

# ANEMIA APLÁSTICA SEVERA: ANÁLISE DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS ATENDIDOS PELO SERVIÇO DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE CURITIBA NO PERÍODO DE 1979-1993

TERESA CRISTINA CARDOSO FONSECA\*, RICARDO PAQUINI

Trabalho realizado no Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR.

**RESUMO** – A anemia aplástica severa é uma doença rara que acomete pessoas de todas as regiões do mundo. Devido a sua raridade, existem dificuldades em se caracterizar o perfil dos pacientes acometidos pela doença, assim como identificar possíveis fatores implicados na sua etiologia.

**OBJETIVO.** Descrever o perfil dos pacientes pediátricos atendidos com anemia aplástica severa, analisando variáveis como distribuição de idade, sexo, local de habitação, etiologia e nível socioeconômico.

**MÉTODOS.** Foi realizada uma análise descritiva das características encontradas em todos os pacientes com idade inferior a 18 anos, encaminhados no período de 1979-1993 com diagnóstico da doença, conforme classificação proposta por Camitta et al. As informações foram obtidas através do prontuário médico e de um questionário aplicado pela pesquisadora em 79 das 134 famílias.

**RESULTADOS.** A média das idades foi de 10,89 anos. Houve leve predominância do sexo feminino. A maioria dos pacientes residia na

zona urbana da região sul do país. 34% das famílias não identificaram um fator causal. Os pesticidas agrícolas e os derivados de benzeno foram os fatores causais mais relatados no questionário. Das 79 famílias que responderam ao questionário, 83,5% tinham renda familiar inferior a 1 salário mínimo “per capita” e 70,9% das mães tinham nível de escolaridade inferior o primeiro grau completo.

**CONCLUSÃO.** O perfil da população pediátrica com anemia aplástica severa atendida no Serviço de Transplante de Medula Óssea de Curitiba é formado predominantemente por crianças de 11 anos, do sexo feminino, provenientes da zona urbana da região sul do país, com baixo nível socioeconômico, que relataram os pesticidas agrícolas e derivados de benzeno como possíveis fatores etiológicos.

**UNITERMOS:** Anemia aplástica severa. Etiologia. Nível socioeconômico. Brasil.

## INTRODUÇÃO

A anemia aplástica severa é uma doença hematológica rara, de elevada letalidade, freqüentemente de causa desconhecida e encontrada nas diversas regiões do mundo. Estudos populacionais demonstram que a doença é mais comum no oriente do que no ocidente. Na Tailândia, desde 1989, está sendo realizado um estudo caso-controlado sobre fatores de risco para anemia aplástica e sua incidência, e este grupo demonstrou um coeficiente de incidência para cidade de Bangkok de 3,9 casos novos/1000000 habitantes por ano<sup>1,2</sup>. Já no ocidente (Europa e Israel) desde 1980 foi realizado o maior e um dos mais controlados estudos sobre anemia aplástica e agranulocitose – “International Aplastic Anemia and Agranulocytosis Study”. Neste estudo, houve um coeficiente de incidência de dois casos

novos/1000000 habitantes por ano<sup>3,4</sup>. Registros hospitalares sugerem uma grande incidência da doença na América Latina, no entanto, no Brasil, um estudo no estado do Paraná teve um coeficiente de incidência de 2,4 casos/1000000 habitantes por ano<sup>5</sup>.

A distribuição da doença em relação ao sexo, idade e localização geográfica varia nos diversos estudos epidemiológicos<sup>6</sup>. Os possíveis fatores etiológicos presentes no ambiente poderão desencadear a doença conforme a intensidade da exposição da população a esses fatores, assim como o seu perfil genético. Alguns inquéritos descreveram uma maior incidência da doença em grupos populacionais de baixo nível socioeconômico<sup>7,8</sup>. O nível socioeconômico não seria um fator etiológico, mas provavelmente expressaria uma exposição a determinados agentes ambientais que não tenham sido identificados, como por exemplo, um agente infeccioso de contaminação oral-fecal.

Em termos etiológicos, vários são os agentes causais implicados no aparecimento da anemia aplástica. Estão incluídos nesse grupo

agentes químicos, físicos e infecciosos. Dentre os agentes químicos encontrados na comunidade e que regularmente produzem a depressão medular estão os derivados de benzeno. Os inseticidas, anticonvulsivantes, antiinflamatórios, antimaláricos, cloranfenicol e metais pesados são drogas que possivelmente estão relacionados com a aplasia medular<sup>9</sup>.

Dos agentes infecciosos, estudos epidemiológicos relacionaram história pregressa de hepatite e de mononucleose infecciosa com o aparecimento da anemia aplástica<sup>10,11,12</sup>. Existem relatos de casos do desencadeamento da doença, após infecção pelo citomegalovírus e vírus da dengue<sup>13</sup>.

A radiação ionizante, apesar de ser um agente relacionado com a aplasia medular, não é um agente que freqüentemente é encontrado na comunidade<sup>14</sup>.

O objetivo deste estudo é descrever a população pediátrica atendida com anemia aplástica severa no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, atendida no período de 1979 até o ano de 1993, analisando

\*Correspondência:

Rua Rio Colônia, 307/100 – Góes Calmon  
CEP 45605-900 – Itabuna – Bahia

variáveis como a distribuição da doença em relação ao sexo, idade, procedência, local de habitação, etiologia e nível socioeconômico.

## MÉTODOS

Foram analisados os cadastros de todas as crianças com o diagnóstico de anemia aplástica severa conforme a classificação de Camitta et al.<sup>15</sup> do ano de 1979-1993. Elaborou-se um questionário que foi aplicado no ano de 1994 e 1995 pela pesquisadora aos familiares dos pacientes contactados. O questionário foi dividido em três partes: dados pessoais, etiologia e avaliação socioeconômica. Em termos etiológicos, foram investigados a etiologia viral (hepatite, mononucleose, dengue e citomegalovírus), medicamentos (cloranfenicol, sais de ouro, anticonvulsivantes, antimaláricos e antiinflamatórios), pesticidas agrícolas, derivados de benzeno (solventes, cola de sapateiro, tintas e produtos petroquímicos) e radiação ionizante. Foi considerada agente responsável na etiologia da doença, a medicação que foi utilizada até seis meses anteriores ao aparecimento da doença, e, em termos infecciosos, os agravos que ocorreram até seis meses anteriores ao seu diagnóstico.

Com relação aos pesticidas agrícolas, aos derivados de benzeno e a radiação ionizante, só foram considerados os eventos nos quais as crianças tiveram uma toxicidade aguda ou as que conviveram em uma área com este material por pelo menos 15 dias nos últimos seis meses do diagnóstico.

A avaliação socioeconômica foi baseada na renda familiar "per capita" e na escolaridade materna. Utilizou-se a renda familiar de um salário mínimo "per capita" como nível divisorio, pois segundo o DIEESE (Departamento Intersindical de Estatística e Estudos Socioeconômicos), este é o nível mínimo de renda compatível com as necessidades básicas de uma família brasileira naquele período<sup>16</sup>.

A análise estatística utilizou uma metodologia descritiva. Para amostra paramétrica, utilizou-se média, desvio padrão e moda.

## RESULTADOS

### Características da população

Foram estudadas 134 crianças atendidas no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná com diagnóstico de anemia aplástica severa desde o ano de 1979 a 1993. Do total de

134 pacientes, 68 foram submetidos a transplante de medula óssea, 15 realizaram imunossupressão e 13 faleceram antes de serem submetidos a algum tratamento (Tabela 1).

A população foi dividida em 64 crianças do sexo masculino e 70 crianças do sexo feminino, conforme Figura 1. Dos 134 casos documentados, a idade variou de 2 a 18 anos ( $X = 10,89 \pm 4,48$  anos). A moda foi de 12 anos (Tabela 2, Figuras 1 e 2).

Dos 134 casos, 76 crianças eram proveniente da região sul, 33 crianças da região sudeste, 13 da região nordeste, nove da região centro-oeste e três da região norte (Tabela 3).

Dos 79 familiares que preencheram a ficha, 53 pertenciam a zona urbana (70,79%) e 26 pertenciam a zonas rurais (29,21%) (Figura 3).

Em termos de etiologia, 53% identificaram um fator causal (Tabela 4). Os pesticidas agrícolas foram relatados por 33 famílias, seguido dos derivados de benzeno que foram relatados em 11 famílias. Dos 33 familiares que relataram contato com os agrotóxicos, 10 relataram outros fatores causais (três crianças tinham utilizado cloranfenicol, cinco tiveram contato com derivados de benzeno, uma criança com história pregressa de mononucleose infecciosa e uma criança tinha utilizado anticonvulsivante (Tabela 5).

### Nível socioeconômico

Das 79 famílias interrogadas, 13,9% das mães eram analfabetas e 70,9% não tinham o primeiro grau completo -somatório das mães analfabetas e das mães que tinham primeiro grau incompleto (Tabela 6). A grande maioria das famílias (83,5%) tinha uma renda familiar "per capita" inferior a um salário mínimo (Tabela 7).

## DISCUSSÃO

A importância de conhecermos determinadas características de pacientes que desenvolveram anemia aplástica severa nos diversos locais está no fato de que elas poderão contribuir na identificação dos mecanismos responsáveis pelo aparecimento da doença, assim como identificar a população mais susceptível em desenvolvê-la.

Neste estudo, conseguimos reavaliar o cadastro de 134 crianças com a doença e adquirir informações complementares através da aplicação de um questionário em 79 famílias contactadas. Este é um número significativo de crianças com esta doença atendida em único serviço. Na literatura, poucos são os estudos

sobre a anemia aplástica que focalizem especificamente a faixa etária pediátrica. Alter et al. estudaram 94 crianças, demonstraram um pico de incidência de 3-5 anos, sendo que a etiologia não foi identificada em 50% dos pacientes. Não houve diferença em relação ao sexo<sup>17</sup>. Halpérin et al. revisaram 36 crianças com anemia aplástica severa. A média das idades foi de 7,5 anos, não houve diferença da distribuição da doença em relação ao sexo, foi identificado o fator causal em dois casos<sup>18</sup>. Clausen realizou uma análise retrospectiva de todas as crianças com anemia aplástica severa no período de 1967-1982, na Dinamarca. Nesse período, estudou 39 crianças com faixa etária variando 0-14 anos. A incidência da doença foi de 2,2 casos/10<sup>6</sup>. Não houve predominância de nenhum grupo etário. A relação sexo masculino: feminino foi de 2:1; e 16 pacientes não tinham a forma severa da doença<sup>19</sup>.

Observa-se uma variação na distribuição da doença em relação ao sexo e idade, entre os diversos inquéritos epidemiológicos. Esta variação parece refletir o tipo de população que foi exposta aos agentes mielotóxicos. Na nossa população houve leve predominância do sexo feminino, e a média das idades foi de 10,89 anos.

Houve domínio também das crianças que vieram da zona urbana da região sul do país, distribuição semelhante aos dados da população geral do Brasil<sup>20</sup>. Questiona-se a probabilidade de que esta também seja a população com maior facilidade de entrar em contato com o serviço de referência.

A relação entre exposição aos fatores etiológicos e o desencadeamento da doença ainda não está muita bem esclarecida. Sabe-se que este processo pode ocorrer por mecanismos diversos (reação de idiosincrasia, mecanismo auto-imune, toxicidade dose-dependente). Tanto na toxicidade dose-dependente como na toxicidade que não foi dose-dependente (reação idiosincrásica), o mecanismo auto-imune poderá estar presente. Após exposição a um fator agressor, na maioria dos casos, inicia-se a liberação por parte de linfócitos ativados, de fatores como gama interferon, que age diretamente inibindo a hematopoiese, assim como outros fatores inibidores como fator de necrose tumoral. Tanto gama interferon como fator de necrose tumoral, inibem a hematopoiese, e iniciam um mecanismo de apoptose das células primordiais hematopoiéticas. Por todos esses fatos, atualmente tem-se uma interpretação que,

Tabela 1 - Total dos pacientes do estudo conforme tratamento e resposta a ficha clínica

Tratamento	Responderam a ficha	Não responderam a ficha	Total	%
Transplante	51	17	68	50,74
Imunossupressão	15	15	30	22,39
Sem Tratamento	13	23	36	26,87
<b>Total</b>	<b>79</b>	<b>55</b>	<b>134</b>	<b>100,0</b>

Figura 1 - Distribuição dos casos segundo sexo (n=134)

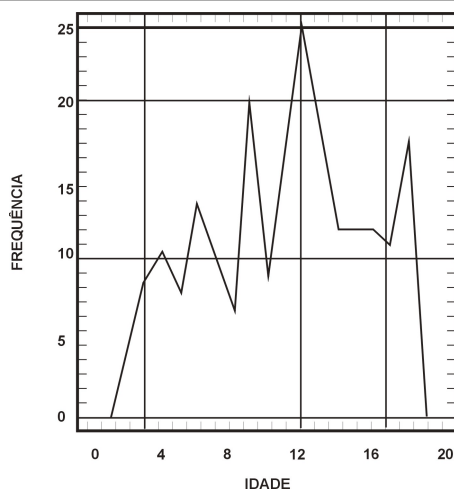


Tabela 2 - Idade dos pacientes com anemia aplástica severa

Classe	N	X ± DP	Moda	Variância
TMO	68	11.31 ± 4.30	13	2-18
Imunossupressão 1	17	10.33 ± 4.76	6	4-18
Imunossupressão 2	13	9.07 ± 9.00	6	2-17
Sem tratamento	36	10.72 ± 4.55	12	3-18
<b>Total</b>	<b>134</b>	<b>10.89 ± 4.48</b>	<b>12</b>	<b>2-18</b>

Imunossupressão 1: Ciclosporina+Prednisona - Imunossupressão 2: Globulina anti-timocítica

Figura 2 - Polígono de frequência de idade



indubitavelmente, a reação imune é um dos fatores mais importantes atuando no quadro de falência medular encontrada na anemia aplástica<sup>21</sup>.

O intervalo médio entre a exposição ao agente agressor e o início da doença é pouco

conhecido, dificultando os estudos que investigam a etiologia da doença. Os resultados destes estudos são questionados pela possibilidade de viés de memória. Esta possibilidade aumenta quando se trata de um estudo retrospectivo. Além do viés de memória, outra preocupação

seria o viés de rinação - quando o entrevistado lembra com maior propriedade de certas exposições por ficar tentando identificar as causas de sua doença<sup>22</sup>. Essas observações são importantes para termos uma visão crítica do trabalho, porém, mesmo com esta discussão, é interessante comentar os resultados deste estudo.

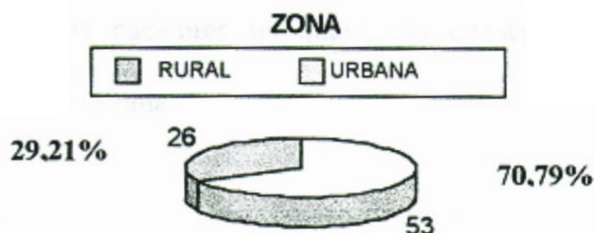
Chama a atenção a grande quantidade de famílias que relataram a exposição aos pesticidas agrícolas como fator causal. A relação de exposição aos pesticidas agrícolas e anemia aplástica é muito controversa. Estudos caso-controlado na França e nos Estados Unidos não confirmaram esta relação<sup>23,24</sup>. Na Tailândia, utilizando também estudo caso-controlado, demonstrou-se uma forte associação da doença com atividades agrícolas (produtores de grãos), porém não com o uso de pesticidas<sup>25</sup>. No Brasil, um estudo caso-controlado, realizado no estado do Paraná, encontrou uma associação com o uso de pesticidas de uso doméstico do grupo do organofosforado com a anemia aplástica adquirida<sup>5</sup>. Outros relatos de caso também no Brasil, relatam uma associação com pesticidas agrícolas com a anemia aplástica<sup>26,27</sup>. Fleming e Timmeny, após uma revisão de relatos de caso encontrados na literatura, colocam a importância de realizar estudos em áreas com alta exposição a pesticidas como nos países não desenvolvidos das áreas tropicais do planeta<sup>28</sup>.

O segundo agente causal relacionado com a anemia aplástica neste estudo foi os produtos derivados de benzeno. O benzeno é um agente que regularmente produz falência medular. Dois mecanismos são responsáveis pela sua mielotoxicidade. O primeiro envolve metabólitos hepáticos do benzenofenol, catecol e hidroquinona. O segundo envolve um metabólito encontrado após a abertura do anel benzênico. O citocromo P4502E1 é responsável em metabolizar o benzeno em fenol, sendo este um mecanismo primário importante de toxicidade. A medula óssea é rica em atividade da enzima peroxidase, enzima responsável por ativar estes metabólitos a reagir com as quinonas, ocasionando uma alteração na diferenciação celular na medula óssea, assim como uma indução do mecanismo de apoptose das células progenitoras<sup>29</sup>. Um componente imunológico do benzeno também tem sido relatado. Existe uma depressão imune por uma linfotoxicidade induzida pelo benzeno, além de uma redução de IgA e IgG em indivíduos cronicamente expostos. Todas essas alterações levam a uma depleção da população das células progenitoras da medula óssea<sup>30</sup>.

**Tabela 3 – Procedência dos pacientes encaminhados com anemia aplástica severa segundo Estado e Região do Brasil**

PROCEDÊNCIA	Nº	%
<b>REGIÃO SUL</b>	<b>76</b>	<b>56,7</b>
Paraná	39	29,1
Rio Grande do Sul	20	14,9
Santa Catarina	17	12,7
<b>REGIÃO SUDESTE</b>	<b>33</b>	<b>24,6</b>
São Paulo	16	11,9
Minas Gerais	16	11,9
Rio de Janeiro	01	0,8
<b>REGIÃO NORTE</b>	<b>03</b>	<b>2,2</b>
Rondônia	03	2,2
<b>REGIÃO NORDESTE</b>	<b>13</b>	<b>9,7</b>
Piauí	01	0,8
Pará	01	0,8
Bahia	05	3,7
Pernambuco	03	2,2
Ceará	02	1,4
Maranhão	01	0,8
<b>REGIÃO CENTRO-OESTE</b>	<b>09</b>	<b>6,7</b>
Mato Grosso	02	1,5
Mato Grosso do Sul	03	2,2
Goiás	01	0,8
Distrito Federal	03	2,2
<b>TOTAL</b>	<b>134</b>	<b>100</b>

**Figura 3 – Distribuição dos pacientes com anemia aplástica severa conforme procedência (n=79)**



É importante salientar que, por se tratar de um estudo pediátrico, a presença de pesticidas agrícolas e derivados de benzeno como agentes mais citados como prováveis responsáveis pela etiologia da anemia aplástica, demonstra uma exposição indevida dessas crianças a essas substâncias, seja pela exploração da mão de obra infantil, seja pela imprudência no armazenamento e manipulação desses produtos.

Outros fatores causais como cloranfenicol, anticonvulsivantes, hepatite e mononucleose infecciosa aparecem como uma relação semelhante ao da literatura<sup>31</sup>.

A associação da anemia aplástica com baixo nível socioeconômico foi descrita pela primeira vez na Tailândia<sup>7</sup>. Esta associação explicaria em

parte a maior incidência da doença no oriente. Neste estudo, observamos que em torno de 85% das famílias viviam com renda familiar inferior a 1 salário mínimo "per capita", que correspondia naquele período à renda familiar "per capita" inferior a R\$64,79. No ano de 1994, final do estudo, a cesta básica custava R\$106,95. Chama atenção que 70,9% das mães tinham nível de escolaridade inferior ao primeiro grau completo. Apesar destes dados serem muito sugestivos, deve-se salientar que não são conclusivos. No estado do Paraná, um estudo caso-controle não confirmou esta relação<sup>5</sup>.

Todos estas observações denotam a dificuldade de avaliar resultados que se correlacionam com uma doença rara e letal como é anemia

aplástica. Os estudos descritivos poderão identificar possíveis fatores de risco para a doença a fim de se testar hipóteses específicas posteriormente. Torna-se urgente realizar um estudo caso-controle, incluindo centros de diferentes regiões do país, para que possamos identificar um perfil da doença no Brasil.

## SUMMARY

### SEVERE APLASTIC ANEMIA IN CHILDREN

*A Severe Aplastic Anemia is a rare disease that happens in the entire world. Because the rarity, it is difficult to characterize the features of the patients that have this disease, and to find their possible etiologic factors.*

*PURPOSE.* To report all cases of severe aplastic anemia in young people who were attended in the hospital and characterize some variables like age, sex, geographic area of residence, etiologies and socioeconomic status.

*METHODS.* It was done a descriptive analyze of all pediatric patient's features (below 18 years) who came to the hospital in 1979-1993 with severe aplastic anemia based on the classification proposed for Camitta et al. The data were obtained from the hospital records in 134 children, and the investigator in 79 families performed interviews.

*RESULTS.* The age ranged from 2-18 years (mean 10.89 years). The male to female ratio was 64:70. Most of the patients came from urban zone of south Brazil. We did not identify any etiologic agents in 34% of the cases. Prior exposure to the agricultural pesticides and benzene derivative was the most common etiologic factors that were related. The household income of 83.5% of the families was < \$65 U.S./capita, and 70.9% of the patient's mother did not finish the primary school

**CONCLUSION.** In this group, severe aplastic anemia is more frequent in 11 years old girls. Most of them are the in urban zone of south Brazil, with low socioeconomic status, and related prior exposure agricultural pesticides and benzene derivative. [Rev Assoc Med Bras 2002; 48(3): 263-7].

**KEY WORDS:** Severe aplastic anemia. Etiology. Socioeconomic status. Brazil.

## REFERÊNCIAS

- Young NS, Issaragrisil S, Chieh CW, Takaku F. Aplastic anemia in Orient. Br J Haematol 1986; 62:1-6.

**Tabela 4 – Distribuição dos casos que identificaram fatores etiológicos**

Suspeitas etiológicas	Nº de pacientes	%
Com suspeitas etiológicas	12	53
Sem suspeitas etiológicas	23	29
Informação ignorada	14	18
<b>Total</b>	<b>79</b>	<b>100</b>

**Tabela 5 – Suspeitas etiológicas dos pacientes com anemia aplástica severa do total de 79 pacientes**

Suspeitas etiológicas	Número de pacientes	% do total de pacientes
Pesticidas Agrícolas	33	42
Derivados de Benzeno	11	14
Cloranfenicol	05	6
Anticonvulsivante	01	1
Mononucleose infecciosa	01	1
Hepatite	01	1

\* 10 pacientes tiveram suspeitas etiológicas combinadas

**Tabela 6 – Distribuição da escolaridade materna na população estudada (n = 79)**

Nível de escolaridade	Nº	%
Analfabeto	11	13,9
Primeiro Grau incompleto	45	57,0
Primeiro Grau	11	13,9
Segundo Grau	05	6,3
Terceiro Grau	07	8,9
<b>TOTAL</b>	<b>79</b>	<b>100</b>

**Tabela 7 – Distribuição da renda familiar em salário mínimo "per capita" na população estudada (n = 79)**

Renda familiar	Nº	%
< 1 Salário Mínimo/ Capita	66	83,5
≥ Salário Mínimo/ Capita	13	16,5
<b>Total</b>	<b>79</b>	<b>100</b>

- Issaragrisil S, Sriratanasatavorn C, Piankijagum A. Incidence of aplastic anemia in Bangkok. *Blood* 1991; 77:2166-8.
- Kaufman DW, Kelly JP, Shapiro S. The study experience. In: Kaufman DW, Kelly JP, Shapiro S. *The drug etiology of agranulocytosis and aplastic anemia*. New York: Oxford University Press; 1991. p. 107-13.
- Young NS, Alter BP. Epidemiology of acquired aplastic anemia. In: Young NS, Alter BP. *Aplastic anemia: acquired and inherited*. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p.24-31.
- Maluf E. Epidemiologia da anemia plástica severa adquirida-um estudo caso-controlado realizado no Brasil. Curitiba; 2001.
- Gordon-Smith EC, Issaragrisil S. Epidemiology of aplastic anemia. *Baillières Clin Haematol* 1992; 5:475-91.
- Issaragrisil S, Kaufman DW, Anderson TE, Chansung K, Thamprasit T, Sirijirachai J et al. An association of aplastic anemia in Thailand with low socioeconomic status. *Br J Haematol* 1995; 91:80-4.
- Issaragrisil S, Kaufman DW, Anderson TE. Aplastic anaemia study group. Incidence and non-drug aetiologies of aplastic anemia in Thailand. *Eur J Haematol* 1996; 57:31-4.
- Young NS, Alter BP. Drugs and chemicals. In: Young NS, Alter BP. *Aplastic anemia acquired and inherited*. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p.24-31.
- Issaragrisil S, Kaufman D, Thongput A, Chansung K, Thamprasit T, Piankijagum A et al. Association of seropositivity for hepatitis viruses and aplastic anemia in Thailand. *Hepatology* 1997; 25:1255-7.
- Levy M, Kelly JP, Kaufman DW, Shapiro S. Risk of agranulocytosis and aplastic anemia in relation to history of infectious mononucleosis: a report from the international agranulocytosis and aplastic anemia study. *Ann Hematol* 1993; 67:187-90.
- Brown KE, Tisdale J, Barret J, Dunbar CE, Young NS. Hepatitis-associated aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997; 336:1059-64.
- Young NS, Mortimer P. Viruses and bone marrow failure. *Blood* 1984; 63:729-37.
- Alter BP, Young NS. The bone marrow failure syndromes. In: Nathan DG, Oski FA. *Hematology of infancy and childhood*. Philadelphia: WB Saunders; 1994. P 197-216.
- Camitta B, Thomas ED, Nathan DG. A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. *Blood* 1979; 53:504-14.
- Boletim DIEESE-(Departamento Intersindical de Estatística e Estudos Sócio-Econômicos). São Paulo; 1986.
- Alter BP, Potter NU, Li FP. Classification and etiology of aplastic anemias. *Clin Haematol* 1978; 7:431-65.
- Halperin S, Grisaru D, Freedman MH, Saunders F. Severe acquired aplastic anemia in children: 11-year experience with bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989; 11:304-9.
- Clausen N. A population study of severe aplastic anemia in children: incidence, etiology and course. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75:58-63.
- Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE. Anuário Estatístico do Brasil; 1992.
- Young NS. Immune pathophysiology of acquired aplastic anemia. *Eur J Haematol* 1996; 57:55-9;
- Rothman KJ. *Modern epidemiology*. Boston: Little, Brown and Co; 1986. p.514-7.
- Mary JY, Baumelou E, Guiguet M, French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia. A prospective multicentric study. *Blood* 1990; 75:1646-53.
- Wang H, Grufferman S. Aplastic anemia and occupational pesticide exposure: a case-control study. *J Occup Med* 1981; 23:364-6.
- Issaragrisil S, Chansung K, Kaufman DW. Aplastic anemia in rural Thailand: its association with grain farming and agricultural pesticide exposure. *Am J Public Health* 1997; 87:1551-5.
- Lorand I, Souza C, Costa F. Haematological toxicity associated with agricultural chemicals in Brazil. *Lancet* 1984; 1:404.
- Lorand I, Souza C, Caliani J, Fabron Junior A. Aplasia medular: critérios diagnósticos, evolução clínica e fatores prognósticos. *AMB Rev Assoc Méd Bras* 1983; 29:215-8.
- Fleming L, Timmeny W. Aplastic anemia and pesticides. An etiologic association? *J Occup Med* 1993; 35:1106-16.
- Ross D. Metabolic basis of benzene toxicity. *Eur J Haematol* 1996; 57:111-8.
- Smith MT. Overview of benzene-induced aplastic anaemia. *Eur J Haematol* 1996; 57:107-10.
- Pasquini R. Transplante de medula óssea na Anemia Aplástica Severa: estudo de 108 casos, Curitiba, 1991. (tese). Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Artigo recebido: 14/11/2001  
Aceito para publicação: 08/04/2002