> .....                                                              | 44 |

## 1. INTRODUÇÃO

A anemia é definida quantitativamente, como uma redução no número de hemácias circulantes e, também como uma condição na qual o número de hemácias carreadoras de oxigênio, é ínfimo para atender às necessidades metabólicas. Na aplicação clínica, a anemia é apresentada por níveis de Hemoglobina (HB), Hematócrito (HT) ou contagem de hemácias abaixo do normal referentes à faixa etária e gênero (GALLAGHER, 2022).

De acordo com Santis (2019) a anemia pode ser classificada em aguda ou crônica e quanto ao tempo da sua duração, decorrente do surgimento de uma diminuição na produção de glóbulos vermelhos (hipoproliferativa) ou do aumento na destruição dos eritrócitos (perda ou hemólise), com base nas características das células vermelhas, como normocítica/normocrômica, macrocítica ou microcítica/hipocrômica dependendo do Volume Corpuscular Médio (VCM).

Conforme Machado et al. (2019) as anemias têm origens variadas e frequentemente resultam de múltiplos fatores. Dentre os elementos que contribuem para seu surgimento, encontram-se os fatores relacionados à nutrição, como carências de vitaminas e minerais, quanto aos fatores não relacionados à nutrição incluem-se as hemoglobinopatias, perdas de sangue agudas e crônicas, infecções como malária, condições renais crônicas, além de problemas gastrointestinais e ginecológicos. No entanto, ao avaliar-se a relevância do ferro no transporte de oxigênio e a carência desse micronutriente na dieta de uma parte substancial da população mundial, a deficiência de ferro destaca-se como a principal origem da anemia, afetando mais de 50% dos casos em todo o mundo.

As formas de classificação das anemias oferecem vantagens práticas de direcionar os profissionais da saúde na investigação de suas causas. Isso é especialmente relevante, uma vez que, além da apresentação clínica, o médico frequentemente tem acesso, em estágios iniciais, aos resultados do hemograma, que incluem os parâmetros hematimétricos e contagem das outras séries de células (leucócitos e plaquetas). Esses dados adicionais também apresentam um papel significativo na elaboração do diagnóstico de uma anemia (SANTIS, 2019).

Tratando-se de distúrbio de falência medular, a Anemia Aplástica (AA) consiste em uma condição rara e grave caracterizada por uma hipocelularidade e redução das células sanguíneas. É induzida pela destruição do sistema imune mediada por linfócitos T, resultando em deficiência grave de células-tronco hematopoiéticas (ZHANG et al., 2023).

A Anemia Aplástica (AA) caracteriza-se pela presença de pancitopenia e pela redução na quantidade de células da medula óssea. Essa condição pode levar ao desenvolvimento de sintomas clínicos graves, incluindo anemia crônica, hemorragias e risco elevado de infecções. Embora a maioria dos casos de AA adquirida seja de causa desconhecida (idiopática), também é reconhecida a associação da AA com substâncias tóxicas presentes no ambiente ou relacionada ao trabalho, como o benzeno, infecções virais, contaminação de fontes de água e exposição a fertilizantes de origem animal e pesticidas usados na agricultura (ZHU et al., 2019).

As doenças medulares geralmente causam o comprometimento total, afetando a produção das três linhagens hematopoiéticas. Quando há uma deficiência hematopoiética global, decorrente da diminuição do tecido medular funcional e com substituição por tecido adiposo, denomina-se Aplasia (FAILACE, 2015).

Os sintomas clínicos como, anemia, manchas na pele, sangramentos e infecções recorrentes, costumam ser as primeiras demonstrações da Anemia Aplástica, podendo ocorrer em todas as idades, porém são mais comuns em jovens de 10 a 25 anos e os idosos maiores 60 anos são os mais suscetíveis à doença, não havendo diferença significativa por sexo (WANG; LIU, 2019).

Os exames para o diagnóstico da Anemia Aplástica são fundamentais devido à gravidade dessa doença hematológica rara. A identificação precoce é importante para iniciar o tratamento apropriado, melhorando a qualidade de vida e aumentando as chances de sobrevivência dos pacientes. Além disso, a pesquisa nesse campo pode resultar em avanços terapêuticos e estratégias preventivas, contribuindo para o cuidado eficaz dos pacientes com essa condição grave.

## **1.1 Justificativa**

Os exames diagnósticos para a anemia são diversos, todavia, na vivência clínica, o exame mais utilizado é o hemograma. O hemograma é considerado um dos exames hematológicos mais importantes, pois ele possibilita a classificação da anemia conforme a sua intensidade e o seu tamanho através do Volume Corpuscular Médio (VCM) das hemácias, além de apresentar os valores quantitativos dos leucócitos, exibir também a sua estrutura morfológica

e, também, quantificar se as plaquetas estão diminuídas em casos de falência ou comprometimento da medula óssea, bem como em algumas formas de anemia (SANTIS, 2019).

A avaliação da contagem de reticulócitos também possui grande relevância, principalmente para fins diagnósticos, pois auxilia na determinação do nível de atividade da eritropoiese. Isso permite discernir se a origem da anemia é central, indicada por uma contagem baixa de reticulócitos conhecida como anemia hipoproliferativa ou reticulocitopenia, ou se está associada à destruição ou perda de eritrócitos, sugerida por um aumento na contagem de reticulócitos chamada de reticulocitose (SANTIS, 2019).

A análise da medula óssea é conduzida por meio de um procedimento citológico ao qual denomina-se mielograma, realizado após a aspiração das partículas medulares e sangue. Além disso, é realizado através de exame histológico denominado biópsia de medula óssea, que requer a extração de um fragmento ósseo. Com frequência, as informações obtidas tanto no mielograma quanto na biópsia são combinadas para proporcionar um diagnóstico mais preciso na Anemia Aplástica (ROSENFELD, 2000).

Por se tratar de um distúrbio grave, cuja origem tem sido associada a medicamentos, substâncias químicas e fatores ambientais de acordo com a descrição, a biópsia da medula óssea apresentará uma diminuição significativa na quantidade de células, sendo substituídas por tecido adiposo, e na análise do mielograma mostrará uma presença limitada de linfócitos, plasmócitos e fibroblastos (AZEVEDO, 2019).

A ausência clara da causa para a pancitopenia é a principal razão para realizar o teste da medula óssea. É sempre mais conveniente e eficaz encaminhar o paciente a um hematologista que realize tarefas laboratoriais para consulta do que solicitar um exame de medula óssea diretamente ao laboratório. O hemograma e a indicação são reavaliados pelo especialista, que então julga a utilidade dos resultados obtidos e escolhe entre mielograma, biópsia ou ambos (FAILACE, 2015).

Estudar a Anemia Aplástica, auxilia os profissionais de saúde a diferenciá-la de outras doenças com sintomas semelhantes, possibilitando um diagnóstico preciso e direcionando o paciente para o tratamento apropriado.

## **1.2 Problematização**

As anemias consistem em um problema de Saúde Pública, amplamente distribuído na população, que eleva ao risco de morbidade e mortalidade, principalmente em crianças, mulheres grávidas e idosos. Os efeitos da anemia podem incluir uma redução na produção de serviços, desfechos adversos durante a gravidez, aumento da mortalidade e morbidade tanto em

mães quanto em recém-nascidos, deterioração das capacidades cognitivas, desenvolvimento de demência e desempenho educacional abaixo do esperado. Trata-se da enfermidade sanguínea mais prevalente, sendo estimado que em 2013 aproximadamente 27% da população global, equivalente a 1,93 bilhão de indivíduos, tenha sido afetada pela anemia (MACHADO et al., 2019; JENG; CHEN, 2022).

A incidência de Anemia Aplástica é significativamente mais alta na Coreia e no Japão cerca de 2 a 5 vezes mais, em relação com a América do Norte e a Europa. A taxa de mortalidade geralmente varia de 2 a 18 por milhão por ano na população em geral, enquanto nos Estados Unidos é de 0,5 por 100.000 anualmente. Esta condição é rara em crianças pequenas, mas sua incidência aumenta gradualmente até atingir um pico entre os 20 e os 60 anos, seguido por uma diminuição após os 60 anos (ULLOA; MUSAYON, 2013).

Tratando-se da Anemia Aplástica tem-se uma condição adquirida que apresenta diminuição generalizada das células sanguíneas na circulação periférica, é conhecida como pancitopenia, sendo associada a uma redução na produção de células sanguíneas na medula óssea, afetando as células precursoras no processo da formação dos glóbulos vermelhos (SANDES, 2020).

A Anemia Aplástica tem como características a pancitopenia, tendo a medula óssea aparentando-se estar vazia resultante de uma diminuição significativa de células-tronco hematopoiéticas e células progenitoras. A pancitopenia normalmente acontece quando há uma redução das três principais linhagens celulares no hemograma os eritrócitos, leucócitos e plaquetas, decorrente de várias causas, que podem ser amplamente classificadas como a diminuição na produção da medula óssea ou o aumento da destruição periférica (SCHEINBERG, 2011; HOFFBRAND; MOSS, 2018).

A medula óssea é o principal local da produção das células sanguíneas a partir do 6º ao 7º mês da formação fetal, desde a infância até a vida adulta, sendo um dos únicos locais de geração de novas células sanguíneas. As células em formação residem fora das cavidades medulares, enquanto as células maduras são depositadas nos sítios sinusais, da microcirculação da medula e, a partir desse ponto, entram na corrente sanguínea (HOFFBRAND; MOSS, 2018).

É reconhecido que a deficiência de células-tronco hematopoiéticas e células progenitoras, distúrbio imunológicos, microambiente hematopoiético anormal da Medula Óssea (MO) e anormalidades de fundo genético são os principais fatores na patologia da Anemia Aplástica (LI et al., 2023).

Estudos epidemiológicos relacionam a propagação da AA à exposição a drogas, substâncias químicas, radiação e a várias doenças. Em 60% a 75% dos casos, não há evidência

de um fator causador, sendo então, conhecida como Anemia Aplástica Idiopática. O mecanismo pelo qual certas substâncias químicas causam AA é desconhecido. A hipótese mais plausível é que as células-tronco pluripotentes têm uma enorme vulnerabilidade específica, adquirida ou genética (AZEVEDO, 2019).

Existem outras circunstâncias que podem resultar em sintomas semelhantes, como a presença de baixos níveis sanguíneos e uma medula óssea com pouca atividade celular. No entanto, geralmente, o termo "Anemia Aplástica" é aplicado quando não se identifica uma causa óbvia para essa condição (SANDES, 2020). Considerando a fisiopatologia da AA questiona-se: Como os exames hematológicos contribuem para o diagnóstico preciso e estabelecem a gravidade da aplasia medular, considerando os desafios associados à pancitopenia apresentada no sangue periférico?

### **1.3 Objetivos**

#### **1.3.1 Geral**

Evidenciar a importância dos exames hematológicos e a sua contribuição no diagnóstico da Anemia Aplástica.

#### **1.3.2 Específico**

- Explicar sobre a necessidade do diagnóstico preciso da Anemia Aplástica;
- Discutir as diferentes classificações da AA;
- Descrever os principais exames hematológicos para o diagnóstico da AA;
- Identificar as alterações hematológicas encontradas em pacientes portadores da AA;
- Relacionar a AA com a enzima telomerase e os telômeros;
- Abordar as formas terapêuticas na AA;
- Apontar as estatísticas da AA no Brasil;
- Evidenciar a importância do biomédico no diagnóstico da AA.

### **1.4 Procedimentos Metodológicos**

A revisão de literatura é indispensável desde o primeiro momento de um estudo científico, nesta seção apresenta-se a abordagem metodológica adotada para conduzir o presente estudo sobre a Anemia Aplástica. A escolha desse tipo de pesquisa, se deve à necessidade de obter uma compreensão sólida sobre a AA e o seu diagnóstico por meios dos exames hematológicos. Para alcançar esses objetivos, segue-se uma série de etapas cuidadosamente

planejadas através das informações disponíveis na literatura, incluindo artigos científicos, livros e revistas.

Este estudo é fundamentado em uma pesquisa bibliográfica, onde os artigos selecionados como os artigos científicos mais relevantes e atualizados relacionados à AA e todas as fontes secundárias utilizadas foram devidamente referenciados de acordo com as normas acadêmicas. Estes serão lidos detalhadamente e as informações essenciais serão extraídas em conformidade como temas-chave, como “Anemia Aplástica”, “diagnóstico/aplástica”, “exames hematológicos/aplástica”, “pancitopenia” e “telômeros”. A coleta de dados para este estudo será realizada por meio das plataformas como: Nacional Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Google Acadêmico, The Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Academia de Ciência e Tecnologia (ACeT), com publicações compreendidas entre os anos de 2000 a 2023, sendo utilizado para compor o trabalho o total de 48 publicações, entre artigos, revistas e livros. O presente estudo está em andamento, tendo início em 2023/2 e término previsto para 2024/1.

O objetivo deste trabalho é explorar a Anemia Aplástica a partir do seu desenvolvimento, investigando suas causas, sintomas, diagnóstico, opções de tratamento e desafios associados a essa patologia. A análise dos dados obtidos será de importância fundamental para compreender as múltiplas dimensões da AA, incluindo seus aspectos clínicos e seu diagnóstico.

Em suma, a metodologia adotada neste estudo busca garantir a obtenção de informações confiáveis sobre a AA, por meio de uma revisão narrativa bibliográfica. A análise criteriosa dos dados permite a identificação de percepções relevantes que contribuem para uma compreensão mais completa dessa condição hematológica complexa.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

O capítulo a seguir apresenta a definição da Anemia Aplástica (AA), suas características e os principais sintomas, além de explorar suas possíveis causas, incluindo fatores genéticos e ambientais. A AA pode ocorrer em todas as idades, porém, os jovens de 10 a 25 anos e os idosos maiores 60 anos são os mais suscetíveis à doença. O diagnóstico é abordado por meio de exames hematológicos e biópsia da medula óssea. O tratamento é diferente, variando-se com a idade do paciente, a gravidade e a causa da Anemia Aplástica, incluindo transfusões de sangue, medicações imunossupressoras e transplante de medula óssea. Com intervenção precoce e tratamento adequado, muitos pacientes podem gerenciar a condição e desfrutar de uma boa qualidade de vida.

### **2.1 Anemia Aplástica**

A descrição funcional da Anemia Aplástica é a incapacidade das células progenitoras do sangue, de se multiplicarem e amadurecerem, sem uma causa identificável. Esta descrição não esclarece se a falha das células progenitoras é devido a um problema interno ou decorrente de mudanças no ambiente em que se desenvolvem. Assim, o diagnóstico de anemia aplástica é feito com base nos sintomas observados e nos resultados dos exames clínicos hematológicos (ULLOA; MUSAYON, 2013).

A Anemia Aplástica, também denominada como, aplasia medular, é uma das condições hematológicas mais raras. É uma doença com uma alta taxa de mortalidade, que se caracteriza pela redução dos principais componentes celulares do sangue periférico. Essa anemia está relacionada a uma medula óssea com uma enorme redução na sua capacidade de produção de células sanguíneas, sem apresentar indícios de infiltração neoplásica ou de síndrome mieloproliferativa (SILVA et al., 2018).

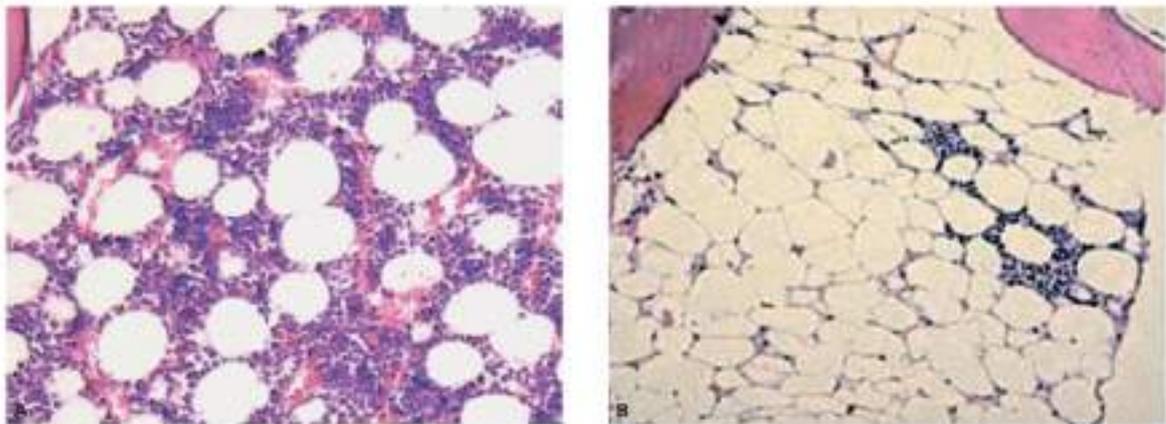
De acordo com os autores Silva et al. (2018) o primeiro estudo sobre falência da medula óssea é tradicionalmente atribuído ao ano de 1888, quando o biólogo Paul Ehrlich descreveu o caso de uma mulher jovem que faleceu após uma doença aguda. Essa doença se

caracterizava por uma anemia grave, sangramento na pele e retina, e febre elevada. Ehrlich ficou impressionado com a ausência de células vermelhas nucleadas e com a presença de gordura na medula óssea da paciente. Naquela época, surgiu a hipótese de que a pancitopenia que também é caracterizada como uma diminuição de todas as células sanguíneas, estava relacionada à falta de células na medula óssea. Com base nessa morfologia, ele deduziu a existência de um mecanismo de falha na regeneração das células sanguíneas, como mostra a (Figura 1).

**Figura 1:** Anemia Aplástica

(A) Medula óssea normal

(B) Medula hipocelular, lipossubstituída



**Fonte:** Pedroso; Lopes (2012).

A Anemia Aplástica, ou aplasia medular é uma condição causada por diversos fatores externos ou desconhecidos. É caracterizada por uma disfunção das células-tronco hematopoiéticas pluripotentes, resultando em uma tríade de anemia, neutropenia e trombocitopenia, que é a redução de todas as células sanguíneas, conhecida como pancitopenia. Mesmo quando a medula óssea está sem células hematopoiéticas, ela mantém sua estrutura, com substituição dessas células por tecido adiposo (GUERRA; VALGUEIRO; ALBUQUERQUE, 2021).

Os processos envolvidos no desenvolvimento da aplasia medular ainda não estão completamente esclarecidos. Geralmente, são considerados três possíveis mecanismos: danos intrínsecos às células progenitoras do sangue, participação do sistema imunológico e na manutenção da redução de células sanguíneas, e as alterações no microambiente da medula óssea. Esses mecanismos são provavelmente relevantes para diversas causas da aplasia, porém o dano às células progenitoras do sangue (Stem Cells) parece ser o fator principal em casos de danos diretos ao Ácido Desoxirribonucleico (DNA) celular (SILVA et al., 2018).

## 2.2 Classificação da Anemia Aplástica

No (Quadro 1) os autores Martins et al. (2016), demonstram que a classificação da anemia aplástica é determinada com base na quantidade de células da medula óssea e na diminuição das células no sangue periférico, dividindo-se em três categorias: Anemia Aplástica Grave (AAG), Anemia Aplástica Muito Grave (AAmG) e Anemia Aplástica Não Grave (AAnG).

**Quadro 1:** Critérios de gravidade da Anemia Aplástica

|                              |                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anemia aplástica grave       | Celularidade medular < 25%<br>Dois de três dos parâmetros de sangue:<br>1. neutrófilos < 500/mm <sup>3</sup><br>2. plaquetas < 20.000/mm <sup>3</sup><br>3. reticulócitos < 20.000/mm <sup>3</sup> |
| Anemia aplástica muito grave | Semelhante aos critérios para a aplasia grave e neutrófilos < 200/mm <sup>3</sup>                                                                                                                  |
| Anemia aplástica não grave   | Não preenche critérios para a anemia aplástica grave e muito grave                                                                                                                                 |

**Fonte:** Martins et al. (2016).

A AAG é caracterizada por uma celularidade medular inferior a 25% e que apresente pelo menos dois dos seguintes critérios: contagem de neutrófilos abaixo de 500/mm<sup>3</sup>, contagem de plaquetas inferior a 20.000/mm<sup>3</sup> e com uma porcentagem de reticulócitos corrigida inferior a 1% (ou reticulócitos em número absoluto inferior a 20.000/mm<sup>3</sup>). A AAmG, por sua vez, é uma forma mais grave que atende aos critérios da AAG e apresenta uma contagem de neutrófilos inferior a 200/mm<sup>3</sup>. Já a Anemia Aplástica Não Grave é usada quando a condição não preenche os critérios para ser classificada como AAG ou AAmG, o que implica que a celularidade da medula óssea é superior a 25% e as citopenias periféricas não são tão severas (MARTINS et al., 2016).

A Anemia Aplástica pode ser classificada em dois grupos distintos: adquirida e congênita. A forma adquirida ocorre quando não são identificados fatores predisponentes para o seu desenvolvimento, podendo ser causada por exposição a substâncias como drogas, produtos químicos, radiação, infecções, ou pela presença da hemoglobinúria paroxística noturna. Por outro lado, a forma congênita está relacionada a condições médicas, genéticas ou

familiares, como: Anemia de Fanconi, Disqueratose Congênita, Anemias Aplásticas Familiares, Síndrome de Down, entre outras como mostra o (Quadro 2) (LUSTOSA et al., 2023).

**Quadro 2:** Classificação etiológica das Anemias Aplásticas

| <b>Adquirida: Idiopática (70%)</b> |
|------------------------------------|
| <b>Secundária (15%)</b>            |
| Infecção - pós-hepatite            |
| Parvovírus B19                     |
| HIV                                |
| Infecção por micobactérias         |
| EBV                                |
| Tóxico - radiação                  |
| Drogas citostáticas                |
| Medicamentos                       |
| Imune: fasciíte eosinofílica       |
| GVHD                               |
| Gravidez                           |
| LES                                |
| Timona                             |
| HPN                                |
| <b>Congênitas (15%)</b>            |
| Anemia de Fanconi                  |
| Disqueratose congênita             |
| Síndrome de Shwachman-Diamond      |
| Trombocitopenia amegacariocítica   |
| Anemia de Diamond-Blackfan         |

**Fonte:** Martins et al. (2016).

Na maioria dos casos, a disfunção da medula óssea é caracterizada pela escassez simples das células precursoras relacionadas. No entanto, também é possível que essa disfunção ocorra mesmo quando a medula óssea ainda apresenta uma quantidade considerável de células, o que pode ser resultado de uma hematopoiese ineficiente. Essa condição pode estar associada a anomalias citogenéticas ou a células que sofreram alterações genéticas, como observado na Hemoglobinúria Paroxística Noturna (PNH), que há relação com a Anemia Aplástica (RODGERS; YOUNG, 2017).

As síndromes que causam a disfunção da medula óssea, caracterizam-se pela produção inadequada e insuficiente das células sanguíneas, o que leva a uma redução na contagem de células vermelhas, brancas e plaquetas no sangue periférico. Essa disfunção pode ter origem

adquirida ou hereditária, afetando uma única linhagem ou todas as três principais linhagens de células sanguíneas, resultando em pancitopenia (RODGERS; YOUNG, 2017).

### 2.2.1 Anemia Aplástica Adquirida

As condições adquiridas em sua maior parte, não possuem uma causa conhecida, sendo denominadas idiopáticas. No entanto, em alguns casos, é possível identificar agentes ou condições que podem estar relacionados a essa condição, que são: Agentes tóxicos como radiação, substâncias químicas como benzeno e medicamentos citotóxicos; Drogas associadas como butazonas, indometacina, ibuprofeno, Anti-Inflamatórios Não-Hormonais (AINH), aspirina, antibióticos como cloranfenicol e sulfonamidas, anticonvulsivantes como hidantoína e carbamazepina, antitireoidianos como metimazol e propiltiouracil, D-penicilamina, sais de ouro, anti-histamínicos como ranitidina e cimetidina, sedativos como clorpromazina, alopurinol e quinidina e outros medicamentos que serão apresentados no (Quadro 3). E infecções como hepatites, Epstein-Barr (EBV), Citomegalovírus (CMV), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e Parvovírus; Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN); Gestação; Doenças Autoimunes como Timoma e Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) (HAMERSCHLAK, 2010).

**Quadro 3:** Medicamentos associados à Anemia Aplástica

| Anticonvulsivantes      | Antimicrobianos | Anti-histamínico        | Analgésicos/anti-inflamatórios | Cardiovascular                   |
|-------------------------|-----------------|-------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Carbamazepina           | Cloranfenicol   | Clorfeniramina          | Penicilamina                   | Captopril                        |
| Hidantoína              | Dapsona         | Pirilamina              | Fenilbutazona                  | Metildopa                        |
| Felbamato               | Meticilina      | Tripelenamina           | Oxifenbutazona                 | Procainamida                     |
| Etossuximida            | Mebendazol      | Ranitidina              | Diclofenaco                    | Nifedipina                       |
| Fenacemida              | Cefalosporina   | Cimetidina              | Ibuprofeno                     | Propranolol                      |
| Primidona               | Penicilina      | <b>Antiartrite</b>      | Indometacina                   | Quinidina                        |
| Fenitoína               | Estreptomicina  | Sais de ouro            | Naproxeno                      | <b>Sedativos/tranquilizantes</b> |
| Trimetadiona            | Betalactâmicos  | Colchicina              | Sulindaco                      | Clordiazepóxidos                 |
| <b>Antitireoideanos</b> | Anfotericina    | <b>Antiplaquetários</b> | Fenacetina                     | Clorpromazina                    |
| Carbimazol              | Flucitosina     | Ticlopidina             | Salicilamidas                  | Lítio                            |
| Metimazol               | Quinacrina      | <b>Hipoglicemiantes</b> | <b>Diuréticos</b>              | Meprobamato                      |
| Metiltiouracil          | Cloroquina      | Clorpropamida           | Acetazolamida                  | <b>Outros</b>                    |
| Perclorato              | Mepacrina       | Tolbutamida             | Clorotiazida                   | Alopurinol                       |
| Propiltiouracila        | Pirimetamina    |                         | Furosemida                     | Interferona                      |
| Tlocianeto              | Fluconazol      |                         |                                | Pentoxifilina                    |
|                         | Zidovudina      |                         |                                | Omeprazol                        |

**Fonte:** Martins et al. (2016).

A complexidade da fisiopatologia da Anemia Aplástica Adquirida (AAA) decorre da ampla variedade de fatores envolvidos, tais como: medicamentos, substâncias químicas,

radiação ionizante, agentes infecciosos e gravidez. Sua origem está relacionada a um processo imunológico combinado com um componente genético. O avanço no entendimento do mecanismo fisiopatológico da AAA tem sido viabilizado graças aos progressos nas áreas de toxicologia, virologia, farmacologia, imunologia, citometria de fluxo e biologia molecular (MARTINS et al., 2016).

A Anemia Aplástica Adquirida surge devido a danos bioquímicos ou imunológicos nas células iniciais responsáveis pela produção de sangue, levando à sua incapacidade de se reproduzirem adequadamente e manterem os níveis sanguíneos normais. Isso se manifesta como uma redução em todas as células sanguíneas periféricas, conhecida como pancitopenia, devido à falha da medula óssea, que está hipocelular e não mostra sinais de invasão por células cancerígenas ou outras condições como mieloproliferativas ou fibrose (SILVA et al., 2018).

Os agentes infecciosos mais frequentemente associados à Anemia Aplástica adquirida são os vírus, sendo que diferentes famílias virais podem infectar as células da medula óssea. Isso pode resultar em danos diretos às células hematopoiéticas devido à infecção e citólise, ou indiretamente, estimulando vias imunológicas secundárias que desencadeiam processos autoimunes, resultando no esgotamento de células progenitoras e tronco, ou na destruição do estroma de apoio (SILVA et al., 2018).

### 2.2.2 Anemia Aplástica Congênita

A Anemia Aplástica Congênita (AAC), inclui condições hereditárias, onde a medula óssea não tem um funcionamento adequado, geralmente aparece nos primeiros anos de vida, podendo estar relacionada a uma ou diversas anomalias físicas. Esta patologia engloba doenças relacionadas a condições congênitas, genéticas ou familiares (AZEVEDO, 2019).

As condições congênitas são raras e afetam principalmente pessoas que têm condições médicas subjacentes, como Anemia de Fanconi (AF), Disqueratose Congênita (DC), Síndrome de Shwachman-Diamond (SSD) e Anemia de Diamond-Blackfan (ADB). Essas doenças hereditárias aumentam significativamente o risco de desenvolver falência medular, leucemias e tumores sólidos ao longo da vida. Podendo ou não se manifestar através de características físicas distintas e podem ser diagnosticadas tanto na infância quanto na idade adulta (HAMERSCHLAK, 2010).

A AF é uma síndrome de instabilidade cromossômica que segue uma herança autossômica recessiva, as manifestações fenotípicas mais comuns incluem baixa estatura, micrognatia, anomalias ósseas e renais, manchas café com leite na pele e hipertelorismo. A DC por outro lado, é uma condição hereditária com três modos de herança possíveis (autossômica

dominante, autossômica recessiva e ligada ao X), se caracteriza pela tríade de pigmentação da pele, distrofia ungueal e leucodisplasia de mucosas; além disso, podem ocorrer outras manifestações não cutâneas, como problemas dentários, gastrointestinais, geniturinários, neurológicos, esqueléticos e pulmonares. A SSD é caracterizada pela presença de insuficiência exócrina pancreática e falência medular (HAMERSCHLAK, 2010).

A Anemia Aplástica congênita, refere-se as condições hereditárias, caracterizadas pela disfunção da medula óssea, que costumam se manifestar nos primeiros anos de vida. Essas condições também estão frequentemente relacionadas a uma ou mais anormalidades somáticas (SILVA et al., 2018).

### 2.2.3 Fatores de risco para Anemia Aplástica

Desde 1897, quando o primeiro caso de Anemia Aplástica relacionada ao benzeno foi documentado, sabe-se que substâncias tóxicas podem afetar adversamente o sistema hematológico. Ao longo da história, medicamentos e substâncias químicas têm sido consistentemente identificados como o grupo mais comumente associado à etiologia da anemia aplástica em séries clínicas e estudos epidemiológicos. Os Resultados desses estudos, estabelecem uma ligação entre o surgimento da anemia aplástica e a exposição a medicamentos, substâncias químicas, radiação e várias doenças. Entre 60 a 75% dos casos, não há evidência clara de um fator causal específico, levando à designação da condição como Anemia Aplástica Idiopática (SILVA et al., 2018).

Como afirma Silva et al. (2018) acredita-se que a Anemia Aplástica resulte de danos às células-tronco hematopoiéticas pluripotentes, levando a uma redução ou até mesmo ausência delas na medula óssea. Essa condição pode se apresentar de diversas maneiras e gravidades, desde uma falência medular rápida e grave até uma manifestação mais leve e crônica, que pode ser acompanhada com observação clínica regular e suporte transfusional personalizado.

De acordo com Ferreira et al. (2023) o medicamento Dipirona é um analgésico e antipirético potente amplamente utilizado no Brasil, embora seja proibido em países como Estados Unidos, Japão e em muitos países da Europa devido aos seus efeitos colaterais. A preocupação principal reside no fato de que a Dipirona, também conhecida como Metamizol, possui uma toxicidade para a medula óssea que pode afetar o sistema hematopoiético, levando ao desenvolvimento de Anemia Aplástica (caracterizada por anemia, leucopenia e trombocitopenia) e Agranulocitose (baixa contagem de granulócitos, inferior a 500/mm<sup>3</sup>).

A exposição à radiação ionizante é citada como uma das causas de insuficiência medular. As primeiras observações sobre a relação entre radiação ionizante e alterações

sanguíneas foram registradas logo após a descoberta do raio X. Essa forma de radiação, como os raios gama e as partículas alfa e beta, afeta as células progenitoras, podendo resultar em distúrbios na replicação das células responsáveis pela produção de sangue e até mesmo na morte de linfócitos. Além disso, doenças autoimunes estão associadas à destruição de órgãos específicos por linfócitos T ativados, o que é desencadeado pela ativação de linfócitos citotóxicos e pela produção de citocinas, como o TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IL-6, que inibem a proliferação de células-tronco e progenitoras (SILVA et al., 2018).

### **2.3 Principais exames hematológicos no diagnóstico da Anemia Aplástica**

Com o constante avanço das técnicas de diagnóstico no campo e o crescente reconhecimento das bases genéticas das doenças, o algoritmo de diagnóstico padrão para a Anemia Aplástica tornou-se mais complexo. A necessidade de alinhar essa diversidade de métodos de diagnóstico com a crescente preferência pelo uso de TMO de doador relacionado, tanto compatível quanto incompatível, requer a atualização de diretrizes para garantir que os caminhos diagnósticos e terapêuticos apropriados sejam seguidos (DEZERN; CHURPEK, 2021).

A prática da hematologia é marcada pela rápida e segura análise dos componentes celulares do sangue e da medula óssea. Informações clínicas importantes podem ser obtidas em menos de uma hora através da centrifugação do hematócrito e da avaliação microscópica do sangue periférico ou da medula óssea, utilizando tecnologia que está disponível há mais de setenta e cinco anos. Além disso, um hemograma completo automatizado, que inclui a medição da hemoglobina, do hematócrito, a contagem de leucócitos e plaquetas, a diferenciação dos tipos de leucócitos e estimativas do tamanho dos glóbulos vermelhos, podem ser fornecidos em questão de minutos (RODGERS; YOUNG, 2017).

Os exames laboratoriais têm como finalidade confirmar o diagnóstico, determinar o prognóstico, contribuir para a investigação das causas da aplasia medular, procurar a presença de clones relacionados e conduzir a terapia. Para estabelecer o diagnóstico, são realizados vários exames como a contagem completa de células sanguíneas, a análise da presença de reticulócitos, a avaliação morfológica do aspirado medular e a biópsia da medula óssea. Esses mesmos procedimentos são igualmente empregados para determinar a gravidade da Anemia Aplástica (MARTINS et al., 2016).

Para estabelecer um diagnóstico, é necessário conduzir uma análise detalhada no histórico do paciente, incluindo questionamentos sobre o uso de medicamentos, exposição a substâncias tóxicas, presença de sinais e sintomas que sugerem doenças autoimunes ou

reumatológicas, histórico familiar de falência medular, ocorrência de infecções e carências nutricionais, entre outros fatores relevantes. Os exames laboratoriais têm uma importância fundamental na validação de um diagnóstico, incluindo a realização de um hemograma completo, análise na contagem diferencial e contagem de reticulócitos (LUSTOSA et al., 2023).

As referências fornecidas pela análise do sangue periférico visam responder a seguintes questões fundamentais: a medula óssea está gerando um número suficiente de células maduras de diferentes linhagens? O desenvolvimento celular nos seus estágios de proliferação, diferenciação e obtenção de funções de cada tipo celular se desenvolvem corretamente em todas as suas linhagens? Esses questionamentos podem ser respondidos por parâmetros numéricos disponibilizado por sistemas automatizados de hematologia e por exame morfológico de células usando microscopia (GROTTO, 2009).

Para o diagnóstico da Anemia Aplástica, os exames necessários incluem o hemograma e a histologia da medula óssea. O hemograma revela uma diminuição nas contagens de células sanguíneas, apresentando pancitopenia, anemia normocítica ou macrocítica com (reticulocitopenia, neutropenia absoluta, linfocitose relativa e plaquetopenia). A biópsia da medula óssea mostra a substituição do tecido hematopoiético por tecido adiposo. O aspirado medular indica uma redução na quantidade de células, com a presença de macrófagos, plasmócitos e linfócitos; ocasionalmente, em áreas específicas, podem ser observados grupos de eritroblastos, que por vezes podem exibir características displásicas (HAMERSCHLAK, 2010).

### 2.3.1 Hemograma

O hemograma tem como objetivo principal, avaliar o estado geral do paciente e diagnosticar uma variedade de patologias, incluindo anemias, policitemias, aplasias medulares, infecções, leucemias/leucoses, trombocitose e trombocitopenia. Por ser uma das análises mais comuns na prática médica, o hemograma fornece uma visão ampla da condição clínica do paciente, graças aos seus dados gerais (ROSENFELD et al., 2019).

A avaliação das células sanguíneas por meio do hemograma pode ser conduzida de maneira manual ou automatizada, empregando testes específicos para os diferentes componentes sanguíneos, que são as células vermelhas - denominado eritograma, as células brancas - denominado leucograma, e as plaquetas - denominada plaquetograma. A abordagem automatizada está gradualmente substituindo o método manual, embora a contagem utilizando a câmara de Neubauer ainda seja empregada para garantir o controle de qualidade interno e nas instituições de pesquisas (AZEVEDO, 2019).

O hemograma, embora com suas limitações diagnósticas, quando interpretado por um clínico com profundo conhecimento das funções celulares e das bases fisiopatológicas das doenças, pode representar uma ferramenta de avaliação relevante em diversas situações. Isso abrange a utilização do hemograma no diagnóstico e acompanhamento de doenças hematológicas, na detecção de infecções e no monitoramento terapêutico. Novos parâmetros laboratoriais derivados de sistemas automatizados podem ser úteis na análise do sangue e da medula óssea, contanto que sejam empregados com cuidado. No entanto, é fundamental ressaltar que a microscopia ainda mantém sua grande importância na identificação de várias anomalias relacionadas à formação das células sanguíneas (GROTTO, 2009).

No hemograma completo da Anemia Aplástica observa-se o resultado de pancitopenia. Geralmente, percebe-se uma diminuição uniforme na concentração de hemoglobina, bem como nas contagens de neutrófilos e plaquetas, apresentadas no (Quadro 04). Nas fases iniciais é possível que ocorra uma redução isolada em algumas dessas células, principalmente na contagem de plaquetas. Normalmente, as contagens de linfócitos permanecem normais, no entanto, há presença de uma diminuição nos níveis de monócitos que requer uma investigação mais aprofundada para descartar condições como a leucemia de células pilosas ou a insuficiência hereditária da medula óssea, que pode estar associada à mutação do gene GATA2 (KILLICK et al., 2015).

**Quadro 4:** Hemograma de Anemia Aplástica severa

| Material biológico: Sangue Total/EDTA |                                                                                                                                                                 | Método: Automatizado por Tecnologia Óptica com revisão microscópica, se aplicável |                  |                                |                  |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------|------------------|
| <b>SÉRIE VERMELHA</b>                 |                                                                                                                                                                 | Valores Referenciais                                                              |                  |                                |                  |
| Hemácias.....                         | 1,98 milh./mm <sup>3</sup>                                                                                                                                      |                                                                                   |                  | 3,90 a 5,40                    |                  |
| Hemoglobina.....                      | 6,80 g/dL                                                                                                                                                       |                                                                                   |                  | 11,00 a 16,10                  |                  |
| Hematócrito.....                      | 18,40 %                                                                                                                                                         |                                                                                   |                  | 35,00 a 47,00                  |                  |
| V.C.M.....                            | 92,93 fL                                                                                                                                                        |                                                                                   |                  | 60,00 a 98,00                  |                  |
| H.C.M.....                            | 32,8 pg                                                                                                                                                         |                                                                                   |                  | 26,50 a 31,00                  |                  |
| C.H.C.M.....                          | 36,33 g/dL                                                                                                                                                      |                                                                                   |                  | 31,50 a 36,00                  |                  |
| R.D.W.....                            | 14,60 %                                                                                                                                                         |                                                                                   |                  | 11,60 a 14,00                  |                  |
| <b>SÉRIE BRANCA</b>                   |                                                                                                                                                                 | %                                                                                 | /mm <sup>3</sup> | %                              | /mm <sup>3</sup> |
| Leucócitos.....                       |                                                                                                                                                                 |                                                                                   | 170              |                                | 3.600 a 11.000   |
| Blastos.....                          | 0                                                                                                                                                               | 0                                                                                 | 0                | 0                              |                  |
| Promielócitos.....                    | 0                                                                                                                                                               | 0                                                                                 | 0                | 0                              |                  |
| Mielócitos.....                       | 0                                                                                                                                                               | 0                                                                                 | 0                | 0                              |                  |
| Metamielócitos.....                   | 0                                                                                                                                                               | 0                                                                                 | 0 a 1            | 0 a 100                        |                  |
| Bastonetos.....                       | 0                                                                                                                                                               | 0                                                                                 | 0 a 6            | 0 a 550                        |                  |
| Segmentados.....                      | 11                                                                                                                                                              | 19                                                                                | 45 a 70          | 1.520 a 7.700                  |                  |
| Eosinófilos.....                      | 11                                                                                                                                                              | 19                                                                                | 1 a 7            | 36 a 770                       |                  |
| Basófilos.....                        | 0                                                                                                                                                               | 0                                                                                 | 0 a 3            | 0 a 330                        |                  |
| Linfócitos.....                       | 67                                                                                                                                                              | 114                                                                               | 20 a 50          | 720 a 5.500                    |                  |
| Linfócitos Reativos.....              | 0                                                                                                                                                               | 0                                                                                 | 0                | 0                              |                  |
| Monócitos.....                        | 11                                                                                                                                                              | 19                                                                                | 2 a 10           | 72 a 1.100                     |                  |
| Plaquetas.....                        | 31.000                                                                                                                                                          | mm <sup>3</sup>                                                                   |                  | 140 a 400.000 /mm <sup>3</sup> |                  |
| VPM.....                              | 11,0                                                                                                                                                            | fL                                                                                |                  | 7 a 12 (fL)                    |                  |
| Observação.....                       | <b>Plaquetas reavaliadas e confirmadas</b>                                                                                                                      |                                                                                   |                  |                                |                  |
| Observação.....                       | Devido a Leucopenia extremamente baixa, não foi possível realizar a revisão em lâmina. Contagem diferencial liberada conforme valores obtidos pelo equipamento. |                                                                                   |                  |                                |                  |

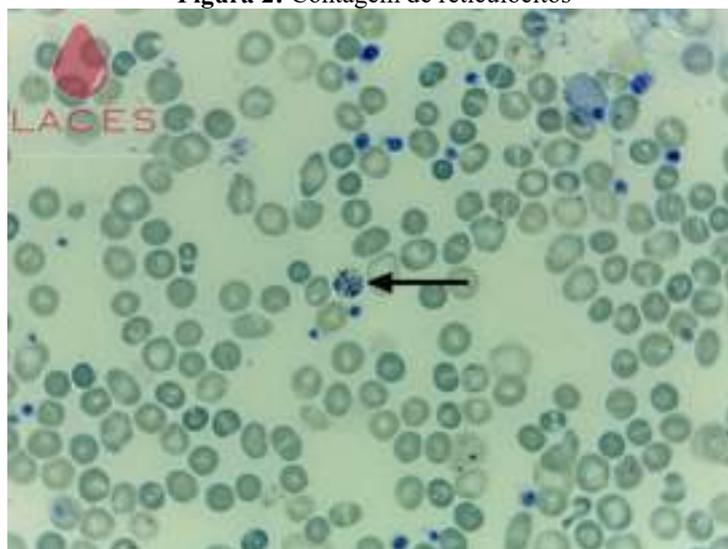
**Fonte:** Cedido por Laboratório Bioclínico de Análises Clínicas (adaptado) (2023).

### 2.3.2 Contagem de reticulócitos

Refere-se à contagem dos elementos da série vermelha que recentemente deixaram a medula óssea e entraram na corrente sanguínea e geralmente ocorre no período de até dois dias. A contagem automatizada de reticulócitos é altamente consistente e fornece informações valiosas na diferenciação das diferentes causas de anemia (SANDES, 2020).

A contagem de reticulócitos apresentado na (Figura 2) é um exame laboratorial, que verifica a capacidade de regeneração da medula ao contar os eritrócitos jovens chamados reticulócitos, e a análise microscópica do esfregaço sanguíneo, que permite a identificação de diferentes formas de glóbulos vermelhos e inclusões celulares, podem desempenhar um papel fundamental na diferenciação dos tipos de anemias durante o processo diagnóstico (TORTORA; DERRICKSON, 2023).

**Figura 2:** Contagem de reticulócitos



**Fonte:** Laces (2022).

Esse exame é particularmente útil no diagnóstico das anemias normocíticas, permitindo distingui-las entre regenerativas, onde há um aumento na contagem de reticulócitos, como nas anemias hemolíticas ou causadas por perda súbita de sangue, e regenerativas, onde não há aumento de reticulócitos, como nas anemias causadas por deficiências nutricionais, inflamatórias ou infiltração na medula óssea (SANDES, 2020).

Os valores normais para os reticulócitos, independentemente do sexo, idade ou etnia, variam entre 0,5% e 2%. Um aumento nos reticulócitos (acima de 2%) sugere uma atividade aumentada na produção de glóbulos vermelhos. Esse aumento na produção é observado em casos de anemias hemolíticas, devido à necessidade de substituição constante dos glóbulos vermelhos que são retirados precocemente da circulação, assim como na resposta ao tratamento

de anemias não hemolíticas. Por outro lado, uma diminuição nos reticulócitos ocorre em casos de anemias hipoproliferativas (por exemplo, ferropriva, megaloblástica etc.) e anemia aplástica (ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA, 2022).

A determinação da contagem absoluta de reticulócitos (calculada multiplicando a porcentagem de reticulócitos pelo número total de glóbulos vermelhos e dividindo por 100) é mais relevante clinicamente do que simplesmente considerar a porcentagem de reticulócitos. Isso ocorre porque a porcentagem de reticulócitos é afetada pela contagem total de glóbulos vermelhos e pelo hematócrito do paciente. Em situações em que a medula óssea está altamente estimulada, ela produz reticulócitos maiores, chamados reticulócitos policromatófilicos, que são ricos em Ácido Ribonucleico (RNA). Esses reticulócitos são liberados mais cedo da medula óssea e permanecem na circulação periférica por até três dias, corando-se com corantes supravitais. Isso significa que a contagem absoluta de reticulócitos pode superestimar a verdadeira taxa de produção de reticulócitos nessas condições clínicas (RODGERS; YOUNG, 2017).

### 2.3.3 Mielograma

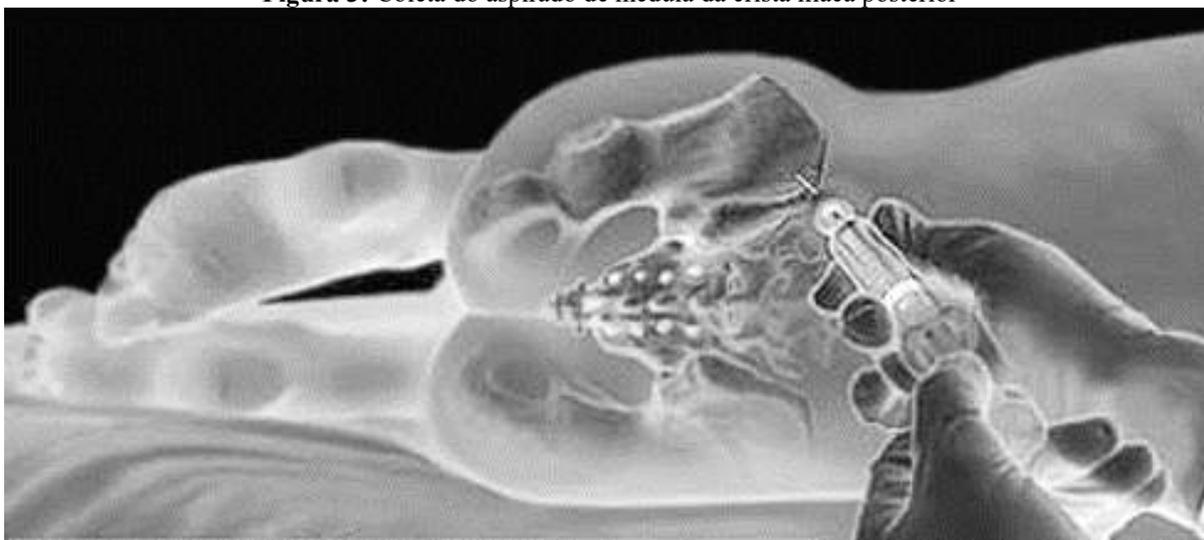
O mielograma é um procedimento que envolve a punção da medula óssea e para uma análise quantitativa e qualitativa das células sanguíneas. Geralmente a recomendação para realizar um mielograma está associada a anomalias identificadas no hemograma, como uma diminuição na contagem de células sanguíneas, aumento anormal de leucócitos ou presença de células atípicas. Esse procedimento é altamente valioso no diagnóstico de várias doenças hematológicas, tanto benignas quanto malignas, permitindo a detecção de metástases de outras neoplasias na medula óssea, monitoramento de tratamento ou determinação do estágio de uma condição hematológica (AZEVEDO, 2019).

O procedimento de aspiração da medula óssea, conhecido como mielograma, é comumente realizado em pacientes de todas as idades para investigar uma variedade de condições hematológicas, tanto benignas quanto malignas. Esse exame é fundamental para fornecer informações essenciais no diagnóstico e acompanhamento de doenças relacionadas ao sangue, infecções e reações do sistema hematológico (VICARI et al., 2021).

A coleta da amostra para o mielograma é preferencialmente realizada através da aspiração percutânea da crista ilíaca posterior, um procedimento relativamente seguro como mostra a (Figura 3). Esse método é mais simples e menos dolorido quando comparado à coleta no esterno, que era amplamente utilizada no passado. O mielograma é um exame destinado à avaliação do tecido interno do órgão responsável pela produção das células sanguíneas, ou seja,

a medula óssea. Após a punção (aspiração) da medula, a amostra é espalhada em uma lâmina e submetida à análise morfológica do seu esfregaço, após ser corada. A realização desse exame da medula óssea é de fundamental importância para o diagnóstico e o controle de diversas doenças hematológicas (OLIVEIRA; PEREIRA; BEITLER, 2015).

**Figura 3:** Coleta do aspirado de medula da crista ilíaca posterior



**Fonte:** Oliveira; Pereira; Beitler (2015).

O mielograma é um procedimento que examina a estrutura do órgão responsável pela produção das células sanguíneas, a medula óssea. Após coleta por punção (aspiração), a amostra de medula óssea é espalhada em uma lâmina e passa por análise morfológica do esfregaço corado. Uma amostra de medula óssea adequadamente coletada e espalhada em uma lâmina específica, a mesma usada para fazer o esfregaço no hemograma, deve conter tanto fragmentos ósseos (aglomerados) quanto a área mais delicada (cauda). Esses elementos são importantes para a avaliação da quantidade total de células e megacariócitos, bem como, para realizar a contagem diferencial das células nucleadas presentes no tecido medular (OLIVEIRA; PEREIRA; BEITLER, 2015).

Portanto, o mielograma desempenha um papel fundamental como uma valiosa ferramenta diagnóstica adicional em várias doenças hematológicas. A eficácia de sua análise está intrinsecamente ligada à correta solicitação do exame, à formulação adequada de hipóteses diagnósticas e ao uso adequado das técnicas de coleta, preparação de esfregaços e coloração da amostra (VICARI et al., 2021).

#### 2.3.4 Biópsia da medula

A realização da biópsia de medula óssea, agora facilitada pelo uso da agulha de Jamshidi, tornou-se uma prática comum devido à simplificação no processo de obtenção do material. A adaptação das dimensões da amostra e a redução do tempo necessário para descalcificação resultaram em uma melhoria significativa na qualidade histológica, permitindo ao patologista uma análise mais detalhada da morfologia das doenças hematológicas e não hematológicas. Para emitir um diagnóstico preciso, é imprescindível ter um conhecimento profundo do tecido hematopoiético normal, suas diversas linhagens celulares, variações relacionadas à idade, bem como integrar essas informações com outros dados clínicos e laboratoriais (ALVES, 2009).

A biópsia da medula óssea, além de ser um procedimento seguro e amplamente utilizado para avaliar uma variedade de patologias relacionadas ao sangue. Atualmente, esse exame é indicado para o diagnóstico de várias doenças hematológicas, carcinomas metastáticos na medula óssea, doenças de depósito e até mesmo doenças infecciosas (NOGUEIRA; VIEIRA, 2023).

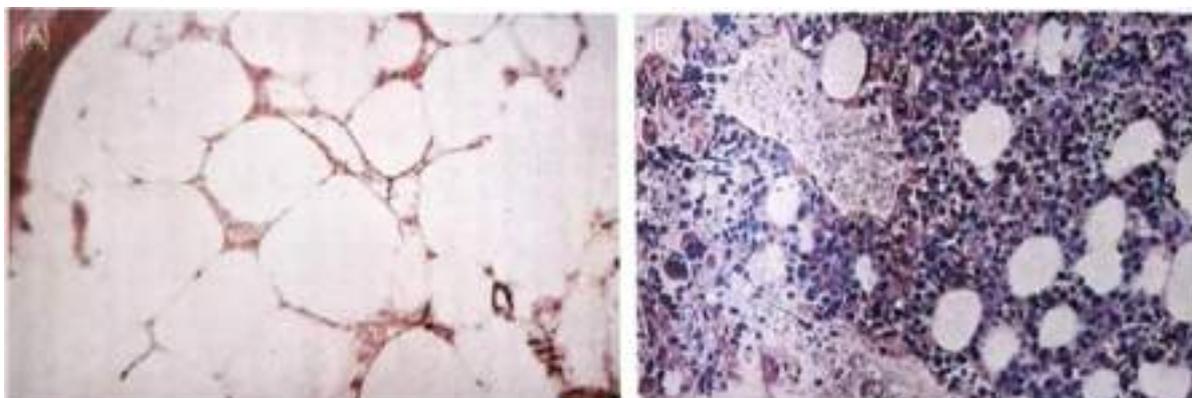
A análise da biópsia da medula óssea é de importância fundamental no processo para o diagnóstico e deve ser conduzida de modo a obter uma amostra que seja representativa, incluindo uma quantidade adequada de espaços entre intertrabeculares, evitando as áreas subcorticais. Esse cuidado assegura uma avaliação precisa da quantidade total de células e da topografia do tecido hematopoético (SANDES, 2020).

De acordo com Silva et al. (2018) a biópsia da medula óssea é um procedimento semelhante à punção, mas, em vez de coletar uma amostra de medula óssea, é retirado um fragmento ósseo para permitir a realização do estudo histológico. A punção realizada para a análise da medula óssea é frequentemente considerada um procedimento desconfortável pelos pacientes. Por isso, alguns pesquisadores propõem o uso de métodos não invasivos, como a ressonância magnética, para classificar e quantificar o conteúdo da medula. Porém, é importante destacar que a avaliação histológica da medula obtida por meio de biópsia é fundamental, além de permitir a avaliação da celularidade global, esse método também desempenha um papel importante na exclusão de outras doenças infiltrativas, como mielofibrose, leucemias agudas de células pilosas e metástases, como mostra a (Figura 4).

**Figura 4:** Microscopia da histologia da medula óssea obtida por biópsia de medula

(A) Medula óssea com hipocelularidade acentuada (anemia aplástica grave)

(B) Medula óssea normal



**Fonte:** Naoum (2022).

Esse exame é recomendado para fins diagnósticos, especialmente em situações em que a amostra de aspiração da medula óssea está seca, ou quando se pretende avaliar a presença de baixas contagens de células sanguíneas (citopenia), redução em duas contagens sanguíneas (bicitopenia) ou baixa em todas as contagens sanguíneas (pancitopenia) causada por condições como aplasia ou hipoplasia resultante do uso de medicamentos, exposição a substâncias tóxicas ou quando não há causa aparente (SANDES, 2020).

A obtenção de biópsia e aspiração da medula óssea pode ser realizada com mínimo desconforto utilizando anestesia local e é geralmente muito segura quando conduzida por um profissional experiente. É fundamental obter consentimento informado tanto para o procedimento em si quanto para a realização de estudos de pesquisa ou testes laboratoriais específicos. É importante também garantir o conforto do paciente e obter uma amostra adequada de tecido, especialmente no caso de biópsia por agulha, para permitir análises precisas. A aplicação de lidocaína em quantidade suficiente na superfície da pele e no periósteo oferece anestesia adequada para a maioria dos pacientes; a administração de sedação consciente deve ser considerada apenas para aqueles que apresentam ansiedade ou apreensão significativas (RODGERS; YOUNG, 2017).

Atualmente, a biópsia da medula óssea é indicada para diagnosticar uma variedade de patologias como aplasia medular, síndromes mieloproliferativas, linfomas, mieloma múltiplo, carcinomas metastáticos, doenças de depósito e até mesmo doenças infecciosas. Em geral, não há muitas restrições para realizar esse procedimento, e até mesmo pacientes com distúrbios de coagulação podem submetê-lo sem grandes riscos (CURY, 2003).

A avaliação da medula óssea não é necessária em casos de anemia isolada quando informações clínicas e revisão do esfregaço periférico são suficientes para estabelecer o diagnóstico. No entanto, em pacientes com anemia de causa desconhecida, especialmente se houver necessidade de transfusões, a investigação da medula óssea é apropriada. Além disso, a medula óssea pode ser utilizada para isolar e identificar agentes infecciosos como micobactérias e fungos (RODGERS; YOUNG, 2017).

#### **2.4 Principais alterações hematológicas em paciente com Anemia Aplástica**

A maior parte dos pacientes que sofrem de aplasia medular procura assistência médica devido aos sintomas decorrentes da pancitopenia, sintomas que incluem: sangramentos causados pela diminuição das plaquetas, que podem variar de pequenos sangramentos a hemorragias graves, infecções devido à redução significativa dos neutrófilos ( $< 500/\text{mm}^3$ ) e anemia, que se desenvolve gradualmente. Alguns pacientes podem suportar níveis baixos de hemoglobina sem relatar queixas. Os resultados do exame físico refletem a gravidade da pancitopenia, e os pacientes podem apresentar desde discrepâncias sutis em relação ao estado normal até alterações graves, caracterizadas por sangramento e toxemia (PEDROSO; LOPES, 2012).

Os sintomas clínicos da doença variam conforme a gravidade da insuficiência medular. Durante o exame físico, é possível observar palidez na pele e, também na mucosa, bem como o surgimento de pequenos pontos vermelhos (petéquias) e/ou manchas roxas (equimoses), além de sangramento nas mucosas. Não são comuns o aumento dos gânglios linfáticos, do fígado ou do baço. A presença de infecções é rara, e ocorre principalmente em pacientes com neutropenia severa. É fundamental realizar uma anamnese detalhada para identificar o uso de medicamentos, drogas, abuso de substâncias ou exposição a agentes ocupacionais (MARTINS et al., 2016).

Em crianças e jovens adultos, é importante investigar a presença de indicativos que possam sugerir a presença de Anemia Aplástica hereditária. Embora as pessoas com essas síndromes geralmente são identificadas na infância, uma boa parte delas não apresentam características morfológicas e fisiológicas evidentes, portanto, só vão receber o diagnóstico na idade adulta, quando desenvolvem tumores ou enfrentam casos de aplasia medular (MARTINS et al., 2016).

## **2.5 Relação da Anemia Aplástica com a enzima telomerase e os telômeros**

Na Anemia Aplástica a presença de telômeros curtos é uma característica comum em pacientes diagnosticados com Disqueratose Congênita (DC). Com a identificação dos genes mutados associado à DC, incluindo o gene recessivo ligado ao X (DCI) e outros subtipos como TERC, tornou-se possível justificar o diagnóstico em uma parcela significativa de pacientes. Especificamente, é recomendado investigar a presença do gene DCI em pacientes do sexo masculino que apresentem duas ou mais das seguintes características: pigmentação cutânea anormal, distrofia ungueal, leucoplasia ou disfunção da medula óssea (RODGERS; YOUNG, 2017).

Além das alterações genéticas da enzima telomerase, elas também são identificadas como fatores contribuintes para desencadear o surgimento dessa condição patológica. Por isso, diversas pesquisas têm sido conduzidas para investigar a ligação entre a telomerase e a Anemia Aplástica, buscando entender como as variações na enzima podem desencadear o desenvolvimento da doença (SOARES et al., 2023).

Os telômeros representam cadeias de elementos genéticos que encerram as extremidades dos cromossomos, atuando como uma espécie de escudo protetor contra danos. Quando ocorre uma falha no reparo dos telômeros em células-tronco do sistema hematopoiético, isso pode levar ao desenvolvimento de condições sérias, como a AAG, que pode ser congênita ou adquirida (DIAS, 2015).

Dentro dessa situação, os elementos genéticos podem ter uma influência significativa na origem da Anemia Aplástica, abrangendo desde mutações em células do corpo até a predisposição genética e alterações no gene da telomerase e nos telômeros (SOARES et al., 2023).

Mutações nos genes TERC ou TERT foram detectadas em 5-10% dos casos de Anemia Aplástica Adquirida de 17,19 sem quaisquer anormalidades físicas associadas. Estudos recentes indicam que até 20-22 um terço dos pacientes com AAG apresentam telômeros encurtados. Inicialmente, acreditava-se que o desenvolvimento da Anemia Aplástica era resultado do estresse na produção de células sanguíneas. No entanto, a identificação de mutações nos genes do complexo telomerase (TERC, TERT) estabeleceu uma base genética para o desgaste dos telômeros em alguns pacientes com falência medular, mesmo aqueles que não apresentavam sinais associados à síndrome de falência medular hereditária (DIAS, 2015).

### 2.5.1 Telomeropatias associadas à falência medular óssea

Nessa ótica, as mutações genéticas que influenciam a função e ação da Telomerase, assim como a preservação dos telômeros, são pertinentes, pois estão ligadas ao surgimento de certas condições patológicas, conhecidas como telomeropatias. Conseqüentemente, os distúrbios que afetam a telomerase e os telômeros quando relacionados à Anemia Aplástica refletem uma disfunção na regulação da Telomerase, além do encurtamento significativo dos telômeros, o que pode resultar em falência das células-tronco hematopoiéticas em casos mais graves (SOARES et al., 2023).

A falha no reparo apropriado dos telômeros e o desgaste acelerado dessas estruturas podem representar causas moleculares de doenças. As células-tronco hematopoéticas respondem à grande demanda diária por células sanguíneas vermelhas, brancas e plaquetas, expressando telomerase. Enquanto a superexpressão de telomerase em outros tecidos pode levar a um crescimento maligno, a falha no reparo telomérico nas células-tronco hematopoéticas pode desencadear doenças graves relacionadas à falência dessas células, como é o caso da Anemia Aplástica Grave (AAG), tanto congênita quanto adquirida (DIAS, 2015).

## 2.6 Abordagem terapêutica na Anemia Aplástica

Após a confirmação do diagnóstico, pacientes com Anemia Aplástica Grave (AAG) ou Anemia Aplástica Muito Grave (AAMG) devem receber cuidados de suporte intensivos enquanto esperam pelo tratamento específico, seja ele transplante ou terapia imunossupressora, e acompanhar seus resultados. A administração de transfusão de hemácias e plaquetas, juntamente com a profilaxia antimicrobiana e antifúngica, deve ser considerada com base nos resultados de exames laboratoriais em série e nos sintomas apresentados (FERREIRA et al., 2021).

Quando é feito o diagnóstico da Anemia Aplástica, é necessário realizar a tipagem Antígeno Leucocitário Humano (HLA) para identificar um doador de medula óssea entre os familiares ou nos registros de doadores não relacionados, antes de iniciar o tratamento. O transplante de medula óssea deve ser considerado como a principal abordagem terapêutica inicial. A ordem de prioridade para a escolha do doador no transplante de medula óssea é a seguinte: um irmão com HLA idêntico, um doador não relacionado compatível com HLA e um doador HLA haploidêntico, caso um doador não relacionado compatível com HLA não esteja prontamente disponível (GEORGES; DONEY; STORB, 2018).

Com o constante avanço das técnicas de diagnóstico no campo e o crescente reconhecimento das bases genéticas das doenças, o algoritmo de diagnóstico padrão para a

Anemia Aplástica tornou-se mais complexo. A necessidade de alinhar essa diversidade de métodos de diagnóstico com a crescente preferência pelo uso de Transplante de Medula Óssea (TMO) de doador relacionado, tanto compatível quanto incompatível, requer a atualização de diretrizes para garantir que os caminhos diagnósticos e terapêuticos apropriados sejam seguidos (DEZERN; CHURPEK, 2021).

Nos últimos anos, houve avanços consideráveis que ampliaram as possibilidades para o tratamento da Anemia Aplástica. A escolha das abordagens terapêuticas para a AA depende de diversos fatores, a gravidade da doença, a faixa etária e a condição de saúde do paciente, bem como a disponibilidade de um doador compatível. As opções para o tratamento incluem medidas como, transfusões de glóbulos vermelhos e plaquetas, terapia quelante de ferro e profilaxia contra infecções, além de estratégias imunossupressoras e o transplante alogênico de células-tronco (BULDUK, 2022).

Em pacientes com Anemia Aplástica, a frequência das transfusões varia de acordo com a gravidade da condição e o estágio do tratamento, podendo aumentar consideravelmente caso haja complicações clínicas, cirúrgicas ou necessidade de hospitalização. Devido à exposição frequente a transfusões, há um maior risco de desenvolvimento de anticorpos irregulares nesses pacientes (FERREIRA et al., 2021).

Para muitos pacientes diagnosticados com Anemia Aplástica, a administração de glóbulos vermelhos (hemácias) é importante e essencial para garantir níveis sanguíneos adequados, aliviando os sintomas da anemia e preservando a qualidade de vida. A decisão de realizar transfusões sanguíneas deve ser guiada pelos sintomas observados, como indicadores de anemia, considerando também a idade do paciente e quaisquer condições médicas adicionais, como problemas cardíacos, pulmonares ou vasculares (KILLICK et al., 2015).

A necessidade de transfusão é avaliada pelo clínico geral durante a consulta, a decisão do médico é feita, levando em conta a condição clínica do paciente e os resultados do hemograma. Os critérios laboratoriais recomendados pelo Ministério da Saúde são utilizados como referência para determinar a necessidade de transfusão (FERREIRA et al., 2021).

Conforme Rodgers e Young (2017), relatam que o tratamento padrão na Anemia Aplástica que envolve o Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) ou a imunossupressão, ambos tem causado mudanças significativas no curso natural da doença, com uma taxa de sobrevida em 5 anos de 75% para pacientes submetidos a qualquer um dos tratamentos. O suporte com fatores de crescimento, seja sozinho ou combinado com transfusão, não demonstrou benefícios de longo prazo e é pouco provável que aborde a fisiopatologia

subjacente da doença. As principais diferenças entre transplante de células-tronco hematopoéticas e imunossupressão são detalhadas no (Quadro 5).

**Quadro 5:** Transplante de Medula Óssea versus Imunossupressão

| Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas |                                                                                                                              | Imunossupressão                                                                               |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aplicabilidade                               | Irmão HLA compatível                                                                                                         | Todos                                                                                         |
| Custo                                        | Alto                                                                                                                         | Moderado                                                                                      |
| Limites de idade                             | Melhor em crianças Adultos < 40 anos                                                                                         | Todas as idades                                                                               |
| Resultados                                   | 65-90% de sobrevida no longo prazo                                                                                           | 70% de resposta hematológica                                                                  |
| Toxicidade no curto prazo                    | 10-30% monem de GVTID, infecção, pneumonite, doença hepática veno-oclusiva ou falha do enxerto                               | Anafilaxia rara                                                                               |
| Efeitos a longo prazo                        | Cura hematológica; aumento modesto no risco de tumores sólidos<br>Disfunção orgânica secundária retardada (endócrina, ossos) | Cura incompleta com possibilidade de desenvolvimento de recidiva e evolução clonal (MDS, AML) |

**Fonte:** Rodgers; Young (2017).

### 2.6.1 Transplante de medula óssea

A escolha do tratamento inicial é determinada por diversos fatores, como a gravidade da Anemia Aplástica, a idade do paciente, a disponibilidade de doadores e o acesso a tratamentos ideais. Para pacientes recém-diagnosticados com Anemia Aplástica Grave, o transplante de medula óssea é recomendado em todos os pacientes pediátricos e em jovens adultos, desde que haja um irmão doador compatível disponível. Já em pacientes adultos mais idosos e aqueles que não possuem um irmão doador compatível, a terapia de primeira linha envolve imunossupressão, utilizando globulina antitimócito e ciclosporina (PESLAK; OLSON; BABUSHOK, 2017).

Na literatura observam-se ótimos resultados com transplante de medula óssea em pacientes de 18-25 anos com sobrevida estimada em 75-90%. Já em pacientes com 40-60 anos só pode haver a realização do transplante se o tratamento com imunossupressores não for o suficiente. Além da terapia com transplante de medula óssea, também são realizados tratamentos de suporte utilizando transfusões de concentrado de eritrócitos ou plaquetas (SILVA et al., 2018).

Os progressos no campo do Transplante de Medula Óssea (TMO) e na terapia imunossupressora têm significativamente aumentado a taxa de sobrevivência de pacientes com aplasia de medula óssea, passando de 10-20% nas décadas de 1960 para 80-90% atualmente. Para adultos jovens que têm um doador relacionado compatível, o TMO é o tratamento

preferencial, enquanto a terapia imunossupressora é comumente empregada em pacientes idosos ou naqueles que não têm um doador relacionado compatível (DIAS, 2015).

O Transplante de Células-tronco Hematopoéticas (TCTH) representa uma opção de tratamento curativa para a Anemia Aplástica Grave (AAG). Encontrar um doador compatível apropriado dentro de um prazo adequado tem sido um desafio. No entanto, a disponibilidade de doadores haploidênticos e sua eficácia comprovada em transplantes ampliaram as opções viáveis para o tratamento da AAG. Nas últimas décadas, o TCTH Haploidêntico (haplo-TCTH) tem sido extensivamente explorado como uma abordagem terapêutica para a AAG, e significativos progressos foram realizados neste campo (XU; HUANG, 2021).

### 2.6.2 Terapia imunossupressora

De acordo com Rodgers e Young (2017), o tratamento padrão para Anemia Aplástica que envolve terapia imunossupressora utilizando regimes que combinam Globulina Antitimocítica (ATG) e ciclosporina (CsA). Aproximadamente 2/3 dos pacientes alcançam independência de transfusões, e as taxas de sobreviventes geral em 5 anos são semelhantes aos do Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH). A imunossupressão é geralmente preferida em pacientes mais velhos, especialmente se a contagem de neutrófilos não estiver significativamente reduzida. Um protocolo comum para ATG de cavalo envolve uma dose de 40 mg/kg/dia durante quatro dias, enquanto o ATG de coelho é administrado a uma dose de 3,5 mg/kg/dia ao longo de cinco dias. Corticosteroides, como metilprednisolona na dose de 1 mg/kg, são administrados durante as duas primeiras semanas para melhorar a doença do soro.

O tratamento específico é determinado com base na idade e nas condições médicas adicionais do paciente, na gravidade da doença e na disponibilidade de um doador compatível de células hematopoéticas. Se o paciente for considerado elegível para um transplante, ele será encaminhado a um centro especializado em transplantes. Para pacientes que necessitam de tratamento com imunossupressores e/ou agonistas do receptor da trombopoetina, serão fornecidas as orientações necessárias e a documentação para solicitação dos medicamentos à Secretaria Estadual de Saúde (FERREIRA et al., 2021).

Na grande parte dos casos, a origem da fisiopatologia da Anemia Aplástica é de natureza imunomediada e resulta da ativação de células T citotóxicas do tipo 1. Devido à falta de testes de diagnóstico precoce confiáveis para a Anemia Aplástica Adquirida (AAA), a detecção da doença ocorre, na maioria das vezes, em estágios avançados. É relevante notar que a administração de globulinas antitimócitos e a imunossupressão com ciclosporina têm se mostrado tratamentos eficazes para restaurar a produção de células sanguíneas na maioria dos

pacientes. No entanto, as doenças hematológicas clonais ainda apresentam desafios significativos (QAHTANI, 2019).

Nos últimos 30 anos, houve um progresso na melhoria na sobrevivência de pacientes com Anemia Aplástica (AA) após tratamento imunossupressor e transplante de medula óssea halogênico. Essa melhoria não apenas beneficiou aqueles que responderam ao tratamento com remissão parcial ou completa, mas também contribuiu para um prognóstico mais favorável entre aqueles que não responderam inicialmente à imunossupressão. Essa mudança provavelmente é atribuída aos avanços nos cuidados de suporte, que têm impacto significativo na sobrevivência global dos pacientes (HOECHSMANN; SCHREZENMEIER, 2017).

## **2.7 Estatísticas da Anemia Aplástica no Brasil**

Desde 1897, quando o primeiro caso de Anemia Aplástica relacionada ao benzeno foi documentado, sabe-se que substâncias tóxicas podem afetar adversamente o sistema hematológico. Ao longo da história, medicamentos e substâncias químicas têm sido consistentemente identificados como o grupo mais comumente associado à etiologia da anemia aplástica em séries clínicas e estudos epidemiológicos (SILVA et al., 2018).

Conforme Bezerra et al. (2022) foram examinados os dados referentes aos óbitos causados por Anemia Aplástica no Brasil durante o período de 2000 a 2020. Os dados foram obtidos através de informações disponíveis no site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. E para garantir a confiabilidade nos resultados, foi feita uma análise da proporção de valores ausentes (dados não preenchidos) nas variáveis sexo, faixa etária, estado civil, escolaridade e raça/cor nos registros de óbito acessíveis pelo SIM/DATASUS. No total, foram identificados 15.327 casos de óbito por Anemia Aplástica, com predominância do sexo masculino (50,3%), da faixa etária entre 70 e 79 anos (17,9%), de indivíduos casados (34,2%), com nível de escolaridade entre 1 e 3 anos de estudo (20,3%) e da etnia branca (53,4%).

A falta de informações foi mais acentuada na categoria de escolaridade, sendo avaliada como inadequada, seguida pela categoria de estado civil, considerada aceitável, e raça/cor, considerada satisfatória. Essas variáveis podem estar associadas a disparidades regionais no acesso aos serviços de saúde, além da capacidade de compreensão de informações sobre saúde, o que pode afetar o conhecimento sobre a doença, a possibilidade de diagnóstico precoce e o tratamento subsequente (BEZERRA et al., 2022).

Em uma pesquisa recente que adotou uma abordagem aleatória, foi observado que a taxa de resposta hematológica aos 6 meses foi significativamente menor com o uso de Globulina Antitimocítica (ATG) de coelho (37%) em comparação com a ATG de cavalo (68%) quando

administradas como terapia inicial. Essa grande discrepância na resposta refletiu em uma menor taxa de sobrevivência após três anos com o uso de ATG de coelho (70%) em comparação com a ATG de cavalo (94%). Portanto, a preferência como tratamento imunossupressivo inicial na Anemia Aplástica Grave é pela ATG de cavalo (RODGERS; YOUNG, 2017).

## **2.8 A contribuição do biomédico no diagnóstico da Anemia Aplástica**

A Biomedicina é uma ciência que se dedica na investigação de várias doenças humanas. O papel do biomédico é identificar, classificar e analisar as causas relacionadas ao diagnóstico e histórico de saúde do paciente, visando obter uma compreensão precisa da execução do exame realizado (BANDEIRA; MAGALHÃES; AQUINO, 2014).

A atuação do biomédico em pesquisas podem oferecer informações desde o diagnóstico até a revelação de descobertas científicas visando a cura e prevenção de doenças que ainda afetam significativamente a população em geral. A biomedicina representa um apoio essencial para o setor de Saúde Pública, que necessita operar com maior segurança no âmbito da investigação, prevenção, tratamento e diagnóstico de determinadas condições patológicas (SILVA et al., 2014).

O biomédico desempenha um papel tanto direto quanto indireto no cuidado ao paciente, desde a coleta até a análise do material biológico. Ele age de forma humanizada e respeitosa, tranquilizando pacientes que possam estar nervosos, ansiosos ou sentindo dor durante o procedimento. Além disso, fornece informações importantes à equipe multiprofissional, aos cuidadores e aos próprios pacientes (SANTOS; MELO, 2020).

A atuação do biomédico na medicina laboratorial se destaca pela realização de exames complementares que são fundamentais para o diagnóstico, prevenção, prognóstico e acompanhamento terapêutico do paciente. Além disso, esse profissional desempenha um papel fundamental, tanto na saúde humana quanto na ambiental, cobrindo mais de 30 áreas de atuação e trabalhando em colaboração com outros profissionais de saúde, promovendo a saúde de maneira eficiente. Essa atuação é baseada em princípios científicos, de cidadania e ética (SANTOS; MELO, 2020).

A hematologia é o campo da ciência que se dedica ao estudo dos componentes do sangue, incluindo hemácias, leucócitos, plaquetas, bem como a análise da produção desses elementos e o funcionamento dos órgãos relacionados, como a medula óssea, o baço e os linfonodos, tanto em condições normais quanto em situações patológicas. Os profissionais biomédicos especializados nessa área, realizam exames laboratoriais específicos e emitem os

respectivos laudos, conforme regulamentado pela Resolução CFBM número 78, de 29 de abril de 2002 (AGOSTINHO, 2018).

Portanto, com a atuação do profissional biomédico na promoção e prevenção da saúde por meio da educação sanitária, da coleta e do armazenamento de amostras biológicas para análises laboratoriais e da pesquisa dos principais agentes causadores de doenças na comunidade onde a Estratégia de Saúde da Família (ESF) está implementada. Essas atividades seguem um ciclo com diretrizes estabelecidas e são conduzidas com uma abordagem integrada, que visa compreender a dinâmica da saúde, da doença e da interação entre o ser humano e o ambiente (SILVA et al., 2014).

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Anemia Aplástica é caracterizada pela presença de pancitopenia e pela diminuição na quantidade de células da medula óssea, o que pode resultar em sintomas graves como anemia crônica, hemorragias e alto risco de infecções. Esta doença apresenta uma taxa de mortalidade elevada e está associada a uma medula óssea que sofre uma considerável redução na sua capacidade de gerar células sanguíneas. O mecanismo pelo qual certas substâncias químicas causam AA é desconhecido. A hipótese mais plausível é que as células-tronco pluripotentes têm uma enorme vulnerabilidade específica, adquirida ou genética.

Os exames laboratoriais têm como finalidade confirmar o diagnóstico, determinar o prognóstico, contribuir para a investigação das causas da aplasia medular, procurar a presença de clones relacionados e conduzir a terapia. Exames hematológicos são essenciais para diagnosticar a AA, incluindo contagem completa de células sanguíneas, análise de reticulócitos, avaliação morfológica do aspirado medular e biópsia de medula óssea. O diagnóstico precoce é muito importante para iniciar o tratamento adequado, melhorando a qualidade de vida e aumentando as chances de sobrevivência dos pacientes. Os sintomas clínicos da doença variam conforme a gravidade da insuficiência medular.

Durante o exame físico, é possível observar palidez na pele e, também na mucosa, bem como o surgimento de pequenos pontos vermelhos (petéquias) e/ou manchas roxas (equimoses), além de sangramento nas mucosas. O tratamento varia de acordo com a gravidade e a causa da anemia, podendo envolver transfusões de sangue, medicações imunossupressoras e transplante de medula óssea. Para pacientes recém-diagnosticados com anemia aplástica grave, recomenda-se o transplante de medula óssea para todos os pacientes pediátricos e jovens adultos que tenham um irmão doador compatível. Para adultos mais idosos e aqueles sem um irmão doador compatível, a terapia de primeira linha é a imunossupressão.

Portanto a atuação do biomédico na medicina laboratorial se destaca pela realização de exames hematológicos e complementares que são fundamentais para o diagnóstico, prevenção, prognóstico e o acompanhamento terapêutico do paciente.

## REFERÊNCIAS

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO AC&T -SP  
**TALASSEMIA ALFA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA LÍGIA MARIA FARDIN BOCUTTI SÃO JOSÉ DO RIO PRETO 2022.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <[https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie\\_vermelha/talassemias/TALASSEMIAALFA%20UMA%20REVIS%C3%83O%20BIBLIOGR%C3%81FICA%20-%20L%C3%ADgia\\_Maria\\_Fardin\\_Bocutti.pdf](https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_vermelha/talassemias/TALASSEMIAALFA%20UMA%20REVIS%C3%83O%20BIBLIOGR%C3%81FICA%20-%20L%C3%ADgia_Maria_Fardin_Bocutti.pdf)>. Acesso em: 29 abr. 2024.

AGOSTINHO, L. A. **Introdução à profissão: biomedicina.** [Digite o Local da Editora]: Grupo A, 2018. E-book. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595022591/>. Acesso em: 14 mai. 2024.

ALMEIDA, Â. DA C.; LOUREIRO, S. R.; VOLTARELLI, J. C. **O ajustamento psicossocial e a qualidade de vida de pacientes submetidos ao transplante de medula óssea (TMO).** Medicina (Ribeirão Preto), v. 31, n. 2, p. 296–304, 30 jun. 1998. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/7676>. Acesso em: 22 mar. 2024.

ALVES, A. C. **Histologia da medula óssea.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 31, n. 3, p. 183–188, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/y6Tmf6htXb8SfRVWsSZsXvD/>. Acesso em: 25 abr. 2024.

AZEVEDO, M. R. A. de. **Hematologia Básica: Fisiopatologia e Diagnóstico Laboratorial.** [Digite o Local da Editora]: Thieme Brazil, 2019. E-book. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788554651381/>. Acesso em: 23 ago. 2023.

BANDEIRA, R.; MAGALHÃES, A. F.; AQUINO, H. B. DA S. DE. **Interpretação dos Critérios de Liberação dos Resultados de Hemograma Através de Contadores Automatizados em Laboratório de Urgência.** Saúde e Pesquisa, v. 7, n. 3, 4 nov. 2014. Disponível em: <https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/3608>. Acesso em: 07 mai. 2024.

BEZERRA, R. et al. **Incompletude dos registros de óbitos por anemia aplástica do sistema de informação sobre mortalidade, brasil, 2000 A 2020.** *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 44, p. S58, 1 out. 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137922002115>. Acesso em: 16 de abr. 2024.

BULDUK, T. ***Aplastic anemia from past to the present: A bibliometric analysis with research trends and global productivity during 1980 to 2022.*** *Medicine (Baltimore)*, p. e34862–e34862, 2023. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-37682205>. Acesso em: 21 set. 2023.

CURY, P. M. **Biópsia de medula óssea e sua interpretação: o papel do hematopatologista.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 25, n. 2, jun. 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/SNWNvJMs5YVWVrn3SWZkVrzB/>. Acesso em: 25 abr. 2024.

DEZERN, A. E.; CHURPEK, J. E. **Approach to the diagnosis of aplastic anemia.** Blood Advances, v. 5, n. 12, p. 2660–2671, 22 jun. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34156438/> Acesso em: 22 out. 2023.

FAILACE, R. **Hemograma.** [Digite o Local da Editora]: Grupo A, 2015. E-book. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582712290/>. Acesso em: 21 ago. 2023.

FERREIRA, J. A. et al. **Uso crônico de dipirona (metamizol) e o desenvolvimento de anemia aplástica e agranulocitose: UMA REVISÃO DE LITERATURA.** *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 45, p. S12-S13, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137923002821>. Acesso em: 25 abr. 2024.

FERREIRA, A. A. et al. **Relato de experiência: abordagem multidisciplinar na anemia aplástica – desenvolvimento de um modelo de assistência ambulatorial.** HU Revista, v. 47, 22 abr. 2021. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/32984>. Acesso em: 16 de abr. 2024.

GALLAGHER, P. G. **Anemia in the pediatric patient.** Blood, v. 140, n. 6, p. 571–593, 11 ago. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35213686/>. Acesso em: 20 set. 2023.

GEORGES, G. E.; DONEY, K.; STORB, R. **Severe aplastic anemia: allogeneic bone marrow transplantation as first-line treatment.** Blood Advances, v. 2, n. 15, p. 2020–2028, 14 ago. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30108110/> Acesso em: 22 out. 2023.

GROTTO, H. Z. **O hemograma: importância para a interpretação da biópsia.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 31, p. 178-182, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/WndYGbb6XKzMTHnKCQygXTS/> Acesso em: 21 ago. 2023.

HAMERSCHLAK, N. **Manual de hematologia: Programa Integrado de Hematologia e Transplante de Medula Óssea.** [Digite o Local da Editora]: Editora Manole, 2010. E-book. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520459676/>. Acesso em: 19 set. 2023.

HOECHSMANN, B.; SCHREZENMEIER, H.; **Supportive care in aplastic anemia. In: Congenital and Acquired Bone Marrow Failure.** Elsevier, 2017. p. 57-71. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128041529000051>. Acesso em: 05 mai. 2024.

HOFFBRAND, A V.; MOSS, P. A H. **Fundamentos em hematologia de Hoffbrand.** [Digite o Local da Editora]: Grupo A, 2018. E-book. ISBN 9788582714515. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582714515/>. Acesso em: 21 ago. 2023.

JENG, S.-S.; CHEN, Y.-H. **Association of Zinc with Anemia.** *Nutrients*, v. 14, n. 22, p. 4918, 20 nov. 2022. (JENG; CHEN, 2022) Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/22/4918>. Acesso em: 20 ago. 2023.

KILLICK, S. B. et al. **Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia.** *British Journal of Haematology*, v. 172, n. 2, p. 187–207, 16 nov. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26568159/>. Acesso em: 22 de set. 2023.

LACES. **Reticulócito.** 2022. Disponível em: <https://laces.icb.ufg.br/p/20039-reticulocito>. Acesso em: 26 mai. 2024.

LI, H. et al. **Research progress on the hematopoietic microenvironment in aplastic anemia.** *European Journal of Haematology*, 19 maio 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37203325/>. Acesso em: 23 ago. 2023.

LUSTOSA, A. V. et al. de. **A conduta médica frente à Anemia Aplástica na puberdade: relato de caso.** *Revista Eletrônica Acervo Médico*, v. 23, n. 2, p. e12179-e12179, 2023. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/medico/article/view/12179>. Acesso em: 15 set. 2023.

MACHADO, Í. E. et al. **Prevalência de anemia em adultos e idosos brasileiros.** *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 22, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/q47JnZ8YGgcqbN8gNDyQNJL/?lang=pt>. Acesso em: 18 set. 2023.

MARTINS, M. de A.; CARRILHO, F. J.; ALVES, V. A. F.; CASTILHO, Euclid. **Clínica Médica, Volume 3: Doenças Hematológicas, Oncologia, Doenças Renais.** [Digite o Local da Editora]: Editora Manole, 2016. E-book. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520447734/>. Acesso em: 23 out. 2023.

NAOUM, F. A. **Doenças que alteram os exames hematológicos.** 3ª Edição EDITORA ATHENEU – Rio de Janeiro, São Paulo, 2022. E-book.

NOGUEIRA, L. G.; VIEIRA, A. C. K. **Biópsia de medula óssea: Perfil de exames realizados no hospital municipal “dr. José de Carvalho Florence”.** *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 45, p. S96-S97, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S253113792300425X>. Acesso em: 24 abr. 2024.

OLIVEIRA, R. A.; PEREIRA, J.; BEITLER, B. **Mielograma e Imunofenotipagem por Citometria de Fluxo em Hematologia - Prática e Interpretação.** [Digite o Local da Editora]: Grupo GEN, 2015. E-book. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2837-9/>. Acesso em: 01 out. 2023.

PEDROSO, J. L.; LOPES, A. C. **Do Sintoma ao Diagnóstico - Baseado em Casos Clínicos.** [Digite o Local da Editora]: Grupo GEN, 2012. E-book. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-412-0424-8/>. Acesso em: 03 out. 2023.

PESLAK, S. A.; OLSON, T.; BABUSHOK, D. V. **Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia. Current Treatment Options in Oncology**, v. 18, n. 12, 16 nov. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29143887/> Acesso em: 23 out. 2023.

QAHTANI, F. A. ***Idiopathic Aplastic Anemia for children and adults; Diagnosis, Treatments and Managements - Review***. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, v. 21, 10 dez. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31820683/>. Acesso em: 22 out. 2023.

RODGERS, G. P.; YOUNG, N. S. ***Manual Bethesda de Hematologia Clínica***. [Digite o Local da Editora]: *Thieme Brazil*, 2017. E-book. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788554650476/>. Acesso em: 04 mai. 2024.

ROSENFELD, L. G. et al. **Valores de referência para exames laboratoriais de hemograma da população adulta brasileira**: Pesquisa Nacional de Saúde. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 22, 7 out. 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/79JFJqJnBqcpqFL4CHVGdxS/>. Acesso em: 29 abr. 2024.

ROSENFELD, R. [UNIFESP]. **Estudo histológico das partículas medulares obtidas por punção aspirativa de medula óssea e sua importância clínica**. repositorio.unifesp.br, 2000. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/16649>. Acesso em: 18 set. 2023.

SANDES, A. F. **Diagnósticos em hematologia 2a ed.** [Digite o Local da Editora]: Editora Manole, 2020. E-book. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786555760019/>. Acesso em: 04 set. 2023.

SANTIS, G. C. de. **Anemia**. *Medicina (Ribeirão Preto Online)*, v. 52, n. 3, p. 239–251, 7 nov. 2019. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/156726>. Acesso em: 25 set. 2023.

SANTOS, C. DE O.; MELO, A. T. DE. **A importância do profissional biomédico na prática de Cuidados Paliativos no tratamento oncológico / *The importance of the biomedical professional in the practice of Palliative Care in cancer treatment***. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 11, p. 92651–92664, 27 nov. 2020. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/20599/16463>. Acesso em: 07 mai. 2024.

SCHEINBERG, P. **Tratamento atual da anemia aplástica adquirida grave**. *Current management of severe acquired aplastic anemia*. *einstein*, v. 9, n. 2, p. 229–264, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/tvdfMsc3trHvr5dqTgvV87G/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 23 ago. 2023.

SILVA, A. R. DA et al. **O papel do biomédico na saúde pública**. *Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia*, v. 2, n. 4, 27 jun. 2014. Disponível em: <https://interfaces.unileao.edu.br/index.php/revista-interfaces/article/view/57>. Acesso em: 30 set. 2023.

SILVA, M. R. F. DA et al. **Abordagem clínico-laboratorial da anemia aplástica adquirida**. *Revista Rios*, v. 12, n. 15, p. 316–330, 1 maio 2018. Disponível em: <https://www.publicacoes.unirios.edu.br/index.php/revistarios/article/view/390>, Acesso em: 22 set. 2023.

SOARES, D. R. L. DA S. et al. **Relação das alterações da telomerase no desenvolvimento da Anemia Aplástica, uma revisão narrativa**. *Brazilian Journal of Development*, v. 9, n. 1,

p.2637–2646, 11 jan. 2023. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/56261> Acesso em: 19 de mar. 2024.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Princípios de Anatomia e Fisiologia**. [Digite o Local da Editora]: Grupo GEN, 2023. E-book. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527739368/>. Acesso em: 30 set. 2023.

VICARI, P. et al. **Avaliação de aspirado de medula óssea: perfil de exames realizados em laboratório de grande porte em São Paulo**. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 43, p. S420–S421, 1 out. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137921008683>. Acesso em: 20 set. 2023.

WANG, L.; LIU, H. **Pathogenesis of aplastic anemia**. *Hematology*, v. 24, n. 1, p. 559–566, 1 jan. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31315542/>. Acesso em: 22 ago. 2023.

XU, Z.-L.; HUANG, X.-J. **Haploidentical stem cell transplantation for aplastic anemia: the current advances and future challenges**. *Bone Marrow Transplantation*, v. 56, n. 4, p. 779–785, 1 abr. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33323948/> Acesso em: 22 out. 2023.

ZHANG, Y. et al. **Transfusion-dependent non-severe aplastic anemia: characteristics and outcomes in the clinic**. *Front Immunol*, p. 1197982–1197982, 2023. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-37497227>. Acesso em: 21 ago. 2023.

ZHU, X.-F. et al. **Current Treatment Patterns of Aplastic Anemia in China: A Prospective Cohort Registry Study**. *Acta Hematológica*, v. 142, n. 3, p. 162–170, 2019. Disponível em: <https://karger.com/aha/article/142/3/162/15882>. Acesso em: 22 ago. 2023.