

**RELAÇÃO ENTRE O USO DE MEDICAMENTOS E O DESENVOLVIMENTO DE
APLASIA MEDULAR**

***RELATION BETWEEN THE USE OF MEDICINES AND THE DEVELOPMENT OF
MEDULLARY APLASIA***

Débora Netto Bof¹

Rodrigo Alves do Carmo²

RESUMO: O presente trabalho teve como público-alvo acadêmico e a população em geral havendo como tema a relação entre o uso de medicamento e suas consequências, dando foco ao desenvolvimento de aplasia medular adquirida, visto que a população, muitas vezes, faz o uso de medicamento de forma exagerada, sendo automedicado ou até mesmo administrando esses fármacos após o término de algum tratamento. Contudo, esse trabalho foi realizado entre o período de fevereiro a novembro de 2023, visando proporcionar conhecimento sobre o que é anemia aplástica, seus sintomas, diagnóstico, tratamento e classes desses medicamentos que podem causar a aplasia. Ainda assim apresentando um relato de caso real de um paciente que desenvolveu aplasia medular, em Vitória/ES, pelo grande uso de medicamentos e expondo seus exames laboratoriais. Os medicamentos utilizados para o tratamento do paciente foram ciclosporina, sendo um imunossupressor, combinado com timoglobulina (imunoglobulina anti-timócito) e acompanhando o decorrer do tratamento de setembro/07 a dezembro/08. Assim que o tratamento foi finalizado, houve uma comparação dos antigos com o atual de 2023 apontando se o tratamento do paciente foi eficaz ou não.

Palavras-chave: Anemia Aplástica; Medicamentos; Alterações laboratoriais; Tratamento.

ABSTRACT: The target audience of this work was academics and the general population, with the theme being the relationship between the use of medication and its consequences, focusing on the development of acquired spinal cord aplasia, given that the population often uses medication in an exaggerated way, being self-medicated or even administering these drugs after the end of some treatment. However, this work was carried out between February and November 2023, aiming to provide knowledge about what aplastic anemia is, its symptoms, diagnosis, treatment, and classes of medications that can cause aplasia. Still presenting a real case report of a patient who developed spinal cord aplasia, in Vitória/ES, due to the heavy use of medications and exposing his laboratory tests. The medications used to treat the patient were cyclosporine, an immunosuppressant, combined with thymoglobulin (anti-thymocyte immunoglobulin) and following the course of treatment from September/07

¹ Centro Universitário Salesiano – UniSales. Vitória/ES, Brasil.

² Centro Universitário Salesiano – UniSales. Vitória/ES, Brasil

to December/08. As soon as the treatment was completed, there was a comparison of the old ones with the current one in 2023, indicating whether the patient's treatment was effective or not.

Keywords: Aplastic Anemia; Medicines; Laboratory changes; Treatment.

1. INTRODUÇÃO

A aplasia medular é uma doença caracterizada pela pancitopenia que consiste na redução das três linhagens hematopoiéticas levando à anemia, leucopenia e plaquetopenia. Por conta dessa redução das células sanguíneas, o paciente apresenta sintomas como cansaço, falta de ar, palidez e pode ocorrer hemorragias por conta da plaquetopenia. Estima-se que cerca de 2-4 por 1.000.000 de pessoas por ano desenvolvem anemia aplástica adquirida, tendo relatos que a população de origem asiática tem maior incidência da doença (Farias, 2013; Ferreira, 2010; PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA, 2013).

Os fármacos são componentes químicos capazes de causar interações e modificações no organismo. Um dos mecanismos afetados pelo uso dos fármacos é a medula óssea, onde tem capacidade de causar doenças ou alterações hematológicas, dando destaque a anemia aplástica. Acontece que não necessariamente a pessoa que faz uso de medicamentos vai desenvolver anemia aplástica pois não são todos medicamentos que vão alterar o funcionamento da medula, mostrando que são classes específicas de medicamentos que podem desenvolver a aplasia (Farias, 2013).

Por ser um assunto pouco comentado no cotidiano, muitas pessoas fazem uso de medicamentos sem compreender os riscos que podem ocorrer em casos de uso exacerbado ou não desses fármacos. É significativo a população ter acesso a essas informações para principalmente não se automedicar, ou não realizar o uso contínuo desses medicamentos se não for recomendado pelo médico, assim diminuindo chances de causar alterações hematológicas (Farias, 2013; Ferreira, 2010).

Essa pesquisa apresenta um relato de caso de um paciente que desenvolveu aplasia medular severa por conta do uso de medicamentos no seu cotidiano, apontando as alterações laboratoriais causadas pela doença e seus principais sinais e sintomas para assim diagnosticá-lo.

Com os resultados desse trabalho foi possível visualizar se o tratamento escolhido foi eficaz para o caso do paciente, visto que há vários tipos de tratamento dependendo da gravidade da doença. O paciente mostrou-se empenhado e levou o tratamento com seriedade, assim ajudando os resultados dessa terapia.

O objetivo geral é apresentar para o público-alvo a interação dos medicamentos sobre a medula óssea em casos de pacientes com aplasia medular. Já os específicos são, realizar uma revisão bibliográfica sobre essa doença, observar as alterações laboratoriais causadas pela aplasia, descrever as classes dos medicamentos que são apresentados na literatura com alto índice de causar aplasia medular, relatar os

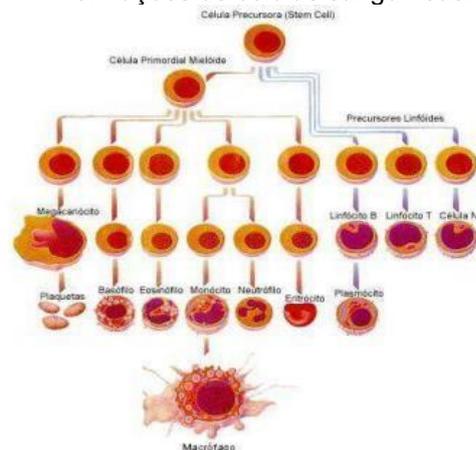
tratamentos utilizados em pacientes com aplasia e apresentar com caso clínico de um paciente que desenvolveu aplasia medular severa pelo uso de medicamentos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HEMATOPOESE

A hematopoese é a formação das células sanguíneas, sendo iniciada com uma célula-tronco pluripotente (“stem-cell”), podendo se autorrenovar quanto dar origem à outras células distintas. As células-tronco fornecem células progenitoras, assim que ocorre a divisão e a diferenciação, produzem os eritrócitos, granulócitos (neutrófilos, eosinófilos e basófilos), monócitos, plaquetas e linfócitos T e B (Hoffbrand, A. V.; Moss, P. A. H., 2013).

Figura 1 – Formações de células sanguíneas.



Fonte: FARIAS, 2015.

O local da hematopoese inicia-se nas primeiras semanas de gestação pelo saco vitelino. A medula óssea (MO) torna-se o sítio hematopoiético com maior importância a partir de 6 a 7 meses da vida fetal, no decorrer da infância e vida adulta, segue sendo a única origem das células sanguíneas. Dentro dos dois primeiros anos de vida, toda MO estimula a produção das células sanguíneas, porém, ao decorrer a infância, há uma substituição da medula dos ossos longos por gordura. Desse modo, a produção de medula hematopoiética ocorre no esqueleto central e às extremidades do úmero e do fêmur, porém, mesmo nesses locais, a MO é constituída por aproximadamente 50% de gordura (Hoffbrand, A. V.; Moss, P. A. H., 2013).

2.1 ANEMIAS

A anemia é uma condição em que ocorre a redução na dosagem de hemoglobina e massa eritrocitária. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a anemia é definida quando a dosagem de hemoglobina é inferior a 12 g/dL para mulheres e 13

g/dL para homens. A hemoglobina é uma proteína presente nas hemácias responsável pelo transporte de oxigênio para os outros tecidos do corpo, portanto quando possui uma diminuição da hemoglobina ou de glóbulos vermelhos, há um comprometimento para a realização do transporte desse oxigênio causando os sintomas a seguir (Santis, 2019; Vieth, 2014)

As manifestações clínicas dependem da etiologia, velocidade de instalação e gravidade, com isso os principais sinais e sintomas são astenia, dispneia, fadiga, cefaleia, zumbidos e palidez. Existe vários tipos de anemias, sendo algumas delas: anemia ferropriva, megaloblástica, falciforme e talassemias (Santis, 2019).

2.1.1 Anemia ferropriva

A anemia ferropriva é caracterizada pela redução dos níveis de hemoglobina presentes nos eritrócitos, causando danos funcionais ao organismo dos seres humanos. É indispensável a presença de ferro no sangue, pois ele é responsável pela produção de hemoglobina que está presente nas hemácias, tendo função de realizar o transporte de oxigênio para o corpo humano, assim efetuando a oxigenação dos tecidos (Jordão, 2009; Yamagishi, 2017).

O paciente com anemia ferropriva, tende a apresentar sinais e sintomas como fadiga, cefaleia, fraqueza e palidez. O diagnóstico é consolidado a partir do hemograma completo e dosagem de ferritina sérica com a junção dos sinais e sintomas, contudo, é analisado os valores de hemoglobina, hematócrito, reticulócitos, VCM (volume corpuscular médio), HCM (hemoglobina corpuscular média) e RDW (alteração no tamanho das hemácias) (Bottoni, 1997).

O diagnóstico da anemia ferropriva é de fácil execução, após liberação do hemograma com as alterações laboratoriais, apresentando baixa taxa da hemoglobina, do hematócrito, do VCM e HCM e aumento dos reticulócitos e do RDW, é realizado o esfregaço sanguíneo onde é possível visualizar pela análise microscópica que os eritrócitos estão hipocrômicos (mais claros que o normal) e microcíticos (diminuição do tamanho dos eritrócitos), assim podendo confirmar o diagnóstico da anemia ferropriva, pois é característico dessa anemia está apresentando essas taxas laboratoriais e alterações na colorações e tamanho dos eritrócitos (Jordão, 2009; Yamagishi, 2017).

Para o tratamento da anemia ferropriva, é orientado primeiramente o paciente começar a ingerir alimentos com alto índice de ferro. Em casos mais graves em que não há melhora dessas taxas apenas com a alimentação, é introduzido reposição de ferro com sulfato ferroso por via oral (Yamagishi, 2017).

2.2.2 Anemia megaloblástica

A anemia megaloblástica é caracterizada pela deficiência da vitamina 9, conhecida por ácido fólico e vitamina B12. Esse tipo de anemia interfere diretamente na síntese do DNA pois com a baixa das taxas dessas vitaminas, as hemácias não conseguem produzir DNA, prejudicando a maturação nuclear. Os principais sintomas dessa

anemia são perda de apetite, astenia, dores abdominais, enjoos e diarreia (Monteiro, 2019; Sá, 2017).

Para o diagnóstico da anemia megaloblástica é necessário observar alteração do hemograma, especificamente se ocorre aumento do VCM, apresentando um valor superior a 110fL e RDW. Em casos de anemia megaloblástica é apresentado no esfregaço sanguíneo eritrócitos hipercrômicos (mais escuros que o normal) e macrocíticos (aumento do tamanho dos eritrócitos) com anisocitose por conta do aumento do valor de RDW. Também tem como característica dessa anemia, apresentar neutrófilos hipersegmentados (Sá, 2017).

Antes de começar qualquer tipo de tratamento para essa anemia, é necessário descobrir através do diagnóstico, se a anemia foi causada pela deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico, assim não entrando com terapia desnecessária que irá apresentar melhora. Contudo, em casos de deficiência da B12, pode-se realizar o tratamento fazendo a reposição dessa vitamina por vias parenterais, e em casos de deficiência de ácido fólico é necessário administrar por via oral 1 a 5mg por dia do próprio ácido fólico (Monteiro, 2019; Sá, 2017).

2.2.3 Anemia falciforme

A anemia falciforme tem como principal característica seu formato anormal chamado de drepanócitos, tendo o formato parecido com uma foice. É uma anemia hemolítica hereditária, sendo de caráter genético com prevalência em pessoas negras e maior incidência na África. Na anemia falciforme, a hemoglobina que é produzida anormalmente é conhecida como hemoglobina S. Como é uma doença genética, essa hemoglobina é herdada de algum lado dos pais, se foi herdado apenas de um lado, não significa que o indivíduo nasceu com anemia falciforme, mas que carrega traços, assim não apresentando nenhum sintoma. Os principais sinais e sintomas da anemia falciforme são dores fortes nas articulações ou ossos, fadiga, febre, mal-estar ou tontura (Figueiredo, 2014; Souza., 2016; Mandredini, 2007; PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS; 2018).

O diagnóstico da anemia falciforme é a comprovação da hemoglobina S através de eletroforese podendo-se complementar com outros exames laboratoriais, assim podendo confirmar o diagnóstico de anemia falciforme. Os pacientes com anemia falciforme precisarão realizar o tratamento para o resto da vida, podendo ser eles paliativos para amenizar os sintomas ou realizando transfusão sanguínea para aumentar os níveis séricos que estão abaixo da normalidade (Figueiredo, 2014; Souza, 2016; Manfredini, 2007; PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS; 2018).

Figura 2 – Drepanócitos em lâmina de paciente com anemia falciforme.



Fonte: Universidade Federal de Goiás, 20--.

2.2.4 Talassemias

As talassemias são divididas em α -talassemia e β -talassemia. A α -talassemia é caracterizada pela falta quantitativa de uma mutação em um ou nos quatro genes alfa presentes no cromossomo 16. O diagnóstico laboratorial é apresentado pela precipitação da hemoglobina H, o método de diagnóstico mais utilizado para é a eletroforese de hemoglobina no acetato de celulose a pH alcalino, embora apresente sensibilidade limitada (Maman, 2005).

Na β -talassemia, ocorre alterações existentes em um dos genes do cromossomo 16, que regula a produção das cadeias alfa de globina, ou do cromossomo 11, que controla as cadeias beta (Maman, 2005).

2.2.5 Anemia Aplástica

A anemia aplástica (AA), também conhecida como aplasia da medula óssea é uma doença rara de difícil diagnóstico sendo responsável pelo mal funcionamento da MO, podendo diminuir ou interromper completamente a produção de células sanguíneas. Em 60-70% dos casos de aplasia são idiopáticas, assim não conhecendo a origem da doença (Farias, 2015; PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA, 2013).

Tem como principal característica a pancitopenia grave ou moderada, ou seja, ocorre uma redução dos componentes sanguíneos, causando anemia, leucopenia e plaquetopenia. Entretanto, embora seu diagnóstico não seja fácil, é necessário ter exclusão pois outras doenças que possuem pancitopenia podem apresentar quadro clínico similar ao de aplasia medular.

Segundo Vargas (2013) é uma doença que pode ser desencadeada por causas congênitas ou adquirida. Uso de medicamentos, infecções ativas, neoplasias hematológicas, doenças sistêmicas e exposição à radiação e a agentes químicos associam-se entre as causas adquiridas.

2.2.5.1 Fisiopatologia

A fisiopatologia da AA não foi esclarecida completamente, porém são consideradas três prováveis mecanismos estimulantes, entre eles são: lesão da célula progenitora hematopoiética, participação imune no desencadeamento e manutenção das Citopenias e perturbações do microambiente medular por defeitos da “stem-cell” e do microambiente hematopoiético (Farias, 2015).

Ocorre o destruímento da “stem-cell” na MO por conta dessas células, sendo direta ou indiretamente, acontece que elas secretam grande variedade de moléculas do sistema imune, sendo elas o Interferon Gama (IFN- γ) e Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) e Interleucinas (ILs), assim suprimindo a hematopoiese, ocorre que age diretamente no ciclo mitótico e assim determinando a morte celular (Farias, 2015; Faillace; Grotto, 2015).

2.2.5.2 Sinais e sintomas

Devido a pancitopenia, o paciente pode apresentar sinais e sintomas como fadiga, dispneia, zumbidos, palidez acentuada na pele as queixas sistêmicas e a perda de peso. Por conta da plaquetopenia, um dos principais sintomas notados pelos pacientes são manifestações hemorrágicas secundarias. Ainda na fase aguda da doença tende a apresentar úlceras na região da boca e na faringe (Farias, 2013; Ferreira, 2010).

2.2.5.3 Diagnóstico

Para o diagnóstico da AA é necessário verificar se há alguma manifestação clínica após o resultado da pancitopenia, sendo fadiga palidez, dispneia, entre outras já citadas. Nos exames laboratoriais, mas específico o hemograma, é essencial verificar as taxas das células sanguíneas para realmente contatar se a presença ou não de pancitopenia no sangue (hemoglobina menor de 10 g/dL, plaquetas abaixo de 50.000/mm³ e neutrófilos abaixo de 1.500/mm³), menor contagem de reticulócitos que o normal de uma pessoa com anemia sem ser aplástica e medula óssea hipocelular (PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA, 2013).

Com o objetivo de auxiliar o diagnóstico da doença, é possível realizar as análises citogenética e imunofenotípica por tanto não se devem ser utilizadas separadamente como diagnóstico. É de extrema importância ficar atento em relação aos resultados laboratoriais pois outras doenças não hematológicas podem ser confundidas com quadro de AA (PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA, 2013).

A aplasia é classificada por dois graus, sendo elas moderada e grave, para ser considerada moderada deve ser os seguintes critérios:

Moderada: medula óssea com menos de 30% de celularidade e presença de pelo menos citopenia em duas séries (hemoglobina menor de 10 g/dL, plaquetas abaixo de 50.000/mm³ ou neutrófilos abaixo de 1.500/mm³), com ausência de pancitopenia grave (definida pela presença de no mínimo dois dos três seguintes critérios: contagens de reticulócitos abaixo de 20.000/mm³, neutrometria abaixo de 500/mm³ e plaquetometria abaixo de 20.000/mm³)

(PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA, 2013).

Já os critérios seguidos para diagnosticar a AA como grave deve haver os seguintes valores:

Grave: medula óssea com menos de 25% de celularidade, ou com menos de 50% de celularidade e em que menos de 30% das células são precursores hematopoiéticos, e presença de no mínimo dois dos três critérios: contagens de reticulócitos abaixo de $20.000/\text{mm}^3$, neutrometria abaixo de $500/\text{mm}^3$ e plaquetometria abaixo de $20.000/\text{mm}^3$. O número de neutrófilos ao diagnóstico menor do que $200/\text{mm}^3$ caracteriza a AA como muito grave (PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA, 2013).

É necessário ter precisão no momento de classificar a doença dentro dos parâmetros citados, pois é visto o tipo de tratamento adequado para cada paciente, assim evitando o risco de tratamentos sem eficácia (Vargas, 2013; PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA, 2013).

2.2.5.4 Tratamento

Antes de determinar qualquer tipo de tratamento, é preciso identificar qual foi o possível agente responsável pelo desenvolvimento da AA, entre eles medicamentos ou agentes químicos ou físicos e determinar o grau da aplasia, sendo eles moderado ou grave como já citado anteriormente (Farias, 2015; PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA, 2013).

Em casos de pacientes com a classificação moderada, são indicados tratamento de suporte, sendo transfusões sanguíneas, como concentrado de hemácias e plaquetas e em casos de infecções é necessário entrar com antibióticos para tratamento caso há alguma infecção. Portanto, se essas transfusões e uso de antibiótico se tornarem frequentes e não apresentarem uma melhora significativa, pode-se considerar o início de tratamento com imunossupressores combinados. Já em casos mais graves da doença, é indicado o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico ou terapia imunossupressora combinada (Farias, 2015; PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA, 2013).

2.2.5.4.1 Tratamento de suporte

A transfusão plaquetária deve ser iniciada quando o valor das plaquetas chega a $10.000/\text{mm}^3$ ou em casos que o paciente estiver com sangramento em ativo ou apresentar febre com o valor de $20.000/\text{mm}^3$ também deve-se entrar com a transfusão. Já a transfusão de hemácias deve ser iniciada logo após sintomas anêmicos (Farias, 2015; PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA, 2013).

Existe a possibilidade de entrar com o uso de fatores estimulantes de colônia de granulócitos e granulócitos-macrófagos (G-CSF ou GM-CSF) ou o uso de alfaepoetina. Em casos que o paciente apresenta sepse ou choque séptico, é

necessário entrar com essa terapia (Farias, 2015; PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA, 2013).

2.2.5.4.2 Transplante de células-tronco hematopoiéticas – TCTH

Para pacientes até os 40 anos, o TCTH é o tratamento de primeira escolha, geralmente os doadores são da família do paciente pois é necessário haver HLA (Human Leucocyte Antigen) idêntico, porém não são todos os casos (Farias, 2015; PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA, 2013).

Em casos de pacientes entre 40-60 anos que não tenham apresentado resposta ao tratamento de imunossuppressores, é indicado realizar o TCTH alogênico aparentado. Portanto, o tratamento TCTH alogênico não aparentado é indicado para pacientes com até 55 anos em que pessoas da família que não apresentam compatibilidade para realizar o transplante e que realiza terapia com imunossuppressores combinados, porém sem resultados positivos. Nesses casos de pacientes até 55 anos, pode-se submeter ao TCTH caso apresente uma boa qualidade funcional (Farias, 2015; PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA, 2013).

2.2.5.4.3 Tratamento imunossupressor

O tratamento imunossupressor é realizado com medicamentos combinados, em casos de paciente em que não possui alguém da família com HLA são candidatos a essa terapia medicamentosa agressiva (Farias, 2015; PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA, 2013).

Os atuais medicamentos utilizados para o tratamento medicamentoso de AA, são ciclosporina (CSA) tendo combinação com imunoglobulina antitímocito (GAT). Após o primeiro tratamento com CSA e GAT, pode ser necessário uma segunda dose deste combinado em casos de não houver resposta no início do tratamento ou se apresentar uma recaída apresentada dos exames laboratoriais. É recomendado aguardar cerca de 4 meses após a segunda dosagem de CSA e GAT. A CSA permite ser combinado com anti-inflamatório esteroide, sendo ele o Prednisona, porém em casos de pacientes mais idosos no qual a capacidade funcional da MO esteja severamente comprometida para receber tratamento com GAT (Farias, 2015; FERREIRA, 2010; PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA, 2013).

A resposta ao tratamento dura em torno de 16 semanas, isso não quer dizer que não há eficácia e apresentou falha terapêutica, nesses casos há a possibilidade de os pacientes ainda precisarem de realizar transfusões de hemácias e plaquetas mesmo durante ao tratamento medicamentoso (Farias, 2015; Ferreira, 2010; PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA, 2013).

Em casos de pacientes não que apresentaram melhora por essa terapia, pode ser considerado o TCTH alogênico aparentado (para paciente com até 60 anos) ou não aparentado (pacientes com até 55 anos). Após o tratamento, há chances de ocorrer uma recaída em até 30% dos casos de AA (Farias, 2015; Ferreira, 2010; PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA, 2013).

2.3 INTERAÇÃO DOS MEDICAMENTOS SOBRE A APLASIA MEDULAR

Os medicamentos podem causar uma ampla chance de alterações hematológicas, entre elas a AA, através da hematopoese, onde as células sanguíneas sofrem processos químicos por conta dos fármacos, assim retardando a produção de eritrócitos, plaquetas e leucócitos (Vargas, 2013).

Há uma grande quantidade de medicamentos podem causar aplasia, sendo em curto ou longo prazo após o início do tratamento. Muitas vezes, pessoas que adquirem aplasia por conta de medicamentos fazem o uso exacerbado desses fármacos durante o dia a dia, assim também comprometendo a MO (Vargas, 2013).

2.3.1 Dipirona

Atualmente, a dipirona é considerada um dos medicamentos mais utilizados no Brasil para tratar dor e febre. Possui efeitos antipiréticos, analgésico, anti-inflamatório e antiespasmódico. A dipirona tem um efeito adverso que ocorre a supressão da formação da série branca, os leucócitos, sendo em especial os granulócitos (neutrófilo, eosinófilo e basófilo) (Ariede, 2009).

Em casos de pacientes internados, quando a dipirona é administrada por via intravenosa pode ocorrer pancitopenia, apresentada no hemograma. Contudo, nesses casos o medicamento utilizado é rapidamente trocado por outro fármaco de primeira escolha (Ariede, 2009).

2.3.2 Antibióticos

Algumas classes de antibióticos podem causar depressão da MO, assim não produzindo os componentes sanguíneos. O principal fármaco citado pela literatura é o cloranfenicol que combate infecções por *Haemophilus influenzae*, principalmente tipo B: meningites, septicemia, otites, pneumonias, epiglotites, artrites, osteomielites, febre tifóide e salmoneloses invasivas. Acontece que esse medicamento provoca essa depressão na medula e tem o risco maior se o paciente faz uso prolongado desse medicamento. Em casos de pacientes que necessitam realizar tratamento prolongado de cloranfenicol, é preciso estar realizando o hemograma com maior frequência para acompanhar e observar se houve alguma alteração hematológica (Farias, 2015; Freitas; Silva, 2016;).

De 25.000 a 40.000, 1 paciente apresenta aplasia da medula óssea pelo uso de cloranfenicol, não há relação a dosagem ou a duração do tratamento, grande parte desses casos estão associados pelo tratamento por via oral.

Nesses casos, como a MO para de produzir as células sanguíneas, entre elas eritrócitos, leucócitos e plaquetas, deve-se retirar rapidamente o cloranfenicol da terapia do paciente (Farias, 2015; Freitas; Silva, 2016;).

2.3.3 Antipsicóticos

Medicamentos antipsicóticos podem causar alterações hematológicas, entre elas a plaquetopenia, leucopenia, anemia, neutropenia, eosinofilia. O que ocorre é que os medicamentos apresentam efeitos tóxicos na MO, provocando a destruição das células periféricas. Os principais medicamentos utilizados que podem ocasionar nesse distúrbio hematológico são, clozapina e fenotiazinas, que causam a depressão da MO (Farias, 2015; Ferreira, 2016).

2.3.4 Anticonvulsivantes

O mecanismo de ação dos anticonvulsivantes podem deprimir o funcionamento da MO por ação direta, causando aplasia medular, um exemplo de anticonvulsivante é o ácido valpróico. É uma classe de medicamento que é preciso ficar atento durante o tratamento do paciente, importante sempre estar realizando exames laboratoriais e ficar em alerta em relação aos números de plaquetas (Ferreira, 2016).

2.3.5 Anti-inflamatórios não esteroides (AINE's)

Os AINE's, como o ibuprofeno e o naproxeno, são medicamentos para tratar ações inflamatórias. Essa classe de medicamentos atua bloqueando as enzimas COX-1 e COX-2, assim responsáveis por mediar a inflamação, dor e febre (Silva; Mendonça, 2014).

Nessa classe de fármacos não é comum que cause AA, porém existem casos na literatura onde pacientes desenvolveram a aplasia por conta dessa classe. Com tudo, é possível deprimir a medula óssea, parando de produzir e liberar células progenitoras (Vargas, 2013; Ferreira, 2016).

3. METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica sobre como os medicamentos podem desenvolver aplasia medular, essa pesquisa foi realizada entre fevereiro de 2023 a abril de 2023 com um relato de caso estudado entre agosto e novembro de 2023. Por se tratar de um caso de paciente real, foi necessário submeter ao comitê de ética em pesquisa por apresentar um caso clínico real de um paciente, assim recebendo aprovação pela Plataforma Brasil.

Esse trabalho possui como público-alvo principalmente acadêmicos, mas também a população em geral, com objetivo de apresentar a doença destacada, além de alertar como ela pode ser desenvolvida e seu tratamento adequado.

Os artigos publicados utilizados para a revisão foram retirados no SciELO e PubMed, tendo critérios de inclusão e exclusão. Para a inclusão de artigos, foi necessário artigos que apresentassem principalmente os medicamentos que causassem aplasia medular, diagnóstico da doença, tratamento e principais características. Não foram selecionados artigos sobre hematologia que não possuíam informações sobre a AA.

Foi apresentado um relato de caso real sobre um paciente com diagnóstico de AA severa, apontando resultados de exames laboratoriais, principais sintomas e o tratamento proposto pelo médico de acordo com a gravidade da doença.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

P. N. B. sexo masculino, 17 anos, deu entrada à unidade básica de saúde do seu bairro localizado em Vitória – ES em agosto de 2007 após apresentar sintomas como fadiga, sangramentos na gengiva, dispneia e hematomas pelo corpo. O médico de plantão solicitou alguns exames bioquímicos e hemograma completo, cujo resultados são mostrados a seguir.

HEMOGRAMA – 28/08/2007

- Eritrócitos:	1.450 milhões/mm ³
- Hemoglobina:	5,40 g/dL
- Hematócrito:.....	16,30%
- HCM:	37,37 pg
- VCM:	112,30 fl
- CHCM:	33,25%
- RDW:	18,80%

Observações: Anisocitose (+)
Macrocitose (+++)

LEUCOGRAMA:

- Leucócitos:	3.330 /mm ³
- Segmentados:	15% - 499.5/mm ³
- Bastonetes:	1% - 33.3/mm ³
- Linfoc. Típicos:	79% - 2630.7/mm ³
- Monócitos:	5% - 166.5/mm ³
- Eosinófilos:	0% - 0/mm ³
- Basófilos:	0% - 0/mm ³
- Linfoc. Reativos:	0% - 0/mm ³

CONTAGEM DE PLAQUETAS: 16.0 mil/mm³

VITAMINA B12: 467 pg/ml

Os resultados dos exames bioquímicos não apresentaram alterações, todos os marcadores permaneceram dentro dos valores de referência. É importante dosar o valor de vitamina b12 e/ou folato pois assim é possível descartar a possibilidade de ser anemia megaloblástica, visto que nessa anemia também ocorre aumento de Volume Corpuscular Médio (VCM), conseqüentemente apontando hemácias macrocíticas. Em relação ao resultado do hemograma, realizado em 28/08/2007, foi possível observar queda de hemácias e plaquetas, os leucócitos continuaram dentro dos seus valores, porém no limite mínimo (Sá, 2017).

Foi constatado que o paciente apresenta anemia, caracterizada pela redução da concentração de hemoglobina, tendo como causa a diminuição na quantidade de eritrócitos, e plaquetopenia por causa da queda na contagem de plaquetas. O valor de referência das hemácias são 4,3 - 5,8 milhões/mm³ e das plaquetas são 150.000 - 450.000/mm³ (Rosenfeld, 2019).

Além das alterações desses componentes, também foi observado a presença de macrocitose, e um aumento na média do tamanho das hemácias, visto pelo VCM. O aumento do RDW (Red Cell Distribution Width) mostra presença de anisocitose, ou seja, um aumento na variação do tamanho das hemácias.

Como nesse exame foi observada uma redução acentuada na contagem das células sanguíneas, o médico responsável solicitou exames complementares, no dia seguinte, para realizar o diagnóstico do paciente. Esses exames foram, hemossedimentação, anticorpos IgG para citomegalovírus, anti-HIV 1 e 2 e tempo de protrombina, juntamente com um novo hemograma.

Esses exames complementares são utilizados para obtenção de um diagnóstico e descartar a possibilidade de o paciente apresentar algumas dessas doenças como o HIV e citomegalovírus. No caso da hemossedimentação, é utilizado para indicar alguma infecção ou inflamação e o tempo de protrombina avalia a capacidade e o tempo de o sangue coagular, assim visualizando o funcionamento das plaquetas (Silva, 2012).

HEMOGRAMA – 29/08/2007

- Eritrócitos:	1.530 milhões/mm ³
- Hemoglobina:	5,70 g/dL
- Hematócrito:	17,50%
- HCM:	37,30 pg
- VCM:	114,40 fl
- CHCM:	32,60%
- RDW:	17,90%

Observações: Anisocitose (+)
Macrocitose (+)
Hemácias em lágrima (+)
Plaquetas pouco representadas.

LEUCOGRAMA:

- Leucócitos:	3.300/mm ³
- Segmentados:	22% - 726/mm ³
- Bastonetes:	1% - 33/mm ³
- Linfoc. Típicos:	71% - 2.343/mm ³
- Monocitos:	5% - 165/mm ³
- Eosinófilos:	1% - 33/mm ³
- Basófilos:	0% - 0/mm ³
- Linfoc. Reativos:	0% - 0/mm ³

Observação: Frequentes neutrófilos apresentam granulações finas. Ausência de linfócitos reativos.

CONTAGEM DE PLAQUETAS: 11.0 mil/mm³

No hemograma realizado em 29/08/2007 foi possível observar que a contagem de hemácias, leucócitos e plaquetas permaneceram baixas, porém foi relatada no laudo laboratorial a presença de hemácias em lágrima, alteração morfológica das hemácias que não constava no laudo anterior.

Em relação aos anticorpos IgG para citomegalovírus e anti-HIV 1 e 2, os resultados deram negativos. O exame de tempo de protrombina não houve alterações, assim permanecendo dentro dos valores de referência. Já o exame de velocidade de hemossedimentação (VHS) teve aumento nos valores, apresentando 42mm nos 30 minutos e 85mm nos 60 minutos (Santos, 2000).

O VHS é um exame não específico afim de indicar alguma infecção ou inflamação, sendo considerado um exame complementar e não é possível realizar um diagnóstico apenas com esse exame. O valor de referência do VHS é de até 15mm/h, portanto é possível visualizar que o resultado do paciente está acima do valor de referência de acordo com a literatura (Martins, 2007).

O exame VHS pode apresentar elevação falsa com ausência de infecção e inflamação em casos de pacientes com anemia. Portanto, como o paciente apresenta anemia através do hemograma dos dias 28 e 29 de agosto de 2007 foi possível identificar que não foi alterado por causa de infecção ou inflamação, mas sim pela baixa dosagem de hemoglobina (Santos, 2000).

Como os exames laboratoriais do paciente apresentaram uma diferença significativa em relação aos valores de referência da literatura, ele foi encaminhado para o hospital infantil da sua cidade para ter acompanhamento com um hematologista, para elucidação das alterações dos resultados laboratoriais e obtenção de um diagnóstico dando início ao tratamento adequado.

Ao dar entrada ao hospital infantil, o paciente foi encaminhado a um médico hematologista para acompanhá-lo. Como os componentes sanguíneos estavam abaixo dos valores de referência da literatura, o médico determinou que o paciente ficaria internado durante 10 dias, devido baixa contagem desses componentes sanguíneos e com intenção de receber tratamento de suporte, sendo eles transfusões de plaquetas e hemácias, realizar exames mais invasivos e tento suporte do hospital para finalizar o diagnóstico.

Com a visualização dos exames laboratoriais, o médico responsável solicitou que o paciente realizasse uma punção de medula óssea, com finalidade de observar a morfologia e a produção de células da medula (Carvalho, 2023).

Segundo o laudo liberado, foi apontado que na macroscopia apresentou-se fragmento cilíndrico de osso esponjoso medindo 2,5 cm de comprimento e na microscopia apresentou redução dos elementos hematopoiéticos e substituição da medula por tecido adiposo.

Posteriormente, com os resultados desses exames já realizados, os médicos necessitavam saber como era o hábito de vida do paciente, como era sua saúde, se tinha contato direto com algum componente químico, se havia alergia a algo, entre outros. Com isso, a mãe do paciente declarou que ele utilizava muitos medicamentos por apresentar com grande frequência sinais e sintomas de inflamação e infecção e crises alérgicas constantes.

Também foi solicitado que o paciente realizasse uma ultrassonografia da região torácica, pois há doenças hematológicas que possuem como característica a hepatoesplenomegalia, ou seja, aumento do baço e do fígado. Com o resultado desse exame de imagem, foi determinado que não houve aumento desses órgãos, descartando as chances de ser outro tipo de doença hematológica (Azevedo, 2021).

Com o resultado desses exames realizados em conjunto com informações sobre o uso de medicamentos, o médico diagnosticou o paciente com aplasia medular severa por uso de medicamento. Não foi determinado qual medicamento causou a aplasia no paciente, porém como ele tem histórico de inflamações e alergias recorrentes, utilizava com frequência principalmente anti-inflamatórios e dipirona. Os medicamentos são agentes químicos capazes de causar retardo na medula óssea e assim paralisando a produção de células hematopoiéticas (Farias, 2015).

Seguidamente do diagnóstico, foi necessário entrar com o tratamento específico para o paciente, sendo ele determinado o uso de CSA, sendo esse um imunossupressor com a junção de timoglobulina (GAT). Porém o tratamento só foi iniciado após o paciente realizar transfusões de concentrado de hemácia e de plaquetas, assim tendo um aumento desses componentes do sangue e começando com a terapia proposta.

A CSA e GAT são medicamentos combinados para o tratamento de AA, contudo é preciso realizar pesquisas sobre a eficácia desses medicamentos para introduzir essa terapia no paciente, precisando envolver considerações científicas, éticas e médicas.

De acordo com estudos clínicos randomizados, foi demonstrado que a CSA e GAT com ou sem fator estimulador de colônia de granulócitos apresentaram melhoras significativas nos pacientes com AA grave ou severa que participaram desses estudos e aplicando o tratamento de suporte dependendo da quantidade de hemoglobinas e plaquetas do paciente. Esses estudos possuem bases em dados objetivos e com observações clínicas (Imada, 2020; Tichelli, 2019).

Em relação a segurança do medicamento, é possível visualizar atrás dos resultados que é bem avaliado e de extrema importância para o decorrer desse tratamento. Com os resultados dos estudos clínicos randomizados, é possível afirmar que o tratamento com esses medicamentos apresentou uma melhora e cura da doença (Imada, 2020; Tichelli, 2019).

Junto com o uso do tratamento imunossupressor havia pacientes que precisavam de transfusões sanguíneas recorrentes no início do tratamento. Após semanas já realizando o uso de CSA e GAT, foi possível observar que os pacientes desses estudos não eram mais dependentes das transfusões pelo fato de ter tido um aumento das linhagens hematopoiéticas, visto que não foi necessário continuar com o tratamento de suporte, assim continuando apenas com o tratamento imunossupressor (Imada, 2020; Kanda, 2022; Tichelli, 2019).

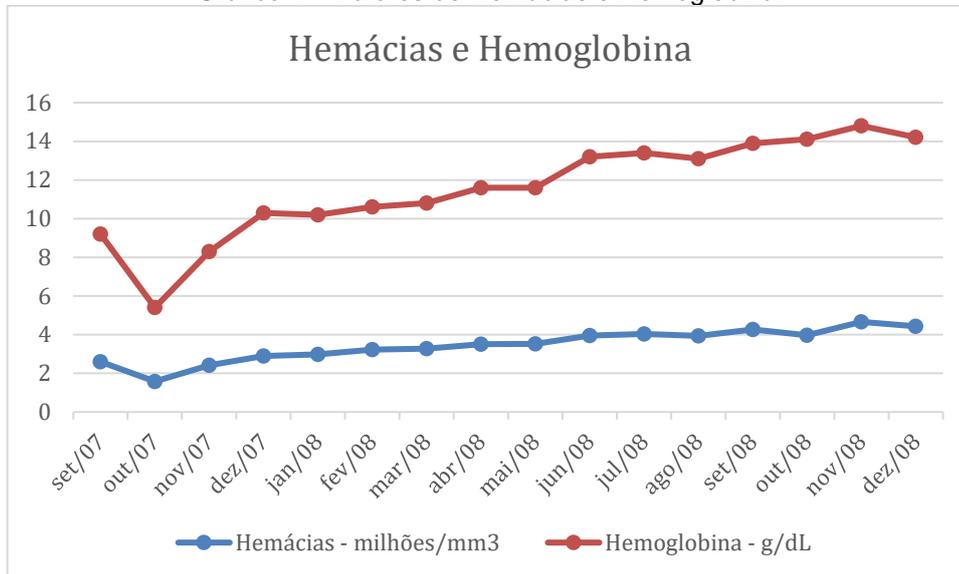
Embora foi concluído que esses medicamentos são eficazes para o tratamento de AA, há casos em que o indivíduo não tem uma resposta esperada do tratamento ou pode apresentar efeitos colaterais, assim precisando entrar com outros tipos de tratamento, como eles o TCTH e continuar com o de suporte (Latour, 2022; Tichelli, 2019).

O tratamento da AA foi iniciado em setembro/2007 logo após o diagnóstico do paciente. No mesmo mês, foi apresentado no hemograma uma redução na contagem de hemácias, dosagem de hemoglobina e aumento de VCM, sendo apresentados no Gráfico 1 e 2, tendo como resultado respectivamente 2,60 milhões/mm³, 9,2 g/dL e 104 fL. O paciente apresentava sintomas como falta de ar e cansaço excessivo caracterizado pela baixa dosagem de hemoglobina e redução da contagem de hemácias, e nos exames microscópicos apontavam hemácias macrocíticas pelo do aumento no valor de VCM. A hemoglobina, proteína presente nas hemácias, é responsável pelo transporte de oxigênio no corpo, então com a queda das hemácias, há menos hemoglobina para transportar esse oxigênio para os tecidos assim causando esses sintomas (Vieth, 2014).

É possível visualizar pelo Gráfico 1 que no mês de outubro houve uma queda comparado ao mês de setembro. Apenas com um mês de tratamento não ocorreu melhora no quadro clínico do paciente, porém com esses valores de hemácia e hemoglobina foi necessário entrar com tratamento de suporte para dar uma melhora nesses valores, contudo, o paciente permaneceu com a terapia medicamentosa. No Gráfico 2, nesse mesmo mês, ouve uma queda no valor de VCM, porém ainda acima do valor de referência esperado.

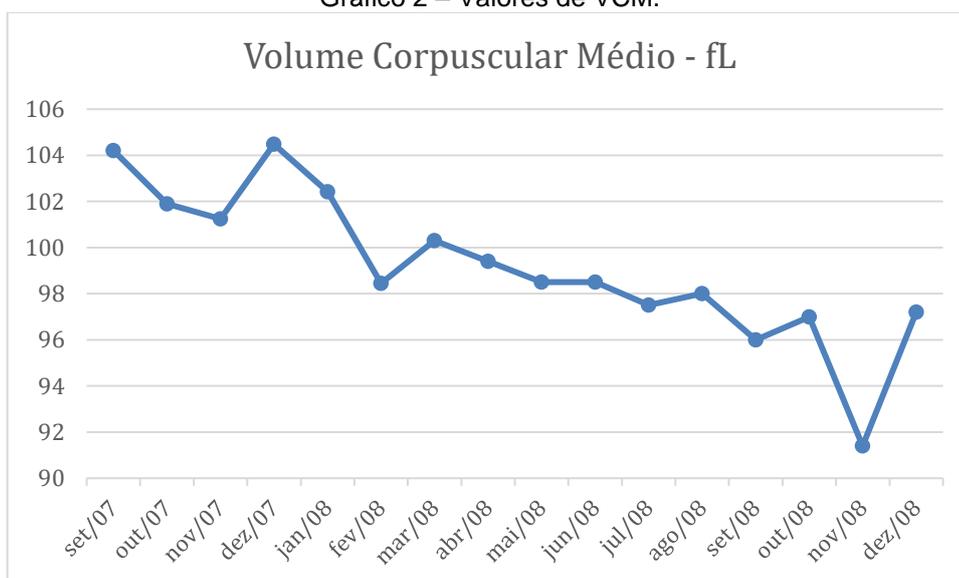
A partir do mês de novembro os valores de hemácias e hemoglobina aumentaram e o de VCM atingiu o valor de referência esperado, assim permanecendo dentro dos padrões, visto que o tratamento imunossupressor estava sendo eficaz para o paciente e melhorando os sinais e sintomas dele. Após esses componentes mostrarem melhora nos resultados laboratoriais, o paciente não precisou mais realizar transfusões sanguíneas, assim permanecendo apenas com o tratamento imunossupressor.

Gráfico 1 – Valores de Hemácias e Hemoglobina.



Fonte: Arquivo próprio, 2023.

Gráfico 2 – Valores de VCM.



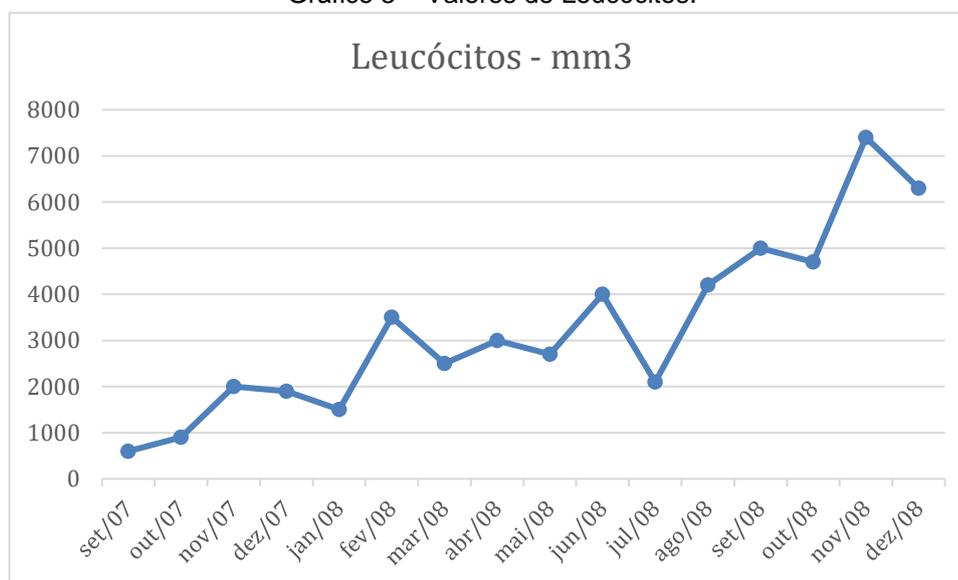
Fonte: Arquivo próprio, 2023.

No início do tratamento em setembro/07 o paciente apresentava $600/\text{mm}^3$ de leucócitos, apresentado no Gráfico 3, que significa que a MO não estava produzindo células de defesa suficiente para seu corpo, com isso, por está com seu sistema de defesa reativo as chances de adquirir infecções são maiores (Andrade; Montesano; Bastos, 1994).

Com o decorrer do tratamento medicamentoso os valores de leucócitos tiveram um aumento importante para o paciente. Em junho/08 o valor da serie branca estava em $4000/\text{mm}^3$, o que foi relevante para o paciente pois os leucócitos já se encontravam dentro dos valores de referência. Apesar disso, no mês seguinte ocorreu uma queda desses leucócitos, saindo de $4000/\text{mm}^3$ para $2100/\text{mm}^3$ apresentando novamente uma leucopenia. Porém o médico permaneceu com o mesmo tratamento pois a queda desses valores nesse mês ocorreu apenas com os leucócitos, a contagem dos outros componentes permaneceu aumentando com o decorrer do tratamento (Rosenfeld, 2019).

Posteriormente, a contagem de leucócitos seguiu apresentando aumento, contudo voltando aos valores de referência e produzindo normalmente as células de defesa tendo apenas uma queda em dezembro/08, porém apresentava-se ainda dentro dos valores esperados.

Gráfico 3 – Valores de Leucócitos.



Fonte: Arquivo próprio, 2023.

Antes de iniciar o tratamento, o paciente apresentava $11.000/\text{mm}^3$ de plaquetas e com esse valor não poderia começar o tratamento medicamentoso, com isso, foi necessário que o paciente realizasse uma transfusão de concentrado de plaquetas. Com um pequeno aumento desse valor após essa transfusão, o médico iniciou o uso

do imunossupressor e assim dando início ao tratamento medicamentoso (Rosenfeld, 2019).

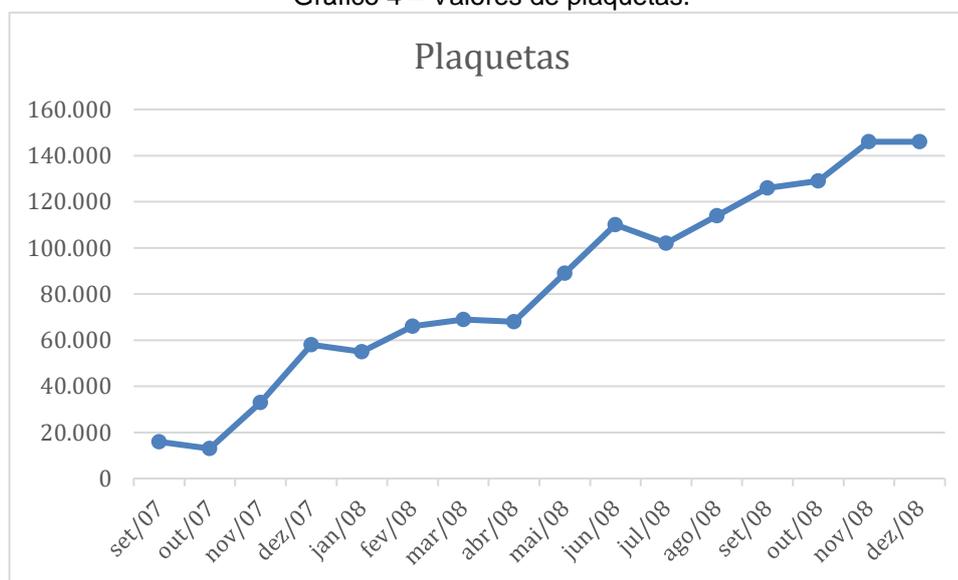
Em setembro/07, no hemograma do paciente foi apontado que estava com $16.000/\text{mm}^3$ de plaquetas, apontando uma plaquetopenia grave. Contudo, o tratamento prosseguiu e em outubro, a contagem de plaquetas estava em $13.000/\text{mm}^3$, e por conta desse valor de plaquetas o médico solicitou para que ele realizasse mais uma transfusão plaquetária (Rosenfeld, 2019).

As plaquetas são responsáveis pela coagulação sanguínea, tendo uma função hemostática, ou seja, as plaquetas possuem uma capacidade de interromper o fluxo sanguíneo de um vaso rompido. Com isso, é possível reparar lesões vasculares impedindo que ocorra hemorragias (Castro, 2006).

O paciente foi impedido de participar de eventos na faculdade por conta da baixa contagem plaquetária pelos riscos de hemorragia, portando a médica realizou um laudo proibindo quaisquer tipos de eventos que poderiam afetar a saúde e o paciente de alguma forma.

Após o mês de novembro/07, os valores de plaquetas apresentaram um aumento constante, visto que não houve quedas drásticas nos valores. Por conta disso, juntando a melhora nas três linhagens hematopoiéticas, o médico persistiu no tratamento onde demonstrou um resultado positivo.

Gráfico 4 – Valores de plaquetas.



Fonte: Arquivo próprio, 2023.

Após 15 anos do término do tratamento medicamentoso, é possível visualizar no hemograma a seguir que houve o aumento das três linhagens hematopoiéticas.

HEMOGRAMA – 29/06/2023

- Eritrócitos:	4,490 milhões/mm ³
- Hemoglobina:	14,70 g/dL
- Hematócrito:	42,40%
- HCM:	32,50 pg
- VCM:	94,40 fl
- CHCM:	34,40%
- RDW:	13,50%

LEUCOGRAMA:

- Leucócitos:	5.800/mm ³
- Segmentados:	47% - 2.726/mm ³
- Bastonetes:	0% - 0/mm ³
- Linfoc. Típicos:	42% - 2.426/mm ³
- Monócitos:	8% - 464/mm ³
- Eosinófilos:	3% - 174/mm ³
- Basófilos:	0% - 0/mm ³
- Linfoc. Reativos:	0% - 0/mm ³

CONTAGEM DE PLAQUETAS: 245 mil/mm³

Comparando os hemogramas de 28/08/2007 e 29/08/2007 com o de 29/06/2023 é possível observar que houve aumento na contagem de hemácias, plaquetas, leucócitos, dosagem de hemoglobina e a queda do VCM. Nos hemogramas anteriores, todos os marcadores apontados apresentavam alterações, que é característico da AA, portanto, com a realização e término do tratamento é possível visualizar que esses marcadores estão dentro da normalidade dos valores de referência. Como o tratamento foi eficaz, após a finalização desse tratamento, não foi necessário voltar com o uso dos medicamentos após dezembro/08.

Antes do tratamento o paciente apresentou baixa celularidades das três linhagens de células hematopoiéticas e foi possível observar que o tratamento foi bem-sucedido apontando melhora total dos sintomas primários. A qualidade de vida dele melhorou em todos os aspectos possíveis e não é mais dependente de nenhum tipo de medicamento ou tratamento para a AA, portanto o paciente permanece realizando suas práticas de vida e atividades diárias normais.

Esse estudo mostra como o tratamento foi extremamente eficaz e positivo para o caso desse paciente em específico, não possuindo apenas o comprometimento médico durante um ano de tratamento, mas também do paciente que propôs a levar o tratamento com seriedade e dedicação.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A AA é uma doença considerada rara sendo classificada como moderada, grave ou severa, podendo atingir qualquer momento da vida do indivíduo. Após o diagnóstico

de AA, existem três tipos de tratamentos possíveis sendo o tratamento de suporte, TCTH e imunossupressor. Além disso, existem dois modos de desenvolver a AA, sendo de forma genética/hereditária ou adquirida.

O presente trabalho foi importante para mostrar a eficácia do tratamento imunossupressor junto com o tratamento de suporte, sendo eles as transfusões de concentrado de hemácias e de plaquetas. Apontando a evolução do paciente entre setembro/07 há dezembro/08, e assim podendo considerar que a partir dos resultados dos exames laboratoriais, o tratamento foi eficaz. A ciclosporina e imunoglobulina anti-timócito são medicamentos de primeira escolha para tratamento da aplasia medular, tendo em vista que durante o tratamento os resultados foram relevantes e positivos.

Essa pesquisa é de caráter significativo pois apresenta como os fármacos, entre eles dipirona, AINE's, antibióticos, anticonvulsivantes e antipsicóticos, podem causar malefícios além de apenas desenvolver o tratamento terapêuticos proposto como foi o caso do paciente que apresentou AA adquirida por conta do uso de medicamentos.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, M. S. de; MELO, C. X. de; ALMEIDA, M. M. C. de. CAUSAS DE ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS NOS GLÓBULOS VERMELHOS QUE COMPROMETEM O RESULTADO DO LAUDO CLÍNICO. 2012. Disponível em: <<https://revista.facene.com.br/index.php/revistane/article/view/405>>. Acesso em: 06 nov. 2023.

ANDRADE, L. C. F; MONTESANO, A. M; BASTOS, M. G. O SISTEMA IMUNE. 1994. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-139404>>. Acesso em: 11 nov. 2023.

ANJOS, Aline da Silva dos. DISPARIDADES CORRELACIONADAS AOS EXAMES HEMATOLÓGICOS DECORRENTE DO USO INAPROPRIADO DE MEDICAMENTOS. 2021. Disponível em: <https://editoraime.com.br/revistas/index.php/remas/article/view/2002>. Acesso em: 25 mar. 2023.

ARIEDE, Jovita Ramos, et al. EFEITO DA DIPIRONA, DO NAPROXENO E DO DICLOFENACO DE POTÁSSIO SOBRE AS CÉLULAS SANGUÍNEAS. 2009. Disponível em: <https://revistarebram.com/index.php/revistauniara/article/view/160>. Acesso em: 21 jun. 2023.

AZEVEDO, B. A. M.; FERREIRA, P. C. R.; VENDRAMINI, L. ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE SECUNDÁRIA A LINFOMA DE HODGKIN: RELATO DE CASO. 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137921001760>> Acesso em: 26 out. 2023.

BOTTONI, Andrea. ANEMIA FERROPRIVA. 1997. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-218882>>. Acesso em: 14 dez. 2023.

CARVALHO, D. E.; MEDEIROS, A. C. M.; FURTADO, L. C. C.; MONTENEGRO. M. V.; MONTENEGRO. M. L. V.; LUNA, D. M.; BRAGA, R. C. ANÁLISE CITOMORFOLÓGICA DO MIELOGRAMA DE PACIENTES COM LLA EM UM CENTRO HOSPITALAR DE REFERÊNCIA, 2023. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137923007058>>. Acesso em: 26 out. 2023.

CASTRO, H. C.; FERREIRA. B. L. A.; NAGASHIMA, T.; SCHUELER, A.; PLAQUETAS: AINDA UM ALVO TERAPÊUTICO, 2006. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbpm/a/gkRFTcXD7TYxCJYtXjLvssy/?format=pdf>>. Acesso em: 12 nov. 2023.

FARIAS, Fernanda Aracelly Dias de. ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS ASSOCIADAS AO USO DE MEDICAMENTOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA. 2015. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/riufcg/9123/FERNANDA%20ARACELLY%20DIAS%20DE%20FARIAS%20-%20TCC%20BACHARELADO%20EM%20FARM%20CIA%20CES%202015.pdf?sequence=3&isAllowed=y>. Acesso em: 25 mar. 2023.

FERREIRA, Adriana Lopes. ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS INDUZIDAS POR MEDICAMENTOS. 2010. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-97JQ3A/1/monografia2011.pdf>. Acesso em: 25 mar. 2023.

FIGUEIREDO, Anna Kelly Bezerra de. ANEMIA FALCIFORME: ABORDAGEM DIAGNÓSTICA LABORATORIAL. 2014. Disponível em: <https://revista.facene.com.br/index.php/revistane/article/view/453/344>. Acesso em: 20 jun. 2023.

FREITAS, Denísia Mota de; SILVA, Hidelberto Matos. APLASIA MEDULAR CORRELACIONADA A ADMINISTRAÇÃO DO CLORANFENICOL. 2016. Disponível em: https://web.archive.org/web/20190428171059id_/http://www.bibliotekevvirtual.org/revistas/UNIRG/CEREUS/v08n01/v08n01a08.pdf. Acesso em: 25 mar. 2023.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. Locais de hematopoese: células-tronco hematopoéticas e células progenitoras. In: **HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H.** Fundamentos em hematologia. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. Cap. 1. p. 2-3.

IMADA, K.; OBARA, N.; IIDA, H.; IMAJO, K.; MEADA, T. ELTROMBOPAG IN COMBINATION WITH RABBIT ANTI-THYMOCYTE GLOBULIN/CYCLOSPORINE A IN IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY-NAÏVE PATIENTS WITH APLASTIC ANEMIA IN JAPAN. 2020. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8112980/>>. Acesso em: 01 nov. 2023.

JORDÃO, Regina Esteves, et al. PREVALÊNCIA DE ANEMIA FERROPRIVA NO BRASIL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/7dv8zMsPG6hvwQwQjfsYsTF/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 20 jun. 2023.

KANDA, Y.; MORI, T.; NARITA, A.; WOLDER, T. D.; YOSHIMATSU, H.; NISHIMURA, K. EFFICACY AND SAFETY OF EQUINE ANTI-THYMOCYTE IMMUNOGLOBULIN (EATG) IN THREE JAPANESE PATIENTS WITH MODERATE TO VERY SEVERE APLASTIC ANEMIA: A CASE SERIES. 2022. Disponível em: <
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12185-022-03496-5>>. Acesso em: 01 nov. 2023.

LATOURE, R. P. de. ELTROMBOPAG ADDED TO IMMUNOSUPPRESSION IN SEVERE APLASTIC ANEMIA. 2022. Disponível em: <
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2109965>>. Acesso em: 26 out. 2023.

MAMAN, Maria Julia Cavaler de, MENEZES, Rubens Thadeu Mangilli de. TALASSEMIAS. 2005. Disponível: <http://repositorio.unesc.net/bitstream/1/7460/1/cap%C3%ADtulo%2005.pdf>. Acesso em: 21 jun. 2023.

MANFREDINI, Vanusa, et al. A FISIOPATOLOGIA DA ANEMIA FALCIFORME. 2007. Disponível em: <https://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=216>. Acesso em: 20 jun. 2023.

MARTINS, G. S. AGREGAÇÃO E SEDIMENTAÇÃO ERITROCITÁRIA UTILIZANDO VHS E ESPECTROFOTOMETRIA UV-VIS. 2007. Disponível em: <
<https://doi.org/10.1590/S1517-70762007000100026>>. Acesso em: 14 dez. 2023.

MONTEIRO, Mirella Dias, et al. ANEMIA MEGALOBLÁSTICA: REVISÃO DE LITERATURA. 2019. Disponível em: https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/10/082_ANEMIAMEGALOBL%C3%81STICA.pdf. Acesso em: 20 jun. 2023.

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS. **DOENÇA FALCIFORME**. 2018. Disponível em: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_PCDT_Doenca_Falciforme.pdf. Acesso em: 20 jun. 2023.

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS. **ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA**. 2010. Disponível em: <http://fehosp.com.br/app/webroot/files/circulares/e2fd8a3b7e8bdab25af31da6b05cd54d.pdf>. Acesso em: 25 mar. 2023.

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS. **ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA**. 2013. Disponível em: <https://saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/cidadao/acesso-rapido/medicamentos/relacaoestadual-de-medicamentos-do-componente-especializado-da-assistenciafarmaceutica/pcdt/pcdtanemiaaplasticaadquirida.pdf>. Acesso em: 25 mar. 2023.

ROSENFELD, Luiz Gastão. VALORES DE REFERÊNCIA PARA EXAMES LABORATORIAIS DE HEMOGRAMA DA POPULAÇÃO ADULTA BRASILEIRA: PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE. 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/79JFJqJnBqcpqFL4CHVGdxS#>. Acesso em: 26 de out. 2023.

SÁ, Lílian Silva Mateó de. A ANEMIA MEGALOBLÁSTICA E SEUS EFEITOS FISIOPATOLÓGICOS. 2017. Disponível em: <https://atualizarevista.com.br/wp-content/uploads/2017/01/a-anemiamegalobl%23U00e1stica-e-seus-efeitos-fisiopatol%23U00f3gicos-v-5-n-5.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2023.

SANTIS, Gil Cunha de. ANEMIA: DEFINIÇÃO, EPIDEMIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA, CLASSIFICAÇÃO E TRATAMENTO. 2019. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/156726/157320>. Acesso em: 13 nov. 2023.

SANTOS, V. M. dos; CUNHA, S. F. da; CUNHA, D. F. da. VELOCIDADE DE SEDIMENTAÇÃO DAS HEMÁCIAS: UTILIDADE E LIMITAÇÕES. 2000. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/dvfCfth8ckyq9dj3QCCTxGg/>. Acesso em: 06 nov. 2023.

SILVA, Cleber Luis Maia da. ASSOCIAÇÃO ENTRE INFECÇÃO PELO HIV E ANEMIA. 2012. Disponível em: [https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/7996/1/Cleber%20Lu%C3%ADs%20Maia%20da%20Silva%20\(2012.1\).pdf](https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/7996/1/Cleber%20Lu%C3%ADs%20Maia%20da%20Silva%20(2012.1).pdf). Acesso em: 13 nov. 2023.

SILVA, J. M; MENDONÇA, P. P. ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDES E SUAS PROPRIEDADES GERAIS. 2014. Disponível em: https://s3.us-east-1.amazonaws.com/assets.unitpac.com.br/arquivos/Revista/26/Artigo_5.pdf. Acesso em: 11 nov. 2023.

SOUZA, Janaina Martins de. FISIOPATOLOGIA DA ANEMIA FALCIFORME. 2016. Disponível em: <http://www.fsj.edu.br/transformar/index.php/transformar/article/view/60>. Acesso em: 20 jun. 2023.

VARGAS, Diego Magalhães. **ANEMIA APLÁSICA.** 2013. Disponível em: <https://bibliodigital.unijui.edu.br:8443/xmlui/bitstream/handle/123456789/3092/ARTIGO%20POS%20%20ULTIMA%20VERSAO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 25 mar. 2023.

TICHELLI, A.; LATOUR, R. P. de; PASSWEG, J.; SCHREZENMEIER. H. LONG-TERM OUTCOME OF A RANDOMIZED CONTROLLED STUDY IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED SEVERE APLASTIC ANEMIA TREATED WITH ANTITHYMOCYTE GLOBULIN AND CYCLOSPORINE, WITH OR WITHOUT GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR: A SEVERE APLASTIC ANEMIA WORKING PARTY TRIAL FROM THE EUROPEAN GROUP OF BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31582549/>. Acesso em: 01 nov. 2023.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS. ATLAS DE HEMATOLOGIA. 20---. Disponível em: <https://hematologia.farmacia.ufg.br/p/7041-drepanocitos>. Acesso em: 21 jun. 2023.

VIETH, J. T.; LANE, D. R. ANEMIA. 2014. Disponível em: [https://www.emed.theclinics.com/article/S0733-8627\(14\)00031-5/fulltext](https://www.emed.theclinics.com/article/S0733-8627(14)00031-5/fulltext). Acesso em: 06 nov. 2023.

YAMAGISHI, Jessica Akemi, et al. ANEMIA FERROPRIVA: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO. 2017. Disponível em: <https://repositorio.unifaema.edu.br/bitstream/123456789/1837/1/YAMASGISHI%20et%20al..pdf>. Acesso em: 20 jun. 2023.