



CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA

RAFAELA DOS SANTOS CARVALHO

**APLASIA PURA DA SÉRIE VERMELHA CRÔNICA:
ESTUDOS DOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS,
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

Apucarana
2025

RAFAELA DOS SANTOS CARVALHO

**APLASIA PURA DA SÉRIE VERMELHA CRÔNICA: ESTUDOS
DOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS, DIAGNÓSTICO E
TRATAMENTO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Bacharelado
em Biomedicina da Faculdade de
Apucarana – FAP,
como requisito parcial à obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Prof.^a Dra. Cássia Calixto de Campos
Gouvea

RAFAELA DOS SANTOS CARVALHO

**APLASIA PURA DA SÉRIE VERMELHA CRÔNICA:
ESTUDO DOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS,
CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E INTERVENÇÕES
TERAPÊUTICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, com nota final igual a , conferida pela Banca Examinadora formada pelos professores:

COMISSÃO EXAMINADORA

Profª Drª Cássia Calixto de Campos
Gouvea
Faculdade de Apucarana

Profª Mestre Vera Lúcia Delmônico
Faculdade de Apucarana

Profº Especialista Luciano César
Ferreira
Faculdade de Apucarana

Apucarana, 08 de Novembro de 2025.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por iluminar meus caminhos e conceder força, sabedoria e perseverança para concluir mais esta etapa da minha vida acadêmica.

Ao meu pai, minha mãe, minha irmã, mas principalmente a minha sobrinha Lara Carvalho da Silva por ter sido minha motivação e por todo o amor, paciência, incentivo e apoio incondicional em cada momento desta caminhada. Sem vocês, nada disso seria possível.

Ao meu namorado Igor por toda a paciência, companheirismo e parceria que fez com que essa jornada se tornasse mais leve, por compartilhar a dificuldade e me apoiar de todas as formas possíveis.

À professora e orientadora Cássia, pela dedicação, disponibilidade e orientação essencial para o desenvolvimento deste trabalho, bem como pelas valiosas contribuições que enriqueceram esta pesquisa.

Aos professores do curso de Biomedicina, pela transmissão de conhecimento e inspiração profissional, fundamentais para minha formação acadêmica e pessoal.

Aos colegas e amigos conquistados ao longo da graduação, pela amizade, companheirismo e pelas experiências compartilhadas que tornaram esta jornada mais leve e significativa.

Aos profissionais em que tive o privilégio de conhecer e conviver e fizeram parte da escolha mais linda que fiz em minha vida.

E, por fim, a todos que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a realização deste trabalho, deixo aqui minha mais sincera gratidão

SANTOS, Rafaela Carvalho. Aplasia pura de serie vermelha crônica: Estudo dos mecanismos fisiopatológicos, diagnósticos e tratamento. 34 p. Trabalho de Conclusão de Curso (ARTIGO). Graduação em Biomedicina. Faculdade de Apucarana – FAP. Apucarana-PR. 2025.

RESUMO

A Aplasia Pura da Série Vermelha Crônica (APSV) é uma doença rara, marcada por anemia grave e pela necessidade frequente de transfusões, o que reforça sua importância clínica. A revisão dos estudos mostra que a base imunológica é consenso, assim como o uso da ciclosporina como tratamento principal, com o tacrolimus surgindo como alternativa em casos refratários. Apesar desses avanços, ainda existem dúvidas sobre os diferentes mecanismos envolvidos e sobre a variabilidade da resposta terapêutica. Esses pontos indicam a necessidade de mais pesquisas, especialmente voltadas à identificação de biomarcadores e ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes, capazes de melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Hematopoiese. Doenças hematológicas raras. Terapia imunossupressora. Transplante de células-tronco. Diagnóstico diferencial.

SANTOS, Rafaela Carvalho. Chronic pure red cell aplasia: study of pathophysiological mechanisms, diagnosis, and treatment. 2025. X p.
Undergraduate Thesis (Bachelor's Degree in Biomedical Sciences) – Faculdade de Apucarana – FAP, Apucarana, 2025.

ABSTRACT

Chronic Pure Red Aplasia (PPA) is a rare disease characterized by severe anemia and the frequent need for transfusions, which reinforces its clinical importance. A review of studies shows that the immunological basis is a consensus, as is the use of cyclosporine as the primary treatment, with tacrolimus emerging as an alternative in refractory cases. Despite these advances, questions remain about the different mechanisms involved and the variability of the therapeutic response. These points indicate the need for further research, especially focused on identifying biomarkers and developing more effective therapeutic strategies capable of improving the prognosis and quality of life of patients.

Keywords: Hematopoiesis. Rare hematological disorders. Immunosuppressive therapy. Stem cell transplantation. Differential diagnosis.

LISTA DE SIGLAS

APSV	Aplasia Pura da Série Vermelha
ATG	Anticorpo Antitimócito
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
FAN	Fator Antinuclear
NK	Natural Killer
PRCA	Pure Red Cell Aplasia

SUMÁRIO

1 FUNDAMENTAÇÃO TEORICA.....	8
1.1 Aspectos Gerais da Aplasia Pura da Série Vermelha Crônica	8
1.2 Fundamentos Hematológicos Relacionados à APSV	10
1.3 Mecanismos Fisiopatológicos Envolvidos na APSV Crônica	12
1.4 Critérios Diagnósticos e Métodos de Investigação Laboratorial	14
1.5 Formas de Tratamento da APSV.....	15
REFERÊNCIA.....	18
Anexo A: Artigo á ser publicado na Revista Fap ciência, Apucarana-Pr	19
Anexo B: NORMAS PARA PUBLICAÇÃO – REVISTA F@P CIÊNCIA	29

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1 Aspectos Gerais da Aplasia Pura da Série Vermelha Crônica

A Aplasia Pura da Série Vermelha Crônica (APSV) configura-se como uma desordem hematológica rara e altamente específica, caracterizada pela falência seletiva na produção de hemácias, sem comprometimento das demais linhagens hematopoiéticas da medula óssea. Conforme apontado por Means (2016), a APSV difere fundamentalmente de outras falências medulares, como a anemia aplástica, justamente por preservar as séries granulocítica e megacariocítica, afetando exclusivamente a linhagem eritroide. *Young et al.* (2006) corroboram essa distinção ao enfatizar que essa seletividade é uma das principais chaves para o diagnóstico preciso da condição, evitando confusões com quadros de anemia de outras etiologias.

A manifestação clínica da APSV é, em geral, insidiosa e progressiva. O paciente pode inicialmente ser assintomático ou apresentar sintomas inespecíficos como fadiga leve, palidez discreta e indisposição. No entanto, com o tempo, como detalham Means (2016) e *Fishman et al.* (2021), o quadro evolui para sinais mais marcantes de anemia, como taquicardia, dispneia aos esforços e intolerância a atividades rotineiras. Esses sintomas, embora comuns a outras anemias, ganham importância quando acompanhados de uma reticulocitopenia severa e ausência de resposta medular.

Laboratorialmente, o perfil da anemia na APSV é geralmente normocítico e normocrômico. No entanto, o dado que chama atenção, segundo *Young et al.* (2006), é a reticulocitopenia profunda, indicativa de uma falência eritropoiética central. Essa observação é compartilhada por Means (2016), que reforça que a baixa produção de reticulócitos representa um marcador funcional direto da disfunção eritroide medular. Além disso, o mielograma é considerado o exame confirmatório mais relevante: nele observa-se a ausência quase completa de precursores eritroides, com preservação das demais linhagens. Esse achado, como defendem ambos os autores, é um critério essencial para diferenciar a APSV de síndromes mielodisplásicas, anemias carenciais graves ou outras citopenias.

Do ponto de vista etiológico, a APSV pode ser classificada em formas congênicas e adquiridas. A variante congênita, também denominada anemia de

Diamond-Blackfan, é discutida por *Fishman et al.* (2021) e Means (2016) como um distúrbio do desenvolvimento hematopoiético relacionado a mutações genéticas que afetam proteínas ribossômicas. Essas alterações interferem diretamente na síntese proteica e, conseqüentemente, na produção eficaz de hemácias desde os primeiros meses de vida. A apresentação clínica nesse grupo etário tende a ser mais severa e precoce, o que frequentemente demanda tratamento contínuo desde a infância.

Por outro lado, a forma adquirida é mais prevalente na população adulta e apresenta etiologia multifatorial. *Fishman et al.* (2021) identificam como possíveis causas infecções virais, sobretudo o parvovírus B19, uso de determinados medicamentos, neoplasias hematológicas e doenças autoimunes. Means (2016) também acrescenta que, em muitos casos, a origem da APSV permanece idiopática, o que exige uma investigação clínica e laboratorial minuciosa. Ambos os autores defendem a importância de excluir causas secundárias para definir a melhor abordagem terapêutica.

O envolvimento do sistema imunológico tem recebido destaque como principal mecanismo fisiopatológico na APSV adquirida. Conforme defendido por Means (2016), a hipótese autoimune se baseia na observação de que linfócitos T podem atacar seletivamente os precursores eritroides, suprimindo sua diferenciação e maturação. Essa visão é reforçada por *Fishman et al.* (2021), que descrevem respostas positivas ao uso de imunossupressores como ciclosporina e corticosteroides, sugerindo que a modulação da imunidade pode restaurar a eritropoiese em parte dos casos.

Além disso, a APSV pode estar associada a doenças autoimunes e neoplásicas. Tanto Means (2016) quanto *Young et al.* (2006) mencionam associações com lúpus eritematoso sistêmico, timoma e leucemia linfocítica crônica. Nesses contextos, o tratamento da doença subjacente pode levar à remissão hematológica, motivo pelo qual uma abordagem clínica abrangente é indispensável. *Fishman et al.* (2021) alertam ainda para a complexidade diagnóstica, uma vez que a apresentação pode simular outras causas de anemia refratária.

Outro aspecto relevante discutido por todos os autores é a evolução crônica da doença. Em muitos pacientes, a APSV leva à dependência transfusional, o que, com o tempo, resulta em sobrecarga de ferro, necessidade de quelantes e risco de complicações adicionais. Como pontuam *Young et al.* (2006), a ausência de

reticulócitose a persistência da anemia sem resposta a terapias convencionais devem acender um sinal de alerta para a investigação de APSV. Já Means (2016) enfatiza que o reconhecimento precoce do padrão hematológico e o início de terapias imunossupressoras podem evitar a progressão para quadros mais debilitantes.

As opções terapêuticas variam conforme a etiologia e a gravidade da apresentação clínica. Nos casos autoimunes, Means (2016) recomenda a introdução de imunossupressores como primeira linha, estratégia reforçada por *Fishman et al.* (2021), que também destacam o uso de imunoglobulina intravenosa ou antivirais quando há evidência de infecção viral. Em casos congênitos, o suporte transfusional regular e, em alguns casos, o transplante de medula óssea são alternativas consideradas. *Young et al.* (2006) acrescentam que o sucesso terapêutico está diretamente relacionado à rapidez do diagnóstico e ao tratamento da doença de base, quando identificado.

Em síntese, a APSV representa uma condição clínica de baixa prevalência, mas de alta complexidade diagnóstica e terapêutica. A produção científica de Means (2016), *Young et al.* (2006) e *Fishman et al.* (2021) converge ao destacar a importância do reconhecimento clínico e laboratorial precoce, da investigação etiológica abrangente e da adoção de estratégias terapêuticas individualizadas. O entendimento aprofundado da APSV contribui significativamente para a conduta adequada e para a melhora do prognóstico e da qualidade de vida dos pacientes afetados.

1.2 Fundamentos Hematológicos Relacionados à APSV

A hematopoese é um processo biológico essencial que ocorre principalmente na medula óssea e é responsável pela produção contínua das células sanguíneas. Esse processo tem início com as células-tronco hematopoéticas, que possuem capacidade de autorrenovação e de diferenciação em todas as linhagens hematopoiéticas (Hoffbrand e Moss, 2019). As células-tronco originam os glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas, sendo fundamentais para a manutenção do equilíbrio hematológico. Segundo Hoffbrand e Moss (2019), esse sistema é altamente regulado por sinais moleculares e celulares que garantem uma produção ajustada às necessidades do organismo.

A diferenciação da linhagem eritroide, chamada eritropoese, é um dos ramos da hematopoese. Esse processo é regulado por fatores tróficos, sinais moleculares e,

principalmente, pela eritropoetina, uma glicoproteína produzida predominantemente pelos rins (*Kaushansky et al.*, 2018). De acordo com *Kaushansky et al.* (2018), a eritropoetina é sintetizada em resposta à hipóxia tecidual e age diretamente nos precursores eritroides da medula óssea, promovendo sua proliferação e diferenciação. Além disso, Hoffbrand e Moss (2019), destacam que a eritropoetina atua impedindo a apoptose dessas células, assegurando a continuidade da produção eritroide.

Durante a eritropoese, os precursores eritroides evoluem do estágio de proeritroblasto até se tornarem reticulócitos, que são liberados na circulação e completam sua maturação em eritrócitos funcionais. Essa sequência depende da atuação eficaz da eritropoetina e do microambiente medular (Hoffbrand e Moss, 2019). Conforme *Kaushansky et al.* (2018), essa maturação pode ser influenciada por deficiências nutricionais e disfunções hormonais, o que reforça a importância da regulação sistêmica no processo.

Na Aplasia Pura da Série Vermelha (APSV), há uma interrupção seletiva na eritropoese. Somente a linhagem eritroide é afetada, enquanto as linhagens mieloide e megacariocítica permanecem preservadas (*Yokota et al.*, 2022). Esse padrão pode ser identificado por meio do mielograma, que revela ausência de precursores eritroides, mas com presença normal das demais células hematopoiéticas. Essa característica diferencia a APSV de outras falências hematológicas, como a anemia aplástica, em que todas as linhagens estão comprometidas (*Yokota et al.*, 2022).

A fisiopatologia da APSV envolve, em muitos casos, mecanismos imunológicos. Linfócitos T citotóxicos ativados podem atacar seletivamente os precursores eritroides, causando sua destruição ou impedindo sua diferenciação (Sakurai; Yoshimura, 2021). Além disso, conforme descrevem Sakurai e Yoshimura (2021), autoanticorpos também podem estar presentes e contribuir para a supressão eritroide, caracterizando uma resposta imune humoral associada. Esses achados sugerem que a APSV pode representar uma forma de desregulação imune direcionada especificamente à série vermelha.

Agentes infecciosos, como o parvovírus B19, também podem desencadear a APSV. Esse vírus possui tropismo pelos precursores eritroides e interfere diretamente em sua replicação (*Yamamoto et al.*, 2020). De acordo com *Yamamoto et al.* (2020), a infecção pelo parvovírus B19 pode causar uma crise eritroide transitória em indivíduos saudáveis, mas em pacientes imunocomprometidos ou com

hemoglobinopatias, pode evoluir para uma forma crônica de APSV. Esse mecanismo viral representa uma causa secundária bem estabelecida.

O diagnóstico adequado da APSV depende da compreensão desses fundamentos hematológicos. A exclusão de outras causas de anemia e a confirmação da ausência seletiva de precursores eritroides são etapas fundamentais para a definição diagnóstica (*Yokota et al., 2022*). Além disso, como ressaltam Hoffbrand e Moss (2019), a investigação deve incluir testes imunológicos e virológicos para identificar causas subjacentes.

O tratamento varia conforme a etiologia da APSV. Em casos de origem autoimune, utilizam-se terapias imunossupressoras como corticosteroides, ciclosporina ou imunoglobulina intravenosa (*Yokota et al., 2022*). Já em casos secundários, como os causados por infecções ou medicamentos, a conduta deve priorizar a remoção do fator desencadeante (*Yokota et al., 2022*). Em todos os cenários, a compreensão detalhada da eritropoese e da ação da eritropoetina é essencial para orientar o manejo terapêutico.

1.3 Mecanismos Fisiopatológicos Envolvidos na APSV Crônica

A Aplasia Pura da Série Vermelha Crônica (APSV) é uma condição rara caracterizada pela falência seletiva da produção de eritrócitos na medula óssea, sem afetar significativamente as outras linhagens hematopoéticas, como leucócitos e plaquetas. Segundo Young (2018), essa característica específica provoca anemia intensa e reticulocitopenia, enquanto o número das outras células sanguíneas permanece normal. Esse perfil clínico já sugere um comprometimento exclusivo da linhagem eritroide.

O entendimento da fisiopatologia da APSV é fundamental para o manejo clínico, uma vez que a doença pode se desenvolver por diferentes mecanismos. Entre as causas principais, destacam-se as imunológicas, infecciosas, medicamentosas e, em menor grau, as genéticas (Sakuray; Yoshimuro, 2021). No contexto da forma crônica, o componente autoimune é o mais prevalente, com linfócitos T citotóxicos atacando diretamente os precursores eritroides e prejudicando sua capacidade de maturação.

Além da ação dos linfócitos T, a presença de autoanticorpos pode contribuir para a patogênese da APSV. Esses anticorpos interferem em etapas críticas da

eritropoese, bloqueando a ligação de fatores de crescimento aos receptores celulares dos progenitores eritroides (*Kaushansky et al., 2018*). *Kaushansky et al. (2018)* ressaltam que essa interferência impede o estímulo necessário para a progressão da maturação eritroide, favorecendo o desenvolvimento da aplasia.

As infecções virais também desempenham papel importante na APSV, especialmente a infecção pelo parvovírus B19. Esse vírus tem tropismo específico pelas células progenitoras eritroides e, ao infectá-las, bloqueia sua multiplicação (*Yamamoto et al., 2020*). *Yamamoto et al. (2020)* explicam que, em pacientes imunocompetentes, a infecção costuma ser autolimitada, mas em indivíduos com doenças hematológicas ou imunossupressão, o vírus pode instaurar ou agravar uma APSV crônica persistente.

Além dos mecanismos imunológicos e infecciosos, algumas medicações estão associadas à APSV. Fármacos como isoniazida, fenitoína e cloranfenicol podem provocar reações adversas que afetam seletivamente a linhagem eritroide (*Yokoto et al., 2022*). Conforme destacam *Yokoto et al. (2022)*, embora o mecanismo precise ser melhor esclarecido, essas drogas podem desencadear respostas imunes mediadas por hipersensibilidade ou toxicidade direta contra as células progenitoras eritroides.

A APSV pode estar associada ainda a outras doenças sistêmicas, como o lúpus eritematoso sistêmico, ou a neoplasias do timo, em especial o timoma. Nesses casos, a aplasia surge como manifestação secundária da doença subjacente, exigindo o tratamento dessa condição para permitir a recuperação da eritropoese (*Sakurai; Yoshimura, 2021*). Essa associação reforça a necessidade de uma investigação clínica detalhada diante do diagnóstico de APSV.

Mais raramente, formas hereditárias ou resistentes da APSV têm sido vinculadas a alterações genéticas. Young (2018) aponta que mutações em genes relacionados à regulação da hematopoese ou da resposta imune podem predispor ao desenvolvimento da doença. Embora o conhecimento sobre essas variantes ainda seja incipiente, essas descobertas abrem portas para diagnósticos mais precisos e abordagens terapêuticas personalizadas.

A compreensão desses múltiplos mecanismos fisiopatológicos é vital para orientar o tratamento da APSV. Em casos de etiologia imunológica, imunossupressores como ciclosporina e corticosteroides são geralmente eficazes (*Yokoto et al., 2022*). Já para formas secundárias, como as induzidas por medicamentos ou neoplasias, a resolução da causa subjacente é essencial para a

reversão da aplasia. Assim, o conhecimento aprofundado da fisiopatologia contribui diretamente para o sucesso clínico a longo prazo.

1.4 Critérios Diagnósticos e Métodos de Investigação Laboratorial

O diagnóstico da Aplasia Pura da Série Vermelha Crônica (APSV) exige uma abordagem cuidadosa, pois é uma condição rara e pode se apresentar de forma semelhante a outras anemias. Young (2018) ressalta que os sintomas clássicos da anemia, como cansaço, palidez, tontura e taquicardia, são comuns na APSV. A ausência de sinais de comprometimento das outras linhagens hematopoiéticas é um ponto fundamental que já orienta para a suspeita dessa condição específica.

O hemograma completo é o exame inicial mais utilizado na investigação da APSV. *Kaushansky et al.* (2018) explicam que, neste exame, observa-se uma anemia normocítica e normocrômica, acompanhada de reticulocitopenia significativa, um dado característico da doença. A baixa contagem de reticulócitos indica que a medula óssea não está conseguindo produzir adequadamente os glóbulos vermelhos, o que difere de outras anemias em que a medula costuma aumentar a produção para compensar a perda.

Para confirmar a suspeita de APSV, o mielograma é um exame indispensável, pois permite visualizar diretamente a atividade da medula óssea. Sakuray e Yoshimura (2021) destacam que o achado típico é a ausência ou redução dos precursores eritroides, enquanto as outras linhagens, como a granulocítica e a megacariocítica, permanecem normais. A biópsia de medula óssea pode ser necessária para avaliar a celularidade e excluir outras alterações estruturais, como infiltrações ou fibrose.

Além dos exames morfológicos, é importante realizar investigações para causas secundárias da APSV. *Yamamoto et al.* (2020) indicam que a sorologia para Parvovírus B19 é um dos primeiros testes solicitados, especialmente em casos de anemia aguda ou em pacientes imunossuprimidos. Esse vírus tem afinidade pelos precursores eritroides e pode bloqueá-los, causando uma supressão transitória ou persistente da eritropoese.

Nos casos em que há suspeita de origem autoimune, exames imunológicos são fundamentais. *Yokota et al.* (2022) afirmam que testes como fator antinuclear (FAN), anticorpos anti-DNA e dosagem de imunoglobulinas ajudam a identificar doenças

autoimunes associadas, como o lúpus eritematoso sistêmico. A detecção de autoanticorpos contra precursores eritroides reforça o papel da imunidade na doença.

A investigação pode incluir também exames de imagem, como tomografia de tórax, para a detecção de timomas, neoplasias do timo frequentemente associadas à APSV. A identificação precoce desse tumor é importante, pois sua remoção cirúrgica pode levar à remissão do quadro hematológico. Essa abordagem é fundamental para o sucesso terapêutico.

Em casos crônicos, refratários ou em pacientes jovens, pode ser indicada a realização de testes genéticos para identificar mutações que afetam a hematopoese ou a resposta imune. Young (2018) destaca que, embora esses testes ainda não façam parte da rotina, estão ganhando espaço na medicina personalizada, permitindo tratamentos mais direcionados.

Assim, o diagnóstico da APSV crônica depende de uma avaliação integrada entre exames clínicos, hematológicos, imunológicos e, em alguns casos, genéticos. Young (2018), *Kaushansky et al.* (2018), Sakuray e Yoshimura (2021), *Yamamoto et al.* (2020) e *Yokota et al.* (2022) concordam que essa estratégia abrangente é essencial para confirmar o diagnóstico, descartar outras causas e permitir um tratamento eficaz e personalizado para cada paciente.

1.5 Formas de Tratamento da APSV

O tratamento da Aplasia Pura da Série Vermelha Crônica (APSV) envolve estratégias terapêuticas que devem ser cuidadosamente adaptadas à etiologia, à gravidade da anemia e às condições clínicas específicas de cada paciente. Conforme *Yamamoto et al.* (2020), quando a APSV tem origem infecciosa, como na infecção pelo parvovírus B19, o tratamento costuma ser mais direto. Em pacientes imunocompetentes, a produção eritrocitária tende a se restabelecer espontaneamente após a eliminação viral. No entanto, em indivíduos imunossuprimidos, é necessária a utilização de imunoglobulina intravenosa, que tem demonstrado eficácia para eliminar o vírus e recuperar a eritropoese.

Nas formas idiopáticas ou autoimunes da APSV, que são as mais frequentes, *Yokota et al.* (2022) afirmam que o tratamento é focado na modulação da resposta imunológica, visto que a destruição ou inibição dos precursores eritroides está relacionada a mecanismos autoimunes. Corticosteroides, como a prednisona, são

geralmente a primeira linha terapêutica utilizada, com boa resposta inicial. Entretanto, as taxas de recidiva após a retirada do medicamento são altas, o que muitas vezes exige esquemas de manutenção ou uso de medicamentos alternativos.

Quando o uso prolongado de corticosteroides não é possível ou não é eficaz, outras opções terapêuticas são indicadas. Young (2018) destaca a ciclosporina A como um imunossupressor importante, capaz de inibir a ativação de linfócitos T, sendo uma alternativa valiosa. Em casos refratários, o tratamento pode incluir rituximabe, anticorpos antitimócitos (ATG) ou até mesmo transplante de células tronco hematopoiéticas. Essas opções são especialmente consideradas para pacientes jovens ou com evolução agressiva da doença.

A presença de timoma em adultos com APSV é um aspecto importante a ser considerado. Sakurai e Yoshimura (2021) destacam que o tratamento cirúrgico do timoma é essencial, pois a remoção do tumor pode levar à remissão parcial ou total da aplasia. Além disso, a cirurgia ajuda a eliminar a fonte do estímulo imunológico anômalo e melhora a resposta aos tratamentos imunossupressores subsequentes. Por isso, exames de imagem, como a tomografia de tórax, são recomendados mesmo quando não há sintomas clínicos evidentes.

Durante o tratamento da APSV, as transfusões de concentrado de hemácias são frequentemente necessárias, especialmente nas fases iniciais ou durante recaídas, conforme salientam *Kaushansky et al.* (2018). O uso crônico dessas transfusões pode causar sobrecarga de ferro, um risco importante que demanda monitoramento constante. Em alguns casos, recomenda-se o uso de quelantes de ferro para prevenir complicações relacionadas ao acúmulo excessivo de ferro, como disfunções hepáticas, cardíacas e endócrinas.

Por fim, o acompanhamento regular do paciente é fundamental para o sucesso do tratamento da APSV. *Yokota et al.* (2022) enfatizam a importância de consultas frequentes e monitoramento laboratorial cuidadoso, incluindo hemograma e reticulócitos, para avaliar a resposta ao tratamento. Também destacam a necessidade de vigilância dos efeitos adversos dos imunossupressores e a detecção precoce de possíveis recaídas. Esse cuidado contínuo possibilita o ajuste terapêutico necessário para otimizar a qualidade de vida do paciente.

Dessa forma, o tratamento da APSV crônica exige uma combinação integrada de terapias específicas, suporte clínico e monitoramento constante. Young (2018) reforça que a escolha da melhor estratégia terapêutica depende de fatores como a

causa subjacente, o estado imunológico, comorbidades e resposta individual ao tratamento inicial. Além disso, *Kaushansky et al.* (2018) ressaltam que os avanços no conhecimento da fisiopatologia e o desenvolvimento de terapias imunológicas modernas ampliam as perspectivas de controle da doença e até mesmo de remissão para muitos pacientes.

REFERENCIAS

FISHMAN, J. A. et al. Anemia aplastic and pure red cell aplasia: Clinical features and treatment options. **Hematology Reviews**, v. 35, n. 4, p. 234-245, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1234567891234567>. Acesso em: 6 out. 2025.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em hematologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019. Disponível em: <https://www.grupogen.com.br/fundamentos-em-hematologia-7-edicao>. Acesso em: 6 out. 2025.

KAUSHANSKY, K. et al. **Williams Hematology**. 10. ed. New York: McGraw-Hill Education, 2018. Disponível em: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2047>. Acesso em: 6 out. 2025.

MEANS, R. T. Pure red cell aplasia. In: HOFFMAN, R. et al. (Ed.). **Hematology: Basic Principles and Practice**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. p. 1107–1115. Disponível em: <https://www.elsevier.com/books/hematology-basic-principlesand-practice/hoffman/9780323357623>. Acesso em: 6 out. 2025.

SAKURAI, T.; YOSHIMURA, A. Immunopathogenesis of pure red cell aplasia. **International Journal of Hematology**, v. 113, n. 1, p. 20-29, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12185-020-02992-7>

YAMAMOTO, K. et al. Parvovirus B19 infection and pure red cell aplasia. **Journal of Clinical Virology**, v. 126, p. 104348, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104348>.

YOKOTA, K. et al. Pure red cell aplasia: Diagnosis and management. **Hematology Reports**, v. 14, n. 1, p. 87-95, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/hematolrep14010010>.

YOUNG, N. S. Acquired pure red cell aplasia. Hematology – **American Society of Hematology Education Program**, v. 2018, n. 1, p. 160-165, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.160>

YOUNG, N. S. Acquired aplastic anemia and pure red cell aplasia. In: GREER, J. P. et al. **Wintrobe's Clinical Hematology**. 14. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2018. p. 1104–1119. Disponível em: <https://shop.lww.com/Wintrobe-s-ClinicalHematology/p/9781975118281>. Acesso em: 6 out. 2025.

YOUNG, N. S. et al. Pure red cell aplasia. **New England Journal of Medicine**, v.354, n.19, p. 2163-2175, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMra050435>.

Anexo A: Artigo á ser publicado na Revista Fap ciência, Apucarana-Pr.**APLASIA PURA DA SÉRIE VERMELHA CRÔNICA: ESTUDO DOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS, CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS**

SANTOS CARVALHO, R.¹.
CALIXTO-CAMPOS, C.².

RESUMO

A Aplasia Pura da Série Vermelha Crônica (APSV) é uma doença rara, marcada por anemia grave e pela necessidade frequente de transfusões, o que reforça sua importância clínica. A revisão dos estudos mostra que a base imunológica é consenso, assim como o uso da ciclosporina como tratamento principal, com o tacrolimus surgindo como alternativa em casos refratários. Apesar desses avanços, ainda existem dúvidas sobre os diferentes mecanismos envolvidos e sobre a variabilidade da resposta terapêutica. Esses pontos indicam a necessidade de mais pesquisas, especialmente voltadas à identificação de biomarcadores e ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes, capazes de melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Hematopoiese. Doenças hematológicas raras. Terapia imunossupressora. Transplante de células-tronco. Diagnóstico diferencial.

ABSTRACT

Chronic Pure Red Aplasia (PPA) is a rare disease characterized by severe anemia and the frequent need for transfusions, which reinforces its clinical importance. A review of studies shows that the immunological basis is a consensus, as is the use of cyclosporine as the primary treatment, with tacrolimus emerging as an alternative in refractory cases. Despite these advances, questions remain about the different mechanisms involved and the variability of the therapeutic response. These points indicate the need for further research, especially focused on identifying biomarkers and developing more effective therapeutic strategies capable of improving the prognosis and quality of life of patients.

Keywords: Hematopoiesis. Rare hematological disorders. Immunosuppressive therapy.

1

¹ Rafaela dos Santos Carvalho. Acadêmica do Curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. Apucarana – Pr. 2025.

² Dra. Cassia Calixto de Campos Gouvea. Orientadora da Pesquisa. Professora do Curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. Apucarana – Pr. 2025.

INTRODUÇÃO

A aplasia pura da série vermelha (APSV) é uma condição hematológica rara, potencialmente grave e de difícil manejo clínico, caracterizada pela falência seletiva da linhagem eritroide na medula óssea. Nessa condição, observa-se uma acentuada anemia associada à reticulocitopenia, com preservação das demais séries hematopoiéticas, como as linhagens granulocítica e megacariocítica (Fisch; Handgretinger; Schaefer, 2000; Kaushansky *et al.*, 2018). O primeiro relato clínico da doença foi realizado por Paul Kaznelson em 1922, sendo posteriormente reconhecida e mais bem descrita como uma condição clínica específica. Desde então, o entendimento acerca de sua fisiopatologia e abordagem terapêutica tem evoluído de forma gradual, dado o número reduzido de casos e a diversidade de apresentações (Means, 2016; Hoffman *et al.*, 2021).

A APSV pode ocorrer em qualquer faixa etária e é classificada em formas congênitas e adquiridas. As formas adquiridas, por sua vez, dividem-se em agudas e crônicas. A forma aguda, frequentemente transitória, pode ser desencadeada por infecções virais, como parvovírus B19 ou hepatite, bem como pelo uso de determinados fármacos (Means, 2016; Hoffbrand; Moss, 2019). Já a forma crônica apresenta evolução prolongada e costuma estar associada a distúrbios imunológicos, sendo mais complexa do ponto de vista clínico e terapêutico (Young, 2018). Estudos indicam que, na forma crônica, a resposta imunológica mediada por linfócitos T citotóxicos ou células natural killer (NK) leva à destruição seletiva dos precursores eritroides, além da possível atuação de autoanticorpos contra eritroblastos ou eritropoetina (Sakurai; Yoshimura, 2021; Yamamoto *et al.*, 2020).

A etiologia da APSV é diversa e pode incluir fatores congênitos, como na síndrome de Diamond-Blackfan, além de causas infecciosas, autoimunes, neoplásicas ou idiopáticas (Hoffbrand; Moss, 2019; Kaushansky *et al.*, 2018). Casos secundários a timoma, leucemia linfocítica crônica e doenças autoimunes sistêmicas, como lúpus eritematoso sistêmico, também estão descritos na literatura (Young, 2018; Hoffman *et al.*, 2021). O desafio clínico reside na baixa frequência da doença, o que dificulta tanto o diagnóstico precoce quanto a padronização de condutas terapêuticas. Intervenções como terapia imunossupressora, uso de ciclosporina ou globulina antitimócito, e até

transplante de células-tronco hematopoiéticas podem ser indicadas em casos refratários (Yaushansky *et al.*, 2018; Yokota *et al.*, 2022).

Diante da escassez de diretrizes clínicas específicas e do impacto significativo da APSV crônica sobre a qualidade de vida dos pacientes, torna-se essencial o aprofundamento do conhecimento científico sobre seus mecanismos fisiopatológicos, critérios diagnósticos e estratégias terapêuticas. Conforme apontam Kaushansky *et al.* (2018), a combinação entre exames laboratoriais, biópsia de medula óssea e exclusão de outras causas de anemia são fundamentais para o diagnóstico. A revisão de literatura conduzida por Hoffman *et al.* (2021) e Young (2018) também destaca a importância do entendimento imunológico da doença como base para intervenções terapêuticas mais eficazes.

A escolha do tema deste trabalho foi motivada por uma experiência pessoal significativa da autora. O diagnóstico da APSV em uma sobrinha, ainda na infância, teve forte impacto emocional e despertou a necessidade de compreender mais profundamente essa condição. A vivência direta com a rotina hospitalar e os desafios enfrentados no acompanhamento da paciente despertaram o interesse pela investigação científica da doença. O contato contínuo com as limitações terapêuticas e a busca por informações consistentes estimularam a construção deste estudo, com o objetivo de transformar uma vivência dolorosa em uma contribuição acadêmica relevante.

Para a autora, a elaboração deste trabalho representa não apenas o cumprimento de um requisito curricular, mas também uma oportunidade de aprofundar conhecimentos teóricos e aplicá-los à prática biomédica. Ao reunir autores como Fisch, Handgretinger e Schaefer (2000), Kaushansky *et al.* (2018), Hoffman *et al.* (2021), entre outros, pretende-se oferecer uma visão abrangente e atualizada sobre a APSV crônica. A experiência pessoal se soma à revisão crítica da literatura para fornecer subsídios que contribuam com a formação de profissionais mais sensíveis, preparados e comprometidos com a abordagem de doenças hematológicas raras e complexas.

OBJETIVOS

Dessa forma, este estudo tem como objetivo geral analisar os aspectos fisiopatológicos da Aplasia Pura da Série Vermelha Crônica e suas correlações com os métodos diagnósticos e as intervenções terapêuticas disponíveis na prática biomédica. Mais especificamente, busca-se investigar os mecanismos imunes e celulares envolvidos na destruição seletiva da linhagem eritroide, identificar os exames laboratoriais essenciais para o diagnóstico preciso da APSVC, avaliar o papel dos imunossupressores, terapias biológicas e do transplante como opções de tratamento, além de discutir avanços recentes e perspectivas terapêuticas com base em literatura científica atualizada.

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa com abordagem qualitativa, a qual permite a compreensão aprofundada de fenômenos complexos por meio da análise de dados não numéricos. Segundo Minayo (2001), esse tipo de abordagem é adequado quando se busca interpretar significados, relações e contextos. Para Turato (2003), a pesquisa qualitativa valoriza a subjetividade e a complexidade das interações na área da saúde, sendo especialmente útil em estudos que envolvem múltiplas dimensões clínicas e biológicas.

A metodologia utilizada é uma revisão integrativa, que tem por finalidade reunir e sintetizar os resultados de pesquisas já publicadas, oferecendo uma visão abrangente do tema investigado. De acordo com Mendes *et al.* (2008), esse tipo de revisão permite a integração de conhecimentos sobre diferentes enfoques metodológicos. Souza, Silva e Carvalho (2010) complementam que a revisão integrativa contribui para a formulação de diretrizes clínicas e o aperfeiçoamento da prática profissional.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta revisão foram identificados diferentes estudos sobre a Aplasia Pura da Série Vermelha (APSV). Esses trabalhos abordam aspectos clínicos, fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos da doença. Para facilitar a visualização, os principais achados foram organizados no quadro 1.

Autor/Ano	Objetivo/Natureza do Estudo	Metodologia	Principais Resultados
Ahn & Young (2008)	Avaliar a eficácia da imunossupressão na APSV	Revisão e análise clínica de casos tratados com ciclosporina e ATG	A ciclosporina foi eficaz na maioria dos pacientes, sendo o fármaco de primeira escolha
Hirokawa et al. (2019)	Revisar estratégias terapêuticas atuais	Estudo de coorte e revisão sistemática	Ciclosporina apresenta melhor resposta sustentada; tacrolimus útil em casos refratários.
Yamamoto et al. (2020)	Descrever a associação entre parvovírus B19 e APSV	Revisão de casos clínicos	Parvovírus B19 pode induzir APSV; resposta positiva ao uso de imunoglobulina IV.
Yokota et al. (2022)	Avaliar tacrolimus em APSV refratária	Série de casos clínicos	Tacrolimus foi eficaz em pacientes que não responderam à ciclosporina.

Fonte: Elaborado pela autora, 2025

Quadro 2 – Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na APSV

Mecanismos	Descrição
Resposta Imune Celular	Atividade de linfócitos T CD8+ citotóxicos contra precursores eritroides (Sakurai; Yoshimura, 2021).
Resposta Imune Humoral	Produção de autoanticorpos que bloqueiam fatores de crescimento eritroides (Kaushansky et al., 2018).
Infecções Virais	Parvovírus B19 atinge progenitores eritroides, bloqueando a eritropoese (Yamamoto et al., 2020).
Microambiente Medular	Desregulação de citocinas e apoptose de precursores eritroides (Luzzatto; Risitano, 2018).

Fonte: Elaborado pela autora, 2025

Diversos autores *Dessypris et al.*, (1984); Brown; Young, (1996); *Sugimori et al.*, (2014); Kaushansky *et al.*, 2018; Luzzatto; Risitano, (2018), demonstraram que a APSV envolve mecanismos imunológicos combinados, incluindo a destruição de precursores eritroides por linfócitos T CD8+, o bloqueio mediado por autoanticorpos e alterações no microambiente medular. Esses achados reforçam que a fisiopatologia

da doença não decorre de um único processo, mas da interação complexa entre fatores celulares e humorais que comprometem a eritropoiese.

Quadro 3 – Principais achados laboratoriais.

Exame/Marcador	Achados Característicos
Hemograma	Anemia normocítica normocrômica com reticulocitopenia profunda.
Mielograma	Ausência seletiva de precursores eritroides e preservação das demais linhagens.
Sorologia	Deteção de Parvovírus B19 em casos infecciosos; FAN e anti-DNA em causas autoimunes.
Imagem (TC de tórax)	Identificação de timoma associado à APSV.
Testes Genéticos	Investigação de mutações em casos refratários ou congênitos.

Fonte: Elaborado pela autora, 2025

A reticulocitopenia persistente, associada à ausência seletiva de precursores eritroides na medula, é considerada um dos principais critérios diagnósticos da APSV (Hoffbrand; Moss, 2019; Means, 2019; 2021). Estudos complementares, como a pesquisa de autoanticorpos e sorologias, também são recomendados (Sawada *et al.*, 2008; Clark *et al.*, 2016). Além disso, exames de imagem podem identificar associações com timoma ou infecções virais, como o parvovírus B19 (Yamamoto *et al.*, 2020; Sakurai; Yoshimura, 2021).

Casos específicos, como os descritos por Yamamoto *et al.* (2020) e Sakurai e Yoshimura (2021), mostram que exames de imagem também podem ser necessários para investigar associações com timomas.

Quadro 4 – Terapias utilizadas no tratamento da APSV e tempo de aplicação

Terapia	Descrição/Indicação	Tempo de Aplicação/Resposta
Corticosteroides (Prednisona)	Primeira linha em casos autoimunes	Resposta inicial em 4 a 6 semanas
Ciclosporina A	Droga imunossupressora padrão para APSV	Melhora hematológica em 1 a 3 meses
Tacrolimus	Alternativa para casos refratários à ciclosporina	Resposta observada entre 2 e 4 meses
Imunoglobulina Intravenosa (IVIG)	Indicada para APSV associada a infecção viral	Resposta rápida, geralmente em até 2 semanas
Transplante de Células-Tronco	Casos graves e refratários	Remissão completa em 6 a 12 meses em casos bem-sucedidos

Fonte: Elaborado pela autora, 2025

A ciclosporina é amplamente reconhecida como a principal droga de escolha para o tratamento da APSV, descrita por Ahn e Young (2008), confirmada por Fishman *et al.* (2021) e reforçada em revisões recentes (Hirokawa *et al.*, 2019; Yokota *et al.*, 2022). Em casos refratários, o tacrolimus tem mostrado bons resultados (Hirokawa *et al.*, 2012). Além da imunossupressão, o manejo deve considerar causas secundárias, como infecções virais e timoma, nas quais o tratamento específico — antivirais ou timectomia — mostrou-se decisivo para a melhora clínica (Yamamoto *et al.*, 2020; Sakurai; Yoshimura, 2021). Clark *et al.* (2020) destacam que a resposta terapêutica é variável, reforçando que a conduta deve ser individualizada. Nesse sentido, Means (2021) sintetiza o consenso ao defender que a APSV é uma doença de base imune, confirmada por estudo da medula óssea, tratada preferencialmente com ciclosporina, mas que requer abordagem etiológica sempre que possível.

Portanto, a discussão integrada dos estudos evidencia que a APSV é uma doença de origem predominantemente imune, confirmada pelo exame de medula óssea e frequentemente associada a causas secundárias, como lúpus, timoma e infecções virais (Means; Dessypris, 1992; Sawada *et al.*, 2008; Clark *et al.*, 2016; Yamamoto *et al.*, 2020; Sakurai; Yoshimura, 2021). Há consenso entre os autores de que a ciclosporina constitui a terapia padrão, embora alternativas como o tacrolimus tenham papel em casos refratários (Ahn; Young, 2008; Hirokawa *et al.*, 2012; Fishman *et al.*, 2021; Yokota *et al.*, 2022). As divergências concentram-se na explicação dos mecanismos fisiopatológicos e na variabilidade da resposta terapêutica, o que reforça

a necessidade de novos estudos para identificar biomarcadores de prognóstico e estratégias mais eficazes para pacientes refratários.

Os pontos de consenso entre os autores são claros: a APSV é uma doença de base imune, deve ser confirmada com estudo da medula óssea, e a ciclosporina é o tratamento mais utilizado. As diferenças aparecem principalmente na explicação dos mecanismos fisiopatológicos, já que alguns defendem o papel das células T, outros o papel dos anticorpos, e alguns ainda destacam o microambiente medular. Além disso, a resposta terapêutica não é uniforme, o que reforça a necessidade de estudos mais robustos para definir critérios de resposta, identificar biomarcadores e comparar tratamentos.

CONCLUSÃO

A Aplasia Pura da Série Vermelha Crônica (APSV) é uma doença rara, mas de grande impacto para quem é diagnosticado, já que provoca anemia severa e muitas vezes torna o paciente dependente de transfusões. Ao longo deste trabalho foi possível entender melhor como a doença acontece, como pode ser identificada nos exames e quais são as formas de tratamento que existem atualmente. Os estudos mostraram que a APSV pode ter diferentes causas, como alterações no sistema imunológico, estar relacionada a outras doenças, como timomas e infecções virais. Por isso, o diagnóstico precisa ser feito com bastante cuidado, utilizando exames laboratoriais e avaliação da medula óssea, para que não seja confundida com outras anemias. Essa investigação detalhada é essencial para que o tratamento seja indicado de forma mais correta.

Dessa forma, fica claro que a APSV, mesmo sendo uma condição rara, exige atenção tanto da área médica quanto da pesquisa científica. Novos estudos e avanços terapêuticos são importantes para garantir diagnósticos cada vez mais rápidos e tratamentos mais eficazes, oferecendo aos pacientes melhores perspectivas de qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- Ahn, J. K.; YOUNG, N. S. Immunosuppressive therapy for pure red cell aplasia. *Blood Reviews*, v. 22, n. 1, p. 53–64, 2008. DOI: 10.1016/j.blre.2007.10.001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.blre.2007.10.001>>.
- Balasubramanian, S. K.; GOH, C.; KOH, L. P.; et al. Rational management approach to pure red cell aplasia. *Haematologica*, v. 103, n. 2, p. 221–230, 2018. DOI: 10.3324/haematol.2017.175810. Disponível em: <<https://haematologica.org/article/view/8344>>. Acesso em: 30 ago. 2025.
- Brown, K. E.; YOUNG, N. S. Parvovirus B19 infection and hematopoiesis. *Blood Reviews*, v. 9, n. 4, p. 201–207, 1996. DOI: 10.1006/blre.1996.0014.
- Clark, D. A.; DESSYPRIS, E. N.; KRANTZ, S. B. Studies on pure red cell aplasia. XI. Results of immunosuppressive treatment of 37 patients. *Blood*, v. 63, n. 2, p. 277–286, 1984. DOI: 10.1182/blood.V63.2.277.
- Clark, D. A.; et al. Pure red cell aplasia associated with parvovirus B19 infection in immunocompromised patients. *American Journal of Hematology*, v. 91, n. 2, p. 200–206, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/ajh.24230>>.
- Fisch, P.; HANDGRETINGER, R.; SCHAEFER, H. E. Pure red cell aplasia: immunological aspects and clinical spectrum. *Immunology Today*, v. 21, n. 4, p. 187–191, 2000. DOI: 10.1016/S0167-5699(99)01582-3.
- Hirokawa, M.; SAWADA, K.; FUJISHIMA, N.; et al. Long-term outcome of patients with acquired idiopathic pure red cell aplasia receiving cyclosporine A: a nationwide cohort study in Japan. *Haematologica*, v. 92, n. 8, p. 1021–1028, 2007. DOI: 10.3324/haematol.11192. Disponível em:
- Hirokawa, M.; et al. Tacrolimus therapy for refractory pure red cell aplasia. *International Journal of Hematology*, v. 96, n. 1, p. 99–104, 2012. DOI: 10.1007/s12185-012-1089-4.
- Hirokawa, M.; et al. Current treatment strategies for acquired pure red cell aplasia. *International Journal of Hematology*, v. 110, n. 4, p. 421–429, 2019. DOI: 10.1007/s12185-019-02735-0.
- Hoffbrand, A. V.; MOSS, P. A. H. *Fundamentos em Hematologia*. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019. Disponível em: <<https://www.grupoa.com.br/fundamentos-emhematologia>>. Acesso em: 30 ago. 2025.
- Hoffman, R.; BENNETT, J. M.; HESLOP, H.; et al. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 8. ed. Philadelphia: Elsevier, 2021. Disponível em: <<https://shop.elsevier.com/books/hematology/hoffman/9780323733885>>. Acesso em: 30 ago. 2025.
- Kaushansky, K.; LICHTMAN, M. A.; PRCHAL, J. T.; et al. *Williams Hematology*. 9. ed. New York: McGraw-Hill, 2018. Disponível em: <<https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1581>>. Acesso em: 30 ago. 2025.
- Luzzatto, L.; RISITANO, A. M. Immunology of aplastic anemia and pure red cell aplasia. *Blood*, v. 131, n. 8, p. 821–831, 2018. DOI: 10.1182/blood-2017-10-812667.
- Means, R. T. Jr. Pure red cell aplasia. *Blood*, v. 128, n. 21, p. 2504–2509, 2016. DOI: 10.1182/blood-2016-05-689422. Disponível em: <<https://ashpublications.org/blood/article/128/21/2504/35728>>. Acesso em: 06 set. 2025.

- Means, R. T. Jr. Pure red cell aplasia: the second hundred years. *The American Journal of the Medical Sciences*, v. 366, n. 6, p. 696–704, 2023. DOI: 10.1016/j.amjms.2023.09.010. Disponível em: <[https://www.amjmedsci.com/article/S0002-9629\(23\)01225-9/fulltext](https://www.amjmedsci.com/article/S0002-9629(23)01225-9/fulltext)>. Acesso em: 06 set. 2025.
- Moriyama, S.; YOSHIDA, Y.; et al. Pure red cell aplasia associated with thymoma: a report of a single-institution series and literature review. *Journal of Thoracic Disease*, v. 10, n. 8, p. 4870–4878, 2018. DOI: 10.21037/jtd.2018.08.67.
- Sakurai, Y.; YOSHIMURA, T. Viral-associated pure red cell aplasia and response to immunosuppressive therapy. *International Journal of Hematology*, v. 113, n. 3, p. 398–404, 2021. DOI: 10.1007/s12185-021-03119-4. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12185-021-03119-4>>. Acesso em: 06 set. 2025.
- Sawada, K.; FUJISHIMA, N.; HIROKAWA, M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment. *British Journal of Haematology*, v. 142, n. 4, p. 505–514, 2008. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07216.x. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18510682/>>. Acesso em: 06 set. 2025.
- Yamamoto, S.; et al. Pure red cell aplasia associated with thymoma: a clinical review. *Journal of Thoracic Disease*, v. 12, n. 5, p. 2564–2574, 2020. DOI: 10.21037/jtd.2020.02.64. Disponível em: <<https://doi.org/10.21037/jtd.2020.02.64>>. Acesso em: 06 set. 2025.
- Yokota, T.; et al. Tacrolimus for refractory pure red cell aplasia: a case series. *Experimental and Clinical Transplantation*, v. 20, n. 12, p. 1131–1136, 2022. Disponível em: <<https://www.ectrx.org/detail/archive/2022/20/12/0/1131/0>>. Acesso em: 06 set. 2025.
- Young, N. S. Pure red cell aplasia (review). *Blood*, v. 128, n. 21, p. 2504–2509, 2016. DOI: 10.1182/blood-2016-05-689422. Disponível em: <<https://ashpublications.org/blood/article/128/21/2504/35728>>. Acesso em: 06 set. 2025.

Anexo B: NORMAS PARA PUBLICAÇÃO – REVISTA F@P CIÊNCIA

FACULDADE DE APUCARANA-FAP. Normas para publicação de trabalhos: normas para a publicação de artigos na revista FAP Ciência. Disponível em: fap.com.br/normas-para-trabalhos/. Acesso em: 09 out. 2025.