

**ADRIANA LOPES FERREIRA**

**ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS INDUZIDAS POR  
MEDICAMENTOS**

**Belo Horizonte  
Faculdade de Farmácia da UFMG  
2010**

**ADRIANA LOPES FERREIRA**

# **ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS INDUZIDAS POR MEDICAMENTOS**

Monografia apresentada ao II Curso de Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do certificado de Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas.  
Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria das Graças Carvalho

**Belo Horizonte  
Faculdade de Farmácia da UFMG  
2010**

# *FOLHA DE APROVAÇÃO*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por estar sempre ao meu lado trilhando meus caminhos de forma segura e promissora.

Aos meus pais, pelo amor incondicional e por não medirem esforços em sinal do meu crescimento pessoal e profissional.

À professora Graça, por ter me acolhido como sua orientanda, auxiliando-me brilhantemente neste trabalho, deixando transparecer seu conhecimento, dedicação e paixão pela profissão.

A todos os outros professores e funcionários do curso, agradeço pelo conhecimento a mim repassado, pela atenção, compreensão e tolerância.

# SUMÁRIO

LISTA DE FIGURA E QUADROS .....	5
LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS .....	5
RESUMO .....	6
ABSTRACT.....	7
1. INTRODUÇÃO.....	8
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	11
2.1 REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS .....	11
2.2 TERMOS COMUMENTE UTILIZADOS NO CONTEXTO DAS DISCRASIAS SANGUÍNEAS .....	13
2.3 DOENÇAS IATROGÊNICAS HEMATOLÓGICAS.....	17
2.4 INCIDÊNCIA E POSSÍVEIS MECANISMOS DE DISCRASIAS SANGUÍNEAS INDUZIDAS POR MEDICAMENTOS.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
2.5 USO DE ANTIBIÓTICOS E DISCRASIAS SANGUÍNEAS .....	20
2.6 USO DE ANTIPSICÓTICOS E DISCRASIAS SANGUÍNEAS .....	22
2.7 USO DE DIPIRONA E DISCRASIAS SANGUÍNEAS .....	25
2.8 HEPARINA E DISCRASIAS SANGUÍNEAS .....	27
2.9 USO DE QUIMIOTERÁPICOS E DISCRASIAS SANGUÍNEAS.....	30
2.10 USO DE METILDOPA E DISCRASIAS SANGUÍNEAS.....	32
2.11 USO DE MEDICAMENTOS ALTERNATIVOS (PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS), SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS, ALIMENTOS E BEBIDAS, E DISCRASIAS SANGUÍNEAS.....	32
2.12 USO DE MEDICAMENTOS QUE PODEM INTERFERIR EM EXAMES LABORATORIAIS.....	33
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	36
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	37

## LISTA DE FIGURA E QUADROS

### FIGURA

1. Patogênese da trombocitopenia induzida por heparina .....30

### QUADROS

1. Tipos de discrasias induzidas por fármacos.....13  
2. Complicações hematológicas relacionadas com os agentes alquilantes.....30

## LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AINE - Anti-inflamatório não esteroide

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

HIV - Human immunodeficiency virus

IAAAS - Internacional Agranulocytosis and Anemia Aplastic Study

PF4 - Fator plaquetário 4 (do inglês)

RAM - Reação adversa ao medicamento

SIDA - Síndrome da imunodeficiência adquirida

s d. - sem data

TID - Trombocitopenia induzida por drogas

TIH - Trombocitopenia induzida por heparina

## RESUMO

Uma variedade de medicamentos tem sido associada ao aparecimento de reações adversas, notadamente, as discrasias sanguíneas. Além disso, alterações significativas em exames laboratoriais, com consequentes interferências no diagnóstico clínico, têm sido também associadas ao uso de medicamentos. Reação adversa ao medicamento (RAM) pode ser definida como efeito nocivo e não intencional, consequente ao uso de medicamentos em doses normais, utilizadas para profilaxia, diagnóstico e tratamento de uma enfermidade. Por outro lado, discrasias sanguíneas podem ser definidas como qualquer alteração nos elementos figurados do sangue e podem incluir neutropenia, agranulocitose, trombocitopenia ou leucopenia. Diferentes classes de medicamentos como anticoagulantes orais, antipsicóticos, quimioterápicos, antibióticos, analgésicos e até mesmo medicamentos alternativos podem induzir discrasias sanguíneas, dentre outras. O conhecimento acerca dos medicamentos utilizados e as possíveis RAMs, como as hematológicas, é de suma importância para que sejam adotadas medidas de prevenção, para a detecção precoce das mesmas e/ou manejo dessas alterações para que se evitem complicações. Sabe-se que muitos aspectos são importantes no desencadeamento das RAMs, como características demográficas, *status* sócioeconômico, hábitos e estilo de vida, comorbidades e etc. À luz deste conhecimento e diante da escassez de estudos enfocando este tema no país, seria altamente desejável que novas e amplas abordagens fossem delineadas visando obter novos conhecimentos acerca desta importante questão, aspecto fundamental para a implantação de novas estratégias de controle das RAMs. No presente estudo teve-se como objetivo geral revisar os efeitos adversos mais comumente citados na literatura, consequentes ao uso de certos medicamentos sobre o sistema hematopoético, bem como algumas das interferências provocadas pelo uso de tais medicamentos sobre os resultados das análises laboratoriais.

**Palavras-chave:** discrasias sanguíneas, reações adversas hematológicas, medicamentos e interferências laboratoriais.

## ABSTRACT

A number of drugs has been associated to adverse reactions, namely, blood dyscrasias. Besides, significant alterations in laboratory analysis interfering in the clinical diagnosis have also been associated to certain drugs use. Adverse drugs reactions (ADR) can be defined as a harmful and non intentional effect due to drugs use in usual doses taken for prophylaxis, diagnosis and treatment. By other side, blood dyscrasias can be defined as any alteration in the blood components and may include neutropenia, agranulocytosis, thrombocytopenia or leukopenia. Diferent groups of drugs as oral anticoagulants, antipsychotics, chemotherapics, antibiotics, analgesics, and even alternative drugs may induce blood dyscrasias, among others. The understanding about drugs use and the possible ADR, such as hematologic alterations, is very important in order to adopt strategies for prevention and for their early detection and/or their management avoiding clinical complications. It is known that many aspects are important for the ADR triggering, such as demographic characteristics, socioeconomic status, habits and life style, comorbidities, etc. Face to this knowledge and to the scarcity of studies focusing this issue in the country, it would be strongly desirable that new and wide approaches may be addressed in order to acquire new insights about this important question, essential aspect for introducing new strategies for ADR management. The present study has as a general aim to review adverse effects to drugs more commonly described, due to the use of certain drugs on the hematopoetic system, as well as interferences on the results of laboratory analysis.

**Key words:** Blood dyscrasias, hematological adverse reactions, drugs and laboratory interferences.



## 1. INTRODUÇÃO

O sangue consiste de uma suspensão de células no plasma que, por sua vez, contém sais e proteínas. As células vermelhas (eritrócitos), as células brancas (leucócitos) e as plaquetas constituem os elementos figurados do sangue. Estes originam-se na medula óssea (exceto durante a fase inicial da vida fetal) e derivam da célula tronco hematopoética (HU & LIN, 1999).

Como o sangue é o componente funcional do sistema circulatório, e como este sistema trabalha em íntima associação com outros sistemas do organismo, sua análise é talvez a parte mais informativa de um exame físico (VAN DE GRAAFF, 2003). Como parte integrante do plasma, tem-se os fatores de coagulação, as proteínas da anticoagulação natural e os componentes do sistema fibrinolítico que agem em sincronia com as plaquetas compondo o mecanismo hemostático, o qual funciona em equilíbrio dinâmico prevenindo o aparecimento de hemorragias ou trombozes (LOURENÇO, 2004). Portanto, um estado hemostático normal é essencial à vida (RANG et al., 2004).

De acordo com LOURENÇO, 2004, o processo hemostático compreende basicamente três fases, a saber:

- fase parietal ou vaso plaquetária (hemostasia primária): consiste nas interações das plaquetas (com número e função normais) com o subendotélio por meio de fatores plasmáticos, como o fator de von Willebrand, levando à formação do tampão plaquetário;

- fase plasmática (hemostasia secundária): consiste na ativação e interação sequencial de fatores de coagulação existentes no plasma culminando com a formação de fibrina que consolida o tampão plaquetário;

- fase tromboodinâmica (hemostasia terciária): consiste na retração e dissolução do coágulo após a reparação do vaso lesado.

O aumento constante do arsenal terapêutico disponível no mercado mundial tem proporcionado vantagens inigualáveis aos usuários devido à otimização dos tratamentos através de medicamentos com eficácia comprovada. No entanto, uma gama variada de medicamentos deixa a desejar por provocar reações adversas que, frequentemente, se manifestam clinicamente por discrasias hematológicas com diferentes graus de gravidade.

Cumprido ressaltar que a literatura relacionada ao tema em pauta é bastante vasta, porém com muitos resultados inconsistentes, portanto, carecendo de revisões sistemáticas que possam clarear o horizonte nebuloso no qual se encontram os relatos sobre reações adversas a certos grupos de medicamentos. Na prática clínica, há necessidade de se conhecer a ocorrência de discrasia sanguínea em função do uso de um dado medicamento para que medidas adequadas sejam adotadas, como a monitoração do paciente ou a retirada do medicamento em uso. Em paralelo, é também de extrema relevância que se conheçam os tratamentos farmacológicos potencialmente indutores de alterações *in vitro*, que podem comprometer o resultado de um exame laboratorial e, portanto, a interpretação correta deste laudo.

A interferência de medicamentos em análises clínicas assume importante papel na rotina laboratorial por afetar os ensaios e, conseqüentemente, provocar resultados espúrios. Muitos fármacos exercem efeitos *in vivo*, *in vitro* ou ambos simultaneamente sobre os testes laboratoriais. Quando um medicamento induz mudança de um parâmetro biológico através de um mecanismo fisiológico ou farmacológico, tem-se a interferência *in vivo* ou reação adversa do organismo ao medicamento. Por outro lado, por interferência puramente analítica do fármaco ou do seu catabólito pode, em alguma etapa analítica, interagir com as substâncias constituintes dos reagentes químicos utilizados, causando um falso resultado da análise. Essa reação é conhecida como interferência *in vitro* ou analítica (FERREIRA et al., 2009).

Para a viabilização desta revisão, foi realizada uma busca sistemática sobre alterações hematológicas com ênfase à indução destas por diferentes classes de medicamentos, por meio das bases de dados Pub Med, Google, Capes e Scielo, no período de fevereiro a novembro de 2010. Foram usadas como palavras-chave “reações adversas a medicamentos”, “discrasias sanguíneas”, “reações adversas hematológicas”, “medicamentos e interferências laboratoriais”, “doenças iatrogênicas” e “farmacovigilância”. Foram considerados aqueles artigos com acesso disponível, cujo contexto era diretamente relacionado ao tema deste trabalho, tendo sido referenciados artigos desde 1965 até os dias atuais, relacionados às principais discrasias hematológicas provocadas por alguns medicamentos frequentemente usados em nosso meio. Os estudos realizados exclusivamente em animais foram excluídos. Após concluída a busca sistemática sobre discrasias sanguíneas em função do uso de medicamentos, conforme descrito acima, foram

resgatados aproximadamente 100 (cem) artigos e outras publicações, dos quais 40 (quarenta) foram empregados na elaboração desta revisão.

Este estudo teve como objetivo geral revisar os efeitos adversos mais comumente citados, consequentes à administração de certos medicamentos sobre o sistema hematopoético, bem como algumas das interferências provocadas pelo uso de tais medicamentos sobre os resultados das análises laboratoriais.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

Reação adversa ao medicamento (RAM) pode ser definida como efeito nocivo e não intencional, conseqüente ao uso de medicamentos em doses normais, utilizadas para profilaxia, diagnóstico e tratamento de uma enfermidade (BISSON, 2007). O significado de reação adversa é diferente do significado de "efeito colateral", já que essa última expressão também pode implicar que os efeitos podem ser benéficos. As reações adversas podem ser classificadas de acordo com a causa e a severidade (WIKIPEDIA, s.d.).

Durante cada hospitalização, os pacientes recebem, em média, dez diferentes drogas e, quanto mais drogas são recebidas, maior a possibilidade de haver um aumento correspondente na incidência das reações adversas. Se o paciente recebe mais de seis drogas diferentes, a possibilidade de ocorrer reações adversas é de cerca de 5%, mas, se mais de quinze drogas são administradas, a probabilidade aumenta para 40%. A probabilidade de uma doença ser induzida por drogas é muito significativa. Um pequeno grupo de drogas mais utilizadas é responsável por um número desproporcional de reações. Aspirina e outros analgésicos, digoxina, anticoagulantes, diuréticos, antimicrobianos, esteroides, antineoplásicos e hipoglicemiantes orais são responsáveis por 90% das reações (BISSON, 2007).

O estudo das RAMs é preocupação do campo conhecido como Farmacovigilância, que segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é definida como toda atividade que visa obter, aplicando indicadores sistemáticos, os vínculos de causalidade provável entre medicamentos e reações adversas de uma população. A Farmacovigilância tem colaborado para estabelecer o valor terapêutico dos medicamentos, ajudando na prescrição racional com conhecimento dos riscos e benefícios, contribuindo desta forma para formular decisões administrativas adequadas de fiscalização e controle (BISSON, 2007; WIKIPEDIA, s.d.).

Em 2002, a Farmacovigilância foi definida pela OMS como "a ciência e as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou qualquer outro possível problema relacionado com medicamento" (BISSON, 2007).

Através do trabalho de Farmacovigilância, acompanha-se o desempenho dos medicamentos que já estão no mercado. Suas ações são realizadas de forma compartilhada

pelas vigilâncias sanitárias dos estados, municípios e pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Embora sejam formulados para prevenir, aliviar e curar enfermidades, os produtos farmacêuticos podem acarretar efeitos indesejáveis, maléficos e danosos. Essa dualidade, às vezes trágica, é significativa para a saúde pública e torna a farmacovigilância atividade indispensável à regulação sanitária em qualquer país. A farmacovigilância protege as populações de danos causados por produtos comercializados, por meio da identificação precoce do risco e intervenção oportuna (ANVISA, s.d.).

A FDA (*Food and Drug Administration*), órgão de vigilância dos Estados Unidos, é responsável pela proteção à saúde pública, ao garantir a segurança e eficácia de medicamentos de uso humano e veterinário, produtos biológicos, dispositivos médicos, o fornecimento de alimentos, cosméticos e produtos que emitem radiação, e regulamenta a fabricação, comercialização e distribuição de produtos do tabaco. É também responsável pelo avanço da saúde pública, contribuindo para acelerar as inovações que tornam os medicamentos e alimentos mais eficazes, mais seguros e mais acessíveis, e ajudando o público a obter informações precisas e com base científica para melhorar a saúde (FDA, s.d.).

A ocorrência de reações adversas permite que o farmacêutico ocupe um lugar relevante no programa de Farmacovigilância, cujas ações devem ser integradas e organizadas para que as informações possam ser triadas e analisadas corretamente (BISSON, 2007). Para ilustrar de forma sumarizada possíveis reações adversas aos medicamentos, será apresentado a seguir o quadro I, segundo VALE, 2006.

**A) Drogas associadas à agranulocitose**

Amitriptilina, amoxicilina, bumetanida, carbenecilina, cefalexina, cefaloridina, cefalotina, cefapirina, clindamicina, clofibrato, clomifênio, clordiazepóxido, clorpromazina, clorpropamida, clortalidona, clozapina, colchicina, diazepam, dipirona, disopiramida, espironalactona, flufenazina, furosemida, gentamicina, gliseofulviuna, hidralazina, hidroclorotiazida, ibuprofeno, imipramina, isoniazida, lincomicina, mebendazol, meclofenato, mefenamato, metaqualona, metimazol, metronidazol, mirtazapina, nifedipina, itrofurantoina, paracetamol, penicilina, pentazocina, primidona, propranolol, quinidina, quinina, ranitidina, rifampicina, sulfametiazol, sulfametoxazol, tetraciclina, ticarcilina, trimetoprim, valproato, vancomicina.

**B) Drogas associadas à agranulocitose e à anemia aplástica**

Acetazolamida, alopurinol, anfetamina, captopril, carbamazepina, carbimazol, cimetidina, cloranfenicol, cloroquina, dapsona, estreptomicina, etosuximida, fenilbutazona, fenitoina, indometacina, lisinopril, meprobamato, metimazol, mianserina, naproxeno, *pesticidas*, pirimetamina, piroxicam, sais de ouro, salicilatos, *solventes orgânicos*, sulfadiazina, sulfanilamida, sulfasalazina, sulfatiazol, sulindac, ticlopidina, tioridazina, trimetopim+sulfametoxazol.

**Quadro 1** - Tipos de discrasias induzidas por fármacos (Fonte: VALE, 2006).

## 2.2 TERMOS COMUMENTE UTILIZADOS NO CONTEXTO DAS DISCRASIAS SANGUÍNEAS

Para facilitar a compreensão do texto, segue abaixo a definição de termos comumente utilizados em Hematologia, notadamente aqueles relacionados com discrasias sanguíneas em decorrência de RAMs.

### a) Neutropenia

As neutropenias são definidas pela diminuição da contagem de neutrófilos em relação aos valores de referência para idade e raça. Para indivíduos adultos brancos é caracterizada quando há menos de 1.800 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue para adultos negros quando há menos de 1.500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue (HAMERSCHLAK & CAVALCANTI, 2005; OLIVEIRA, 2007).

Existem duas classes gerais de granulocitopenia induzidas por medicamentos. A primeira relaciona a interferência do medicamento com alguma atividade metabólica essencial à produção de neutrófilos na medula óssea. Esses efeitos podem ser mediados, por meio de conhecidos mecanismos farmacológicos padronizados, ou podem ser de um tipo idiossincrásico imprescindível, que provavelmente não tem origem alérgica. A segunda grande classe inclui as reações por alergia, das quais uma condição indispensável é a demonstração de anticorpo ativo (LUCCHETTI et al., 2010). A neutropenia induzida por medicamentos, particularmente aquela em que os anticorpos antineutrófilos dependentes de antibióticos foram detectados, é um distúrbio raro (LEE et al., 2009).

As neutropenias podem ocorrer por decréscimo de produção de granulócitos, desvio de granulócitos do *pool* circulante para marginal ou tecidual, destruição periférica ou uma combinação desses três mecanismos. Muitos agentes podem causar neutropenia. O mecanismo pode envolver diretamente a medula óssea, como é o caso dos agentes antineoplásicos, pode estar ligado à formação de anticorpos e complemento contra precursores hematopoiéticos e, mais raramente, destruição periférica com diminuição de neutrófilos (HAMERSCHLAK & CAVALCANTI, 2005).

### b) Agranulocitose

Agranulocitose é um termo comumente utilizado para caracterizar contagens abaixo de 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue (HAMERSCHLAK & CAVALCANTI, 2005; OLIVEIRA, 2007). Em tais casos, o risco de infecção é iminente. Para contagens entre 500 e 1.000 neutrófilos/mm<sup>3</sup>, o risco é moderado, enquanto entre 1.000 e 1.800 neutrófilos/mm<sup>3</sup>, o risco de infecção é pequeno. Além disso, quando a diminuição da contagem de neutrófilos é rápida ou acompanhada da redução das contagens absolutas de monócitos e linfócitos, o risco a infecções aumenta ainda mais. Nas neutropenias associadas a defeitos ou danos por drogas ablativas dos progenitores hematopoiéticos, como ocorre nas aplasias, neoplasias (leucemias agudas e linfoproliferações) ou quimioterapias, também há maior risco de infecção (OLIVEIRA, 2007).

A agranulocitose predispõe o indivíduo a infecções bacterianas e sepse, com consequente risco letal de 5% a 15%. Geralmente, a agranulocitose droga-induzida é imprevisível e independente da dose utilizada. Provavelmente, trata-se de causa genética, racial ou outras desconhecidas (HAMERSCHLAK et al., 2008).

Os únicos dados de incidência de agranulocitose no Brasil provêm o estudo publicado em 1993. Foi feita a avaliação retrospectiva de casos de agranulocitose induzida por drogas em São Paulo numa população de 12 milhões de habitantes, em que houve incidência de 0,44 a 0,82 casos por milhão de habitantes por ano. Na maioria dos casos, pacientes com a doença utilizaram mais de uma medicação, o que dificultou saber qual medicamento causou agranulocitose. Por meio de um estudo piloto obteve-se a incidência de 0,5 casos/milhão de habitantes/ano de agranulocitose e de 2,7 casos/milhão de habitantes/ano de anemia aplástica (HAMERSCHLAK & CAVALCANTI, 2005).

### c) Trombocitopenia

A trombocitopenia é definida como a contagem de plaquetas abaixo de 150.000/μl, taxa válida desde o recém-nascido até o indivíduo idoso. As manifestações hemorrágicas normalmente relacionadas à trombocitopenia são as petéquias, equimoses e sangramento de mucosas (LOURENÇO, 2004).

A trombocitopenia induzida por drogas (TID) é a condição de alta prevalência, especialmente em pacientes hospitalizados, e nem sempre é de diagnóstico e manejo fáceis. Alguns critérios devem ser atendidos para que se possa atribuir a trombocitopenia a uma

determinada droga: 1- a trombocitopenia deve ter ocorrido após o início do tratamento com a droga em questão; 2- não deve haver outra causa plausível para a ocorrência da trombocitopenia, relacionada à doença de base do paciente; 3- a contagem de plaquetas deve retornar ao normal ou, pelo menos, deve se elevar aos níveis basais, com a suspensão da droga; 4- o diagnóstico deve ser confirmado *in vitro*, na presença da droga. Nem sempre é possível aplicar todos estes critérios em um determinado caso clínico, mas há revisões sistemáticas incluindo as drogas causadoras de trombocitopenia. Entretanto, estas listas vêm sendo avolumadas em proporção ao aumento do número de drogas disponíveis no manejo de várias doenças (LOURENÇO, 2004).

Os mecanismos significativamente envolvidos na TID são: 1- a droga se liga a um anticorpo no plasma, e o receptor para fragmento Fc da imunoglobulina, presente na membrana plaquetária, captura este imunocomplexo; 2- o anticorpo liga-se diretamente à droga que está adsorvida à superfície da plaqueta, que acaba por concentrar a droga em si mesma; 3- a droga adsorvida à plaqueta pode sofrer alteração de conformação e tornar-se imunogênica, levando então à produção de anticorpo que se liga à plaqueta; 4- a ligação da droga à plaqueta pode mudar a conformação de constituintes normais da plaqueta, suscitando a produção de anticorpo contra a plaqueta; 5- o anticorpo pode reconhecer novos epítomos tanto na plaqueta quanto na droga adsorvida a ela. Estes mecanismos não são mutuamente exclusivos e vários deles podem ocorrer no mesmo indivíduo (LOURENÇO, 2004).

#### d) Leucopenia

A leucopenia é definida como contagem de células brancas sanguíneas  $< 3500/\text{mm}^3$ . A agranulocitose predispõe os pacientes à sepse neutropênica e apresenta uma taxa de mortalidade de 3% a 4% nos pacientes afetados. O mecanismo fisiopatológico é incerto, mas há evidências de uma base imunológica. Um efeito hematológico menos comum associado ao uso de clozapina inclui neutropenia benigna, que ocorre em até 22 por cento dos pacientes. Nos pacientes com menos de  $3500/\text{mm}^3$  leucócitos deve-se checar a contagem de células brancas sanguíneas quinzenalmente para determinar se isso é uma neutropenia transitória ou aparecimento de agranulocitose (YOUNG et al., 1998).

#### e) Anemia hemolítica induzida por drogas



A anemia hemolítica autoimune (AHAI) caracteriza-se pela destruição precoce das hemácias devido à fixação de imunoglobulinas ou complemento na superfície das hemácias (BORDIN et al., 2004).

A formação de anticorpos pode ser induzida pelo uso de drogas. Estes anticorpos podem ser dirigidos contra a própria droga ou contra antígenos intrínsecos às hemácias. Diversas drogas podem causar Teste de Coombs Direto (TCD) positivo, com ou sem hemólise imune clínica, conforme quatro mecanismos:

- adsorção da droga (hapteno): cerca de 3% dos pacientes que recebem altas doses de penicilina endovenosa desenvolvem TCD positivo, porém menos que 5% desses pacientes apresentam anemia hemolítica. A droga, que funciona como hapteno, liga-se fortemente às proteínas da membrana eritrocitária, e o paciente forma anticorpos dirigidos contra a penicilina ligada às hemácias, porém sem ativação do complemento. Quando ocorre, a hemólise é extravascular;

- adsorção de imunocomplexos: os anticorpos reagem com a droga (quinidina, fenacetina, cefalosporinas de terceira geração) para formar imunocomplexos que são adsorvidos por receptores específicos nas hemácias e que podem ativar o sistema do complemento e desencadear hemólise intravascular;

- indução de autoimunidade: o uso de  $\alpha$ -metildopa ou procainamida induz a formação de autoanticorpos que reagem com antígenos eritrocitários, em geral, relacionados ao grupo sanguíneo Rh. Postula-se que a droga interfere com a função de linfócitos T supressores permitindo que linfócitos B formem autoanticorpos eritrocitários; e

- adsorção não imunológica de proteínas: em pH neutro ou alcalino, a cefalotina pode ligar-se à superfície das hemácias por um mecanismo independente do grupo  $\beta$ -lactamato que então permanece livre para atrair várias proteínas plasmáticas (albumina, IgA, IgG, IgM, e frações do complemento) que são adsorvidas à superfície das hemácias (BORDIN et al., 2004).

### 2.3 DOENÇAS IATROGÊNICAS HEMATOLÓGICAS

As doenças iatrogênicas hematológicas são resultantes de tratamento medicamentoso. Dentre estas destacam-se anemia hipocrômica microcítica, anemia macrocítica, anemia hemolítica, anemia aplástica e eritrocitose. Medicamentos como

salicilatos, corticoesteroides e anticonvulsivantes podem provocar sintomas de anemia macrocítica. Por outro lado, drogas oxidantes como novobiocina, nitrofurantoína e sulfonas podem desencadear anemia hemolítica por sensibilidade a estas drogas, enquanto fármacos como quinidina e fenacetina são capazes de produzir anemia hemolítica por formação de uma reação antígeno-anticorpo. Além do mais, a anemia hemolítica por mecanismo desconhecido pode ocorrer durante o tratamento com estreptomicina (LEITE, 1965).

A anemia aplástica pode ser notada após uso de medicamentos como o cloranfenicol, fenilbutazona e estreptomicina, dentre outros, enquanto a eritrocitose pode ocorrer com o uso de cloreto de cobalto. As alterações da hemoglobina, como meta-hemoglobinemia, pode ser causada por drogas contendo grupo amino ou nitro, como acetaminofen e sulfonas. Já a sulfo-hemoglobinemia, pode ter como drogas causadoras fenacetina e acetanilida (LEITE, 1965).

Na púrpura trombocitopênica iatrogênica há um grande déficit plaquetário, e esta doença pode ser consequência do uso de medicamentos como quinidina, acetazolamida e penicilina, enquanto em casos de púrpura não trombocitopênica não há modificação do quadro plaquetário, a qual pode estar ligada ao uso de ácido salicílico, beladona, penicilina, quinina, dentre outros (LEITE, 1965).

As alterações iatrogênicas da série branca incluem agranulocitose, que pode ser induzida por alguns medicamentos dependendo da dose utilizada ou causada por outros medicamentos em pessoas sensíveis, independente da dose em uso (LEITE, 1965).

## 2.4 INCIDÊNCIA E POSSÍVEIS MECANISMOS DE DISCRASIAS SANGUÍNEAS INDUZIDAS POR MEDICAMENTOS

A supressão da medula é provavelmente o mecanismo mais frequente para discrasias sanguíneas induzidas por drogas. As drogas conhecidas ou suspeitas incluem antibacterianos, anticonvulsivantes, anti-histamínicos, antimaláricos, antirreumáticos, antitireoidianos, cardiotrópicos, citostáticos, diuréticos, psicotrópicos e sulfonilureias. No caso de terapias combinadas, o sinergismo deve ser considerado uma causa potente de RAMs. A anemia aplástica e agranulocitose induzidas por drogas são extremamente raras, com incidência de apenas poucos casos por milhão de habitantes por ano (STÜBNER et al., 2004).

A neutropenia induzida por medicamentos (NIM) é um distúrbio raro, esporádico e transitório. Os pacientes com NIM experimentam alta taxa de complicações infecciosas e possuem uma taxa de mortalidade de aproximadamente 10%. Os medicamentos mais comuns associados com NIM são medicamentos antitireoidianos, anticonvulsivantes e antibióticos, como as cefalosporinas, penicilinas, sulfonamidas e cloranfenicol, embora a patogênese da NIM ainda não esteja esclarecida (LEE et al., 2009).

O mecanismo que leva à neutropenia causada por drogas difere dependendo do medicamento utilizado. As neutropenias causadas por drogas estão associadas (OLIVEIRA, 2007) a: 1- efeitos tóxicos dose dependente (interferem na replicação celular ou na síntese de proteínas vitais para a célula): antimetabólitos como antifolatos, análogos das purinas ou pirimidinas; derivados da vinca, antraciclina e colchicina, dentre outros; 2- toxicidade não relacionada à dose, que leva ao aumento da destruição dos neutrófilos por mecanismo imune: aminopirina, fenotiazina, sulfonamida, antitireoidianos (carbimazol, metimazol, propiltiouracil), anticonvulsivantes, anti-histamínicos, tranquilizantes, alguns antimicrobianos.

Os diuréticos tiazídicos podem causar trombocitopenia, habitualmente moderada que se recupera rapidamente após a suspensão da droga e que volta a aparecer com sua reintrodução. O mecanismo pode ser a inibição da trombopoese em alguns casos, mas na maioria dos pacientes, existe TID mediada por anticorpo. Esta ocorre rapidamente no indivíduo suscetível, que se recupera prontamente após a suspensão da droga. A quinidina pode causar trombocitopenia grave, de origem imunológica e com frequência menor comparada à heparina. A redução da contagem de plaquetas ocorre dentro de duas semanas de tratamento e se torna intensa e com manifestações hemorrágicas dentro de oito semanas, em média. Entretanto, uma segunda exposição pode causar trombocitopenia grave em algumas horas. A trombocitopenia é geralmente intensa, abaixo de 30.000/ $\mu$ L e podem ocorrer outras manifestações como leucopenia, anemia hemolítica autoimune e síndrome similar ao lúpus (LOURENÇO, 2004).

O tratamento da artrite reumatóide grave com sais de ouro pode desencadear TID imunomediada, com instalação abrupta e intensa redução da contagem de plaquetas. Esta manifestação pode ser acompanhada de leucopenia ou até aplasia de medula (LOURENÇO, 2004).

O etanol pode causar trombocitopenia, habitualmente após ingestão aguda de grandes quantidades de álcool, com redução moderada da contagem de plaquetas, em geral

acima de 50.000 plaquetas/mL, que regride apenas com a abstinência da droga em três a dez dias. O mecanismo mais provável é a trombopoese ineficaz. O tratamento com interferon também pode causar trombocitopenia, que se desenvolve gradual e progressivamente ao longo das semanas (BIOSINTÉTICA, s.d.; SCHERING, s.d.; LOURENÇO, 2004)..

O consumo de cocaína pode levar a TID, provavelmente de origem imunológica, podendo ocorrer trombocitopenia acentuada, em geral após o uso intravenoso da droga. Deve ser diferenciada da trombocitopenia associada à infecção pelo HIV nestes indivíduos. A trombocitopenia é uma complicação rara no uso da droga antiplaquetária, abciximab ou Rheopro, utilizada em pacientes submetidos à angioplastia coronariana percutânea. Como uma droga que reduz de forma importante a função plaquetária, a ocorrência de trombocitopenia aumenta muito o risco de hemorragia nestes pacientes (LOURENÇO, 2004).

A maioria dos casos de agranulocitose segundo o *Internacional Agranulocytosis and Anemia Aplástica Study* (IAAAS) aconteceu após uso de drogas como tireostáticos, anti-inflamatórios não esteróides, sulfonamidas, dipirona, entre outros. Num estudo recente foi constatado que exposição à droga de apenas dois dias é o bastante para o aparecimento de agranulocitose. Poucos casos foram relatados segundo o estudo latino (HAMERSCHLAK et al., 2008).

Nos últimos 20 anos, a incidência de agranulocitose idiossincrática induzida por drogas ou neutropenia aguda tem se mantido estável, apesar do surgimento de novas drogas causadoras: antibióticos ( $\beta$ -lactâmicos e cotrimoxazol), agentes antiplaquetários (ticlopidina), drogas antitireoidianas, sulfassalazina, neurolépticos (clozapina), agentes antiepilépticos (carbamazepina), agentes anti-inflamatórios não esteroidais e dipirona. A agranulocitose induzida por drogas continua sendo um evento adverso grave, devido à ocorrência de sepse grave com infecções profundas severas (como pneumonia), septicemia e choque séptico em cerca de dois terços dos pacientes (ANDRÈS & MALOISEL, 2008).

A anemia hemolítica induzida por metildopa é produzida por mecanismos imunes ou lesão microvascular. Pode ser por haptenos ou mecanismos de adsorção, por anticorpos, imunocomplexos ou autoanticorpos. Dentre os pacientes que receberam metildopa, 10% a 20% deles apresentara Coombs direto positivo, mas desta porcentagem de pacientes, menos de 1% apresenta anemia hemolítica (PÉREZ et al., 2009).

## 2.5 USO DE ANTIBIÓTICOS E DISCRASIAS SANGUÍNEAS

Diversos fatores podem influenciar a mortalidade associada à agranulocitose, como a droga causal, a condição geral do paciente e o uso de antibióticos, além de fatores de crescimento para precursores de granulócitos no tratamento da agranulocitose (HEDENMALM & SPIGSET, 2002).

Antibióticos contendo o anel beta-lactâmico como penicilina, meticilina, ampicilina e uma série de cefalosporinas, podem causar TID em raras situações. O modo de instalação da trombocitopenia é variável, podendo ocorrer após semanas de exposição. O mecanismo também é imunomediado e o manejo exige apenas a suspensão da droga (LOURENÇO, 2004).

A Quemicetina (cloranfenicol) possui atividade antibiótica. O uso de cloranfenicol pode provocar reações adversas, como depressão da medula óssea (local onde são produzidos os componentes do sangue), discrasias sanguíneas (alterações dos componentes do sangue) graves e fatais, como anemia aplástica (anemia pela parada da produção das células vermelhas do sangue), anemia hipoplástica (anemia devido à redução da produção das células vermelhas do sangue), trombocitopenia (diminuição das plaquetas – células do sangue responsáveis pela coagulação), e granulocitopenia (diminuição de leucócitos – células de defesa no sangue), pancitopenia (diminuição de todos os tipos das células do sangue), vacuolização (formação de pequenos espaços) das células eritróides (vermelhas), redução de reticulócitos (células vermelhas jovens do sangue), leucopenia (diminuição das células de defesa circulantes), hemoglobinúria paroxística noturna (lise de células vermelhas do sangue por ação do complemento, com posterior hemoglobinúria sem hematúria). O uso de cloranfenicol deve ser evitado em pacientes com anemia, sangramentos, doenças hepáticas ou renais. O uso concomitante de fármacos depressores da medula óssea, alfentanil, hidantoína, fenobarbital, antidiabéticos orais, eritromicina e lincomicinas com radioterapia deve ser evitado. Pacientes com deficiência de glicose 6 - fosfato desidrogenase (G-6-PD) podem ter crises hemolíticas com o uso de Quemicetina. Em tratamento superior a dez dias, exames hematológicos (de sangue) devem ser obrigatoriamente realizados durante o uso de cloranfenicol para controle (PFIZER, s. d.).

O cloranfenicol pode provocar depressão da medula óssea, nem sempre reversível. O risco da depressão medular é maior com tratamentos prolongados, por isso, o uso desse medicamento não deve ultrapassar dez dias. Se forem necessários tratamentos mais longos, devem ser realizados rigorosamente exames periódicos de controle hematológico. A maioria dos efeitos adversos graves de cloranfenicol consiste em depressão da medula óssea. A depressão medular é dose-dependente e é mais comumente observada quando as concentrações séricas ultrapassam 25 microgramas por mL, sendo que essa afecção é geralmente reversível com a suspensão do fármaco. Sabe-se que discrasias sanguíneas graves e fatais (anemia aplástica, anemia hipoplástica, trombocitopenia e granulocitopenia) ocorrem após a administração de cloranfenicol. Um tipo irreversível de depressão da medula óssea leva à anemia aplástica com altas taxas de mortalidade que é caracterizada pelo aparecimento de hipoplasia ou aplasia da medula óssea, semanas ou meses após o tratamento. A anemia aplástica é uma reação idiossincrática grave que ocorre em 1 dentre 25.000 a 40.000 pacientes tratados com cloranfenicol; não tem relação com a dose ou duração do tratamento, sendo que a maioria dos casos estão relacionados ao uso oral. Pancitopenia periférica foi observada, porém em um pequeno número de casos somente um ou dois dos três tipos celulares principais (eritrócitos, leucócitos, plaquetas) se apresentaram reduzidos. Todavia, pode ocorrer um tipo reversível de depressão da medula óssea dose-dependente. Este tipo de depressão medular, que é caracterizado pela vacuolização das células eritroides, pela redução de reticulócitos e leucopenia, respondem prontamente à retirada de cloranfenicol. Foram descritos casos raros de leucemia após anemia aplástica provocada pelo cloranfenicol, porém essa correlação não está ainda totalmente definida (PFIZER, s. d.).

A linezolida é um antimicrobiano com excelente eficácia contra cocos gram-positivos, como *Staphylococcus aureus*. No entanto, uma grande preocupação com este antibiótico é sua segurança, especialmente quando utilizado por mais de quatro semanas. Os eventos adversos mais importantes são os distúrbios hematológicos, especialmente trombocitopenia e anemia, mas os mecanismos que explicam esta toxicidade ainda são desconhecidos. A piridoxina não previne os eventos adversos hematológicos relacionados à linezolida e a coadministração de rifampicina pode ser associada a um menor risco de trombocitopenia (GERSON et al., 2002; SORIANO et al., 2007).

A linezolida tem sido associada com mielossupressão reversível. Em estudos pré-clínicos (até 3 meses), houve mielossupressão reversível (tempo e dose-dependente) produzida pela linezolida com doses de até 1000 mg/kg de peso corporal/dia. Em doses mais baixas (10 mg/kg/dia a 40 mg/kg/dia), foram observados efeitos mais brandos sobre as células brancas sanguíneas e contagem de plaquetas. A linezolida foi administrada em doses de 600 mg duas vezes ao dia (5 estudos) ou em doses de 400 mg duas vezes ao dia (GERSON et al., 2002).

As drogas contendo *sulfa* podem causar trombocitopenia. Existe uma forma em que ocorre grave redução da contagem de plaquetas algumas semanas após a ingestão da droga, com manifestações hemorrágicas. O mecanismo é a produção de anticorpos antiplaquetas dependentes da droga. Por outro lado, existe outra forma de instalação mais lenta, gradual e mais frequente com a associação trimetoprim-sulfametoxazol, especialmente em pacientes com infecção pelo HIV, ou transplantados em uso de azatioprina. Além do mecanismo imunomediado parece também haver perturbação da trombopoese (LOURENÇO, 2004).

## 2.6 USO DE ANTIPSICÓTICOS E DISCRASIAS SANGUÍNEAS

Os medicamentos podem causar uma variedade de discrasias sanguíneas, interferindo em hematopoese na medula óssea ou danificando as células maduras do sangue por meio de anticorpos. Embora numerosos casos de efeitos adversos hematológicos relatados com o uso de medicamentos psicotrópicos tenham levado a controle rigoroso de monitoração de compostos, particularmente neurolépticos, ainda é difícil estimar a prevalência real dos riscos. Sessenta episódios de trombocitopenia, sessenta e três de neutropenia, vinte e dois de agranulocitose, quatro casos de neutro e trombocitopenia severas e dois de pancitopenia foram documentados por um programa de segurança de medicamentos em psiquiatria, numa população de 122.562 pacientes entre 1993 e 2000 (STÜBNER et al., 2004).

Embora as drogas antipsicóticas tenham um alto índice terapêutico, estas estão associadas a uma variedade de efeitos adversos na maioria dos pacientes que as utilizam (UMBRICHT & KANE, 1996). Estas drogas podem causar trombocitopenia, embora o efeito mais frequente seja a leucopenia com neutropenia. Apesar da frequência relativamente

baixa, é prudente a realização de hemogramas seriados em pacientes tratados com estes medicamentos, como a clozapina. O tratamento com ácido valproico pode causar trombocitopenia que, em geral, resolve-se espontaneamente, apesar da continuidade da droga. O mecanismo é pouco conhecido, mas parece haver redução da trombopoese e o efeito é proporcional à dose administrada (LOURENÇO, 2004).

As drogas antipsicóticas podem também causar neutropenia, que pode evoluir para agranulocitose, caso o tratamento medicamentoso não seja interrompido. Os novos antipsicóticos atípicos são supostamente sem efeitos adversos hematológicos. A quetiapina é um recente antipsicótico introduzido, e é uma dibenzotiazina que possui semelhanças com a clozapina. Embora os efeitos adversos sejam geralmente leves, SHANKAR (2007) relatou um caso de leucopenia e trombocitopenia devido ao tratamento com quetiapina, sendo o uso do medicamento interrompido imediatamente. De acordo com pesquisa bibliográfica tendo como fonte o *PubMed*, ocorreram poucos relatos de casos de leucopenia e apenas um caso de pancitopenia em pacientes em uso do medicamento citado acima. Leucopenia e agranulocitose podem ser vistas em todos os tratamentos com antipsicóticos convencionais, com o risco de agranulocitose estimado em 0,01% a 0,14%. O risco de agranulocitose e leucopenia com o uso de clozapina é de aproximadamente 1% a 3% durante os primeiros 18 meses de tratamento e, após este tempo, o risco é reduzido para próximo ao nível dos antipsicóticos convencionais.

A clozapina é um antipsicótico atípico utilizado em pacientes no tratamento de esquizofrenia (ALVIR et al., 1993; GERBINO-ROSEN et al., 2005), bem como em outros distúrbios psicóticos em pacientes resistentes ou intolerantes a outros antipsicóticos (GERBINO-ROSEN et al., 2005). Apesar da gama de benefícios associados ao uso de clozapina, seu uso é reservado em crianças e adolescentes saudáveis, devido à grande propensão em causar graves eventos adversos hematológicos, como neutropenia ou agranulocitose, constituindo seu principal fator limitante de uso em comparação à segunda geração de antipsicóticos (ALVIR et al., 1993; GERBINO-ROSEN et al., 2005; GHAZNAVI et al., 2008).

Em estudos com adultos, a incidência de agranulocitose induzida por clozapina tem sido consistentemente estimada em 0,8% em 1 ano (ALVIR et al., 1993; GERBINO-ROSEN et al., 2005; GHAZNAVI et al., 2008). Este estudo é bem consistente para análise da incidência cumulativa de eventos adversos hematológicos (EAHs) em crianças e



adolescentes tratados com clozapina. Isto porque neste grupo, a taxa de agranulocitose, mas não a de neutropenia foi encontrada como consistente em relação à taxa para adultos existente na literatura (GERBINO-ROSEN et al., 2005).

De acordo com GHAZNAVI et al. (2008), em três dos quatro casos estudados de neutropenia ou agranulocitose tardias, os pacientes estavam utilizando medicamentos psicotrópicos adicionais que implicam em risco de discrasias sanguíneas, ou seja, ácido valproico, haloperidol ou risperidona. Esta questão deixa em dúvida se a neutropenia ou agranulocitose era realmente devido ao uso de clozapina, já que há um relato de caso em que o paciente que empregava clozapina associada ao ácido valproico teve a neutropenia resolvida com a suspensão deste último. Outra importante consideração no caso é que após um mês de adição do donepezil, o paciente que já utilizava clozapina desenvolveu o primeiro caso de neutropenia. Embora o donepezil possa causar vários efeitos colaterais hematológicos, como anemias, trombocitopenias e equimoses, ainda não foi demonstrado neutropenia. Dessa forma, no caso descrito, a neutropenia deve-se provavelmente ao fato de que o donepezil seja metabolizado pelas isoenzimas do citocromo P450, o que aumenta a concentração sérica da clozapina e, conseqüentemente, aumento da possibilidade de neutropenia induzida por este medicamento.

A clozapina reduz claramente os riscos de parkinsonismo induzido por drogas, acatisia e discinesia, enquanto produz um aumento do risco de agranulocitose. A risperidona não foi associada com discrasias sanguíneas. O fato de a clozapina estar associada a uma alta incidência de agranulocitose tem limitado o uso desta droga antipsicótica convencional (UMBRICHT & KANE, 1996).

O risco de agranulocitose devido ao uso de clozapina ocorre com maior frequência em mulheres, idosos e menores de 21 anos de idade (ALVIR et al., 1993; YOUNG et al., 1998). Este risco pode ser reduzido pelo monitoramento da contagem de células brancas. O aumento do risco de agranulocitose com a idade e a incidência reduzida após os primeiros seis meses de tratamento fornecem orientações adicionais para a prescrição e acompanhamento do tratamento com clozapina no futuro (ALVIR et al., 1993). Segundo os mesmos autores, a maioria dos casos de agranulocitose ocorreu três meses após o início do tratamento, com o pico do risco no terceiro mês. Somente 3 casos ocorreram após seis meses, e um caso após um ano e meio. E ainda conforme os resultados observados, a frequência da monitoração hematológica pode ser reduzida após os primeiros seis meses de

tratamento, e pode ser interrompido quando o limiar da contagem de células brancas demonstrar declínios consistentes. Neste estudo, os resultados foram consistentes com investigações anteriores, associando o sexo feminino e aumento da idade com o aumento do risco de neutropenia e agranulocitose induzidas por medicamentos.

Devem-se observar as anormalidades hematológicas em nascidos lactentes que recebem baixa concentração do valproato. Entre as interações medicamentosas, a que ocorre entre a clozapina e a carbamazepina pode elevar o risco de agranulocitose. A clozapina, primeira das medicações atípicas, nunca foi testada em estudo controlado duplo-cego contra placebo ou outra medicação ativa em bipolares. Isto se deve em parte ao risco inerente de agranulocitose, porém relatos de caso e estudos abertos indicaram uma eficácia em bipolares de difícil controle (MORENO et al., 2004).

## 2.7 USO DE DIPIRONA E DISCRASIAS SANGUÍNEAS

A dipirona pertence à família das pirazolonas, as substâncias mais antigas obtidas por síntese farmacêutica. A dipirona (metamizol) é classificada como analgésico – anti-inflamatório não esteroide (AINE), dotada de efeitos diversos em função da dose empregada: baixa ( $10 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) – antipirético; mediana ( $15 \text{ mg.kg}^{-1}$  a  $30 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) – analgésico; alta ( $>50 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) anti-inflamatório e antiespasmódico (DIOGO, 2003; VALE, 2006).

De acordo com HAMERSCHLAK et al. (2008), a dipirona deve ser estudada a fundo, por ser largamente utilizada na América Latina. A alta magnitude do risco estimado para dipirona tem sido questionada, e os dados de um estudo de caso controle internacional no ano de 1995 realizado com grandes dimensões pelo IAAAS, sugerem que o risco de agranulocitose é tão baixo quanto 1,1 casos por milhão de usuários (HEDENMALM & SPIGSET, 2002).

A agranulocitose não é a única manifestação de discrasias sanguíneas induzidas por dipirona. Um total de cinco pacientes (11%) possuíam indícios de que as três linhagens hematopoiéticas foram afetadas e sete pacientes adicionais (16%) apresentavam indícios de que mielopoiese e a eritropoiese foram afetadas. A associação entre anemia aplástica e dipirona tem sido questionada, e nenhum aumento do risco de anemia aplástica foi encontrado em estudos caso-controle. No entanto, a definição de anemia aplástica nestes estudos difere da definição convencional para esta anemia. Em uma série de 63 pacientes

com agranulocitose induzida por drogas, dos quais 36 haviam sido expostos à dipirona, mais de 25% apresentaram depressão eritroide na medula. Devido à subnotificação de reações adversas a medicamentos, o verdadeiro risco é provável que seja ainda maior do que o estimado neste estudo, embora o exato grau de subnotificação seja desconhecido. Enquanto o verdadeiro risco da dipirona causar discrasias sanguíneas não for completamente elucidado, deve-se utilizar outros analgésicos como primeira escolha, e os pacientes que utilizam a dipirona devem ser monitorados para otimização do tratamento a fim de se evitar maiores danos ao paciente (HEDENMALM & SPIGSET, 2002).

A dipirona continua sendo medicada na Rússia, Brasil (tarja vermelha), Índia e em muitos outros países sul-americanos, caribenhos, africanos e asiáticos, sendo o analgésico mais utilizado no Brasil, correspondendo a 31,8% do mercado (HEDENMALM & SPIGSET, 2002; LUCCHETTI et al., 2010).

A dipirona está presente em mais de 125 produtos e estima-se que por ano são consumidas 190,54 toneladas. Sua eficácia como antipirético e analgésico é inquestionável. Os casos relatados de pancitopenia são mais raros que os de agranulocitose, sendo a investigação da pancitopenia muitas vezes difícil e onerosa. Em estudo realizado em 100 pacientes com pancitopenia, as causas mais comuns encontradas foram anemia megaloblástica (mais frequente com 28% dos casos), anemia aplástica, neoplasias hematológicas, síndrome hemofagocítica reativa, hiperesplenismo, síndromes mielodisplásicas, mieloma múltiplo, lúpus eritematoso e HIV (LUCCHETTI et al., 2010).

Seguindo os critérios de RAM da ANVISA, a causa da pancitopenia pelo uso venoso de dipirona deve preencher os seguintes critérios: (1) paciente utilizou o medicamento prescrito na dose recomendada; (2) a RAM suspeita ocorreu após a administração do medicamento com associação entre a administração do fármaco e a diminuição das séries eritrocítica, granulocítica e plaquetária; (3) o início do tratamento e o início do evento são plausíveis, (4) após a descontinuidade do uso do medicamento houve melhora e quando reintroduzido, nova piora; (5) não há outras causas mais plausíveis; (6) já houve relatos internacionais sobre esta RAM. Segundo LUCCHETTI et al. (2010), exato mecanismo para este tipo de pancitopenia ainda não está bem esclarecido. Estudos em agranulocitose têm apresentado fatores imunológicos como o desenvolvimento de autoanticorpos adicionados a anticorpos dependentes do fármaco das classes de imunoglobulinas G e/ou M.

Alguns fatores genéticos têm sido incluídos na predisposição a alterações hematológicas por dipirona. Uma análise de pacientes com agranulocitose realizada em 1996 mostrou que os pacientes expostos à dipirona possuíam maior frequência do haplotipo A24-B7 que os não expostos, que o antígeno HLA-DQw1 estava presente em pacientes com agranulocitose por dipirona em 100% dos casos e que o antígeno HL-A2 estava presente em apenas 20% dos casos comparado com 56% dos controles. A dipirona administrada por via venosa pode ser uma causa de pancitopenia em pacientes internados. Sendo assim, é necessária especial atenção aos casos de distúrbios hematológicos induzidos por medicamentos. Apesar de não tão frequentes na prática clínica, a retirada imediata destes fármacos pode levar à reversão de quadros graves (LUCCHETTI et al., 2010).

Desde 1922, quando a dipirona foi introduzida no Brasil sob o nome de *novalgina* R, sua comercialização tornou-se mundialmente crescente até a década de 70, quando foram relatados graves casos de agranulocitose, exigindo suspensão do tratamento e atendimento médico de urgência com potentes antibióticos. Existem drogas com maior risco de provocar agranulocitose como o antipsicótico clozapina com incidência de 8:1000/ paciente após 6 meses de tratamento. As reações hematológicas causadas pela toxicidade da dipirona sobre as células brancas do sangue são raras. Geralmente a agranulocitose é precedida de febre alta, calafrios, mal-estar, faringite, ulcerações na boca, nariz e garganta com dificuldade em engolir, assim como nas regiões genital e anal e pode representar risco de vida. A medicação deve ser interrompida imediatamente para a completa recuperação. Em pacientes recebendo antibioticoterapia, os sinais típicos de agranulocitose podem ser mínimos. Sinais típicos de trombocitopenia incluem uma maior tendência para sangramento e aparecimento de manchas vermelhas ou purpúreas na pele e nas membranas mucosas. Segundo um estudo realizado no ano de 2005, a dipirona ocupa o 4º lugar na etiologia da agranulocitose, depois de ticlopidina, clozapina e metamizol. A ocorrência de aplasia medular é rara no uso intensivo de dipirona (LUCCHETTI et al., 2010).

Um estudo comparativo entre três AINES largamente utilizados (ácido acetilsalicílico - AAS, dipirona e diclofenaco) revelou um maior risco de letalidade do diclofenaco, apesar da maior incidência de agranulocitose com o metamizol (LUCCHETTI et al., 2010).

## 2.8 HEPARINA E DISCRASIAS SANGUÍNEAS

A heparina tem sido utilizada há mais de setenta anos na prática médica, e continua sendo a substância anticoagulante mais empregada em pacientes hospitalizados. Um dos mais importantes efeitos adversos do uso da heparina é a trombocitopenia induzida por essa droga anticoagulante (LONGHI et al., 2001; SOUZA & ELIAS, 2009; AREPALLY & ORTEL, 2010).

A trombocitopenia induzida por heparina (TIH) é uma reação imunológica mediada por anticorpos contra o fator plaquetário 4 (PF4), cuja formação é induzida pela administração de heparina exógena. Essa reação imunológica pode ser severa e resultar na formação de trombos arteriais ou venosos. A TIH é significativamente mais comum em pacientes tratados pela heparina bruta, não fracionada, do que em pacientes que recebem tratamentos com as heparinas fracionadas, de baixo peso molecular. O uso mais frequente da heparina de baixo peso molecular na profilaxia e na prevenção das trombozes contribuiu para redução na incidência de TIH (LOURENÇO, 2004; SOUZA & ELIAS, 2009; AREPALLY & ORTEL, 2010).

Na figura 1 representa-se simbolicamente a patogênese da TIH, segundo AREPALLY & ORTEL (2010).

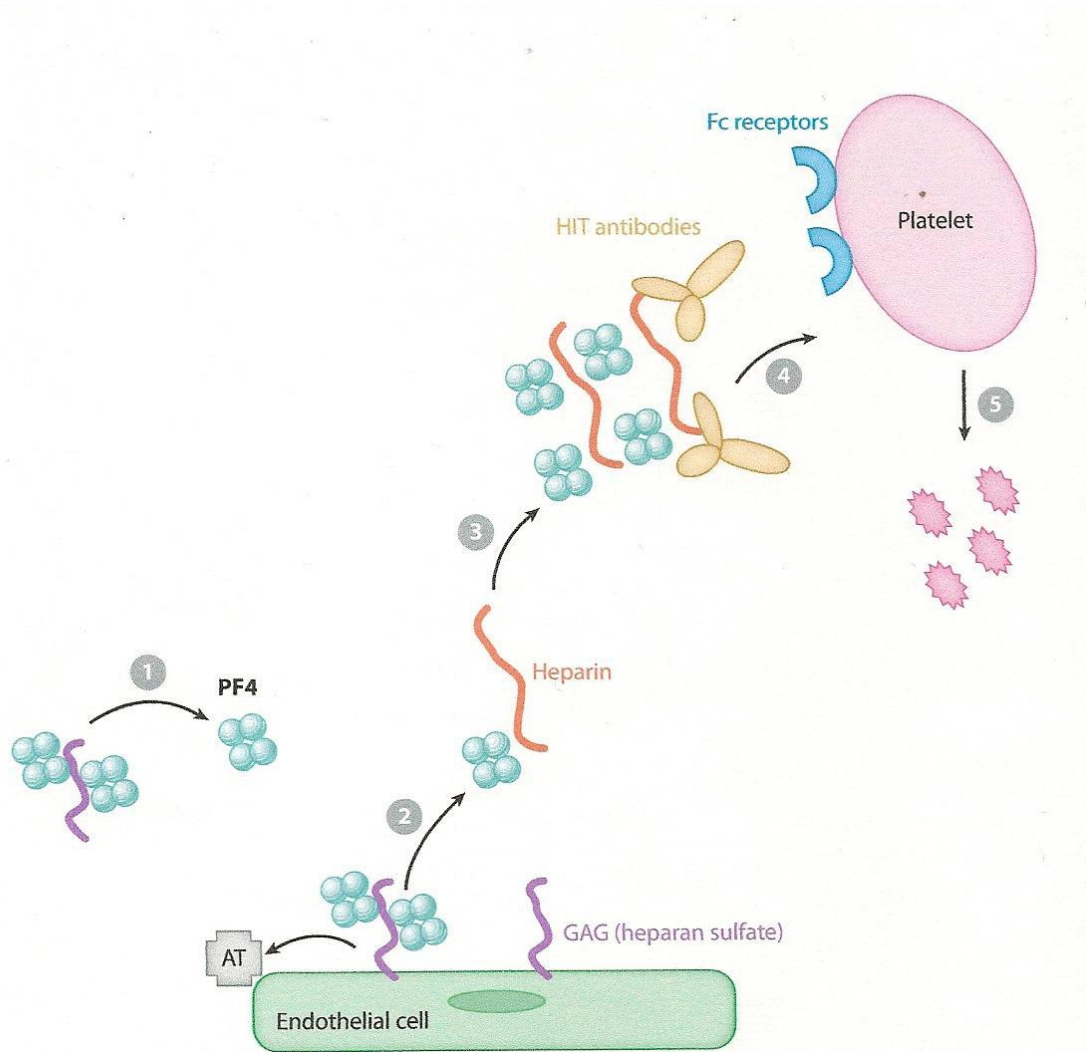
O desenvolvimento de complicações trombóticas em pacientes recebendo heparina foi descrito em 1958 (LONGHI et al., 2001). Geralmente, a TIH ocorre após sete a dez dias de tratamento com heparina por via intravenosa em dose alta (LOURENÇO, 2004).

A TIH se manifesta sob a forma de trombocitopenia inexplicada ou trombocitopenia complicada por trombose. A tendência para trombose em TIH se distingue das trombocitopenias induzidas por drogas comuns. O diagnóstico de TIH é baseado em características clínicas (trombocitopenia com ou sem trombose e relação temporal com a terapia com heparina) e demonstração laboratorial de anticorpos PF4/heparina utilizando testes funcionais ou imunológicos (AREPALLY & ORTEL, 2010).

Existem dois tipos distintos de trombocitopenia induzida por heparina (TIH): tipo I e tipo II. A TIH tipo I é a forma menos severa e também a mais freqüente, ocorrendo em aproximadamente 20 a 25% dos pacientes tratados com heparina. É caracterizada por uma trombocitopenia leve que geralmente inicia precocemente após o uso da heparina, mas que pode ocorrer mais tardiamente.

A TIH tipo I provavelmente é causada pelo efeito direto da heparina nas plaquetas, resultando em sua agregação. A TIH tipo II ocorre em 2 a 5% dos pacientes que recebem heparina, incluindo aqueles que recebem baixas doses da droga, além daqueles que

daqueles que recebem heparina apenas para manter permeável a via de catéteres venosos (LONGHI et al., 2001).



**Figura 1** – Patogênese da trombocitopenia induzida por heparina (TIH). (1) Após a ativação, as plaquetas liberam o fator plaquetário 4 (PF4), que pode religar o glicosaminoglicano (GAG) na superfície da plaqueta; ou (2) PF4 liberado se liga às células endoteliais, deslocando a antitrombina ligada ao sulfato de heparan. (3) A administração de heparina leva ao deslocamento de PF4 da circulação, resultando em grandes complexos multimoleculares circulantes de PF4/heparina. (4) Em 1% a 5% dos pacientes, os complexos multimoleculares de PF4/heparina provocam a formação de anticorpos capazes de ligar receptores Fc em plaquetas ou outras células (referidas como anticorpos TIH). (5) A ligação de complexos imunes TIH (anticorpo ligado a complexos multimoleculares) desencadeia a ativação plaquetária e a liberação de partículas pró-coagulantes (Fonte: AREPALLY & ORTEL, 2010).

A TIH é mais provável de ocorrer entre uma certa população clínica adulta (clínica geral, cardiológica, cirúrgica e ortopédica) e menos comum em outras (pacientes em hemodiálise crônica, populações obstétricas e pediátricas). As razões para esse risco variável ainda não são conhecidas, mas presume-se que decorrem das diferenças nos níveis basais de ativação plaquetária e dos níveis circulantes de PF4. Outras influências menores na epidemiologia da TIH incluem a via (intravenosa > subcutânea) e o sexo (feminino > masculino). O aumento da duração da terapia com heparina de baixo peso molecular aumenta o risco de TIH (28 dias > 7 dias). Recomenda-se monitoração da contagem plaquetária para as diversas populações clínicas em risco de TIH (LONGHI et al., 2001).

O diagnóstico de TIH é um desafio para a maioria das especialidades médicas, devido à frequência da administração de heparina, ocorrência comum de trombocitopenia por outras causas, e a convergência destes dois fenômenos clínicos em pacientes hospitalizados. A dificuldade em estabelecer o diagnóstico aumenta com os anticorpos PF4/heparina “assintomáticos,” pacientes expostos à heparina sem características clínicas da doença, e pela falta de um padrão ouro de testes laboratoriais para diagnóstico. Em um estudo recente, apenas 12% de 1650 amostras submetidas a testes de TIH, apresentavam evidências de anticorpos PF4/heparina circulantes e apenas metade das amostras soropositivas era de pacientes que manifestavam curso clínico consistente com TIH (LONGHI et al., 2001).

## 2.9 USO DE QUIMIOTERÁPICOS E DISCRASIAS SANGUÍNEAS

O tratamento para pacientes com câncer frequentemente está associado a várias reações adversas, devido ao fato de que os medicamentos utilizados não se limitam às células tumorais, atuando de forma inespecífica, atingindo estruturas normais que se renovam constantemente, como medula óssea. Dessa forma, quimioterápicos causam muitos efeitos tóxicos como mielossupressão (depressão da função da medula óssea) e aplasia medular, entre outros (FERDINANDI & FERREIRA, 2009).

As alterações hematológicas estão entre os efeitos mais comumente observados na quimioterapia com 5-fluorouracil (5-FU) e o ácido folínico (AF). A maioria das drogas quimioterápicas induz à depressão da medula óssea em diferentes graus, dependendo do agente e da dose utilizada. Devido a este efeito, os pacientes devem ser monitorados

constantemente para se determinar a duração da mielodepressão e o tempo de recuperação (ROQUE & FORONES, 2006; FERDINANDI & FERREIRA, 2009).

Outros fatores também interferem na depressão medular como idade, estado nutricional, número de aplicações prévias de quimioterapia, entre outros. As células pluripotentes da medula óssea são de renovação rápida, o que as tornam muito susceptíveis à ação dos agentes, podendo então, ocorrer leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia e anemia (ROQUE & FORONES, 2006). No quadro 2, estão relacionados os fármacos antineoplásicos alquilantes que provocam neutropenia, trombocitopenia e anemia, segundo FERDINANDI & FERREIRA (2009).

Classe	Antineoplásico	Complicações hematológicas
Mostardas nitrogenadas	Ciclofosfamida Clorambucila Mecloretamina Melfalana Ifosfamida	Leucopenia, Trombocitopenia, Anemia
Alquil sulfonatos	Bussulfano	Leucopenia, Trombocitopenia Ausente
Etileneiminas e metilmelaminas	Alretamina Tiotepa	Leucopenia, Trombocitopenia, Anemia
Derivados da metilidrazina	Procarbazina	Leucopenia, Trombocitopenia, Anemia
Nitrosuréias	Carmustina Estreptozocina Estreptozocina	Neutropenia, Trombocitopenia, Anemia Ausente Leucopenia, Trombocitopenia, Anemia
Triazenos	Dacarbazina  Temozolomida	Leucopenia, Trombocitopenia, Anemia  Neutropenia, Trombocitopenia, Ausente

**Quadro 2** - Complicações hematológicas relacionadas com os agentes alquilantes (Fonte: FERDINANDI & FERREIRA, 2009).

A neutropenia é a primeira alteração importante a ser observada com o uso de quimioterápicos, devido à curta meia vida dos neutrófilos que apresentam meia-vida de 6 h a 10 h. A trombocitopenia é a alteração seguinte, já que as plaquetas apresentam meia-vida de aproximadamente 7 dias a 10 dias e a última alteração evidente é a anemia devido ao fato de os eritrócitos possuírem meia vida de 120 dias (FERDINANDI & FERREIRA, 2009).

Os agentes antineoplásicos têm papel importante como causadores de hipoplasias e aplasias medulares e a toxicidade da medula óssea é verificada através do hemograma e



cálculo dos índices hematimétricos (VCM – volume corpuscular médio, CHCM – concentração de hemoglobina corpuscular média), além da contagem de plaquetas. Todos os agentes alquilantes possuem reações adversas, porém as mostardas nitrogenadas destacam-se por serem as mais utilizadas nos tratamentos como também por sua capacidade em causar vários distúrbios hematológicos. A melfalana, os alquilsulfonatos (bussulfanos), a classe etileneiminas e metilmelaminas (alretamina e tiotepa), os triazenos (dacarbazina e temozolomida), a procarbazina e as nitrosureias (carmustina – BCNU e estreptozocina) apresentam toxicidade hematológica referente à depressão medular com leucopenias e trombocitopenias (FERDINANDI & FERREIRA, 2009).

## 2.10 USO DE METILDOPA E DISCRASIAS SANGUÍNEAS

A metildopa é um agente anti-hipertensivo eficaz que reduz a pressão arterial tanto em decúbito quanto de pé. Nos últimos anos seu uso tem sido limitado devido à alta frequência de efeitos secundários e pela necessidade de doses frequentes serem utilizadas. As reações adversas hematológicas que podem aparecer com o uso de metildopa são depressão na medula óssea, anemia hemolítica, leucopenia, granulocitopenia e trombocitopenia. Os anticorpos geralmente aparecem por volta de seis meses de uso deste medicamento. Observa-se prova de Coombs direto positiva em até 10% dos pacientes que utilizam metildopa em doses de 2 gramas diários. Uma minoria destes pacientes apresenta plaquetopenia, esferocitose e hemólise que podem ser intensas (PÉREZ et al., 2009).

## 2.11 USO DE MEDICAMENTOS ALTERNATIVOS (PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS), SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS, ALIMENTOS E BEBIDAS, E DISCRASIAS SANGUÍNEAS

Relatos de trombocitopenia relacionada à medicina complementar ou alternativa, ao uso de suplementos nutricionais e ingestão de comidas e bebidas são escassos na literatura, provavelmente devido a alguns fatores como relatórios médicos incompletos (que não descrevem de forma clara a possibilidade de trombocitopenia relacionada a estes). Acresce a isso o fato de que o paciente quando abordado a respeito de medicamentos que usa, ele não os relata por inteiro por não achar relevante, já que medicamentos alternativos são vistos como naturais, ou seja, sem efeito adverso algum aos usuários. Cumpre ressaltar que casos

de trombocitopenia como efeito adverso destes são verdadeiramente raros (ROYER et al., 2010).

As plantas medicinais têm sido muito utilizadas, principalmente, por pessoas com doenças crônicas, tais como câncer e síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Estudos internacionais indicam que plantas medicinais são frequentemente utilizadas em associação com os antirretrovirais, e a maioria dos pacientes não informa o uso de tais associações ao seu médico. Devido ao fato das plantas medicinais apresentarem diversas substâncias químicas na sua composição, as mesmas podem interferir em exames laboratoriais. Tal interferência torna-se ainda mais significativa quando se trata de pacientes com HIV/SIDA, já que estes realizam com frequência exames para monitoramento da progressão da doença e para controle dos efeitos adversos inerentes aos antirretrovirais (PASSOS et al., 2009).

As plantas medicinais são aquelas que contêm substâncias que podem ser utilizadas para fim terapêutico. Num estudo realizado por PASSOS et al. (2009) as plantas mais utilizadas pelos entrevistados foram: erva-cidreira (69 entrevistados/ 57,0%), hortelã (41 entrevistados/ 33,9 %), boldo (37 entrevistados/ 30,6%), camomila (31 entrevistados/ 25,6%) e guaco (16 entrevistados/ 13,2%). Foram consideradas como erva-cidreira as seguintes plantas: melissa, capim-limão, cidreira, cana-cidreira e capim-cidreira. Tais plantas medicinais foram utilizadas, predominantemente, na forma de infusão (chá) do farmacógeno ou do pó industrializado. Entre os usuários, 69% não informaram o uso para o seu médico. Ainda segundo o mesmo estudo, sessenta por cento dos pacientes com HIV/SIDA estavam em uso de plantas medicinais em associação com antirretrovirais no momento da entrevista por um período, no máximo, de seis meses. As cumarinas podem potencializar o risco de sangramento em pacientes tratados com antiagregantes plaquetários (como o ácido acetilsalicílico) e apresentar ação quelante de íons de ferro, podendo causar pancitopenia em pacientes debilitados ou em uso de antirretrovirais.

## 2.12 USO DE MEDICAMENTOS QUE PODEM INTERFERIR EM EXAMES LABORATORIAIS

Existem várias classes de medicamentos que interferem em exames laboratoriais, dentre estes suplementos vitamínicos que podem interagir com os constituintes dos reagentes químicos e interferir em alguma etapa da análise (FERREIRA et al., 2009).

No sangue, o captopril pode causar diminuição dos eritrócitos, hematócrito, hemoglobina, leucócitos, neutrófilos e plaquetas. Com o uso do enalapril, pode ser observado um aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS). A levotiroxina sódica provoca redução de neutrófilos no sangue, enquanto o propranolol pode reduzir 2,3-difosfoglicerato nos eritrócitos, redução de neutrófilos e hematócrito no sangue e aumento de hemoglobina A<sub>1C</sub> ou glicosilada no sangue. Os anticoagulantes também provocam interferência relevante em exames hematológicos, visto que podem aumentar os efeitos anticoagulantes, e, conseqüentemente, aumentam o tempo de protrombina e outros testes que avaliam o sistema hemostático. Por outro lado, o uso de aspirina e AINES afetam a função plaquetária provocando uma interferência significativa no resultado de testes de função plaquetária e tempo de sangramento (FERREIRA et al., 2009).

O uso de cloranfenicol causa um tipo reversível de depressão medular dose-dependente que é caracterizado pela vacuolização das células eritroides e pela redução de reticulócitos e leucopenia. Hemoglobinúria paroxística noturna também foi relatada em alguns casos, após o uso de cloranfenicol (PFIZER, s.d.).

De acordo com relatos encontrados na literatura, o uso prolongado de plantas medicinais contendo compostos cumarínicos (camomila e guaco) pode interferir (falso aumento) na determinação do tempo de sangramento, tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada. O sangramento ocasionado, mesmo que reduzido, pode interferir em exames, tais como exame de urina (hemoglobinúria ou hematúria) e pesquisa de sangue oculto nas fezes (falso positivo). O uso de tais plantas deve ser considerado ainda, como causa de interferência em hemogramas (pancitopenia) (PASSOS et al., 2009).

Quando preparações contendo boldo e camomila são ingeridas, pode haver interferência na hemostasia sanguínea, aumentando o risco de sangramento. Casos relatados na literatura sugerem que a ingestão de boldo e camomila, em associação com o anticoagulante oral varfarina, resulta em aumento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina. O provável mecanismo responsável pela interferência dessas plantas na hemostasia primária é a inibição da agregação plaquetária, devido à inibição da geração de tromboxana A<sub>2</sub> pelo alcalóide boldina (no caso do boldo) e/ou pelos componentes

cumarínicos. As alterações na hemostasia secundária podem ser devido à ação antagonista de vitamina K dos compostos cumarínicos, resultando em bloqueio da absorção da vitamina e conseqüente produção anormal dos fatores II, VII, IX e X da cascata de coagulação, e/ou da potencialização dos efeitos anticoagulantes da varfarina por tais compostos, decorrente da inibição da expressão de enzimas do complexo enzimático citocromo P450 (PASSOS et al., 2009).

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso exacerbado de medicamentos propicia uma maior susceptibilidade dos pacientes a reações adversas, podendo aumentar o tempo de internação e o uso de outras classes de medicamentos para tratamento de tais reações. Um tipo de reação induzida por medicamento que aparece frequentemente no quadro clínico de pacientes é a discrasia sanguínea. Conforme citado anteriormente, esta pode ser do tipo neutropenia, agranulocitose, trombocitopenia ou leucopenia.

Sabe-se que fármacos comumente utilizados por boa parte da população brasileira como dipirona, por exemplo, podem causar importantes reações adversas, fato bastante preocupante devido ao seu uso indiscriminado. Outro fármaco que pode causar uma importante discrasia sanguínea é a heparina, amplamente empregada em ambiente hospitalar e responsável pela ocorrência de TIH. Além do mais, discrasias sanguíneas também podem ser causadas por metabólitos de algumas plantas medicinais, que são utilizadas constantemente como associações farmacológicas no tratamento de câncer e SIDA, dentre outras afecções, sem conhecimento médico.

Deve-se ressaltar também que várias classes de medicamentos, além da possibilidade de causarem discrasias sanguíneas, podem interferir em exames laboratoriais e, conseqüentemente, no diagnóstico clínico.

As alterações hematológicas induzidas por medicamentos podem ser evitadas através de medidas como monitoração de medicamentos, consistindo em uma prática da Farmacovigilância que pode ser otimizada através da cooperação mútua de diferentes profissionais da área da saúde, visando sempre o bem estar dos pacientes.

Segundo IVAMA & SOUZA (2010), a monitorização da segurança de medicamentos exercida pelos programas nacionais de Farmacovigilância, somando-se à educação e à capacitação dos profissionais da saúde respeitando a segurança de medicamentos, a troca de informações entre centros nacionais, a coordenação de tais trocas e a conexão de experiências clínicas sobre segurança de medicamentos com pesquisas e políticas de saúde, contribuem para uma melhor compreensão e tratamento de doenças induzidas por medicamentos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVIR, J.M.J.; LIEBERMAN, J.A.; SAFFERMAN, A.Z.; SCHWIMMER, J.L.; SCHAAF, J.A. Clozapine-induced agranulocytosis: incidence and risk factors in the United States. *N. Engl. J. Med.*, v. 329, n. 3, jul. p. 162-167, 1993. Disponível em: <<http://www.scholargoogle.com.br>>. Acesso em: 04 maio 2010.

ANDRÈS, E.; MALOISEL, F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr. Opin. Hematol.*, v. 15, p. 15-21, 2008. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>. Acesso em: 17 abr. 2010.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacovigilância*. [s.d.]. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/posuso/farmacovigilancia>>. Acesso em: 16 nov. 2010.

AREPALLY, G.M.; ORTEL, T.L. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu. Rev. Med.*, v. 61, p. 77-90, 2010. Disponível em: <<http://www.scholargoogle.com.br>>. Acesso em: 14 jun. 2010.

BISSON, M.P. Farmacovigilância. In: BISSON, M.P. *Farmácia clínica e atenção farmacêutica*. São Paulo: Manole, 2007. v. 2, p. 71-75.

BIOSINTETICA. *Interferon alfa-2b*. São Paulo: Laboratório Biosintetica. [s.d.] Bula disponível em: <<http://www.bulas.med.br/bula/5265/interferon+alfa+2b.htm>>. Acesso em: 22 nov. 2010.

BORDIN, J.O. In: ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. *Hematologia fundamentos e prática*. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 329-337.

DIOGO, A.N.M. Dipirona: segurança do uso e monitoramento da qualidade de comprimidos orais. Rio de Janeiro: Editora do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde/ Fundação Oswaldo Cruz, 2003. p. 1- 89.

FDA – Food and Drug Administration. *Centers & offices*. [s.d.]. Disponível em: <<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/default.htm>>. Acesso em: 16 nov. 2010.

FERDINANDI, D.M.; FERREIRA, A.A. Agentes alquilantes: reações adversas e complicações hematológicas. *AC & T Científica*. v. 1, n. 1, p. 1-12, 2009. Disponível em: <<http://www.scholargoogle.com.br>>. Acesso em: 12 nov. 2010.

FERREIRA, B.C.; SANTOS, K.L.; RUDOLPH, S.C.; ALCANFOR, J.D.X.; CUNHA, L.C. Estudo dos medicamentos utilizados pelos pacientes atendidos em laboratório de análises clínicas e suas interferências em testes laboratoriais: uma revisão da literatura. *Rev. Eletr. Farm.*, v. 6, n. 1, p. 33-43, 2009. Disponível em: <<http://www.revistas.ufg.br/index.php/REF/article/view/5859/4559>>. Acesso em: 24 fev. 2010.

GERBINO-ROSEN, G.; ROOFER, D.; TOMPKINS, D.A.; FERYO, D.; NUSSER, L.; KRANZLER, H.; NAPOLITANO, B.; FREDERICKSON, A.; HENDERSON, I.; RHINEWINE, J.; KUMRA, S. Hematological adverse events in clozapine-treated children and adolescents. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, v. 44, n. 10, p. 1024-1031, 2005. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>. Acesso em: 17 abr. 2010.

GERSON, S.L.; KAPLAN, S.L.; BRUSS, J.B.; LE, V.; ARELLANO, F.M.; HAFKIN, B.; KUTER, D.J. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob. Agents Chemother.* v. 46, n. 8, ago., p. 2723-2726, 2002. Disponível em: <<http://www.scholargoogle.com.br>>. Acesso em: 04 maio 2010.

GHAZNAVI, S.; NAKIC, M.; RAO, P.; HU, J.; BREWER, J.A.; HANNESTAD, J.; BHAGWAGAR, Z. Rechallenging with clozapine following neutropenia treatment options for refractory schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, v. 165, n. 7, p. 813-818, 2008. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>. Acesso em: 17 abr. 2010.

HAMERSCHLAK, N.; CAVALCANTI, A.B. Neutropenia, agranulocytosis and dipyrrone. *São Paulo Med. J.* v. 123, n. 5, p. 247-249, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 16 abr. 2010.

HAMERSCHLAK, N.; MALUF, E.; CAVALCANTI, A.B.; AVEZUM Jr., A.; ELUF-NETO, J.; FALCÃO, R.P.; GYONGYVÉR, I.; LORAND-METZE, H.; GOLDENBERG, D.; SANTANA, C.L.; RODRIGUES, D.O.W.; PASSOS, L.N.M.; COELHO, E.O.M.; PINTÃO, M.C.T.; SOUZA, M.H.; BORBOLLA, J.R.; PASQUINI, R. Incidence and risks factors for agranulocytosis in Latin American countries – the Latin study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, v. 64, n. 9, p. 921-929, 2008. Disponível em: <<http://periodicos.capes.gov.br>>. Acesso em: 16 abr. 2010.

HEDENMALM, K.; SPIGSET, O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, v. 58, jun. p. 265-274, 2002. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>. Acesso em: 17 abr. 2010.

HU, Z.-W.; LIN, R.Z. As drogas e o sangue. In: PAGE, C.P.; CURTIS, M.J.; SUTTER, M.C.; WALKER, M.J.A.; HOFFMAN, B.B. *Farmacologia integrada*. São Paulo: Manole, 1999. p. 197-214.

IVAMA, A.M.; SOUZA, N.R. A importância da Farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos. *Rev. Racine*. v. 86, [s.n.], maio-jun, [s.pág.], 2010. Disponível em: <<http://www.google.com.br>>. Acesso em: 24 ago. 2010.

LEE, Y.-H.; LEE, H.-B.; KIM, J.-Y.; LIM, Y.-J.; SHIN, S.-A.; HAN, T.-H. Antibiotic-induced severe neutropenia with multidrug-dependent antineutrophil antibodies developed in a child with *Streptococcus pneumoniae* infection. *J. Korean Med. Sci.*, v. 24, p. 975-978, 2009. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>. Acesso em: 16 abr. 2010.

LEITE, J.E.R. Doenças iatrogênicas em Hematologia. *Pesq. Med.* [s.v.], [s.n.], p. 11-27, 1965. Disponível em: <<http://www.scholargoogle.com.br>>. Acesso em: 16 set. 2010.

LONGHI, F.; LAKS, D.; KALIL, N.G.N. Trombocitopenia induzida por heparina. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* v. 23, n. 2, maio-ago, p. 93-99, 2001. Disponível em: <<http://www.scholargoogle.com.br>>. Acesso em: 10 ago. 2010.



LOURENÇO, D.M. In: ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. *Hematologia fundamentos e prática*. São Paulo: Atheneu, 2004 a. p. 760-762.

LOURENÇO, D.M. In: ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. *Hematologia fundamentos e prática*. São Paulo: Atheneu, 2004 b. p. 764-770.

LUCCHETTI, G.; GRANERO, A.L.; ALMEIDA, L.G.C.; BATTISTELLA, V.M. Pancitopenia associada ao uso de dipirona: relato de caso. *Rev. Bras. Clin. Med.* v. 8, [s.n.], p. 72-76, 2010. Disponível em: <<http://www.scholargoogle.com.br>>. Acesso em: 14 jun. 2010.

MORENO, R.A.; MORENO, D.H.; SOARES, M.B.M.; RATZE, R. Anticonvulsivantes e antipsicóticos no tratamento do transtorno bipolar. *Rev. Bras. Psiquiatr.* v. 26, supl. 3, out, p. 37-43, 2004. Disponível em: <<http://scholargoogle.com.br>>. Acesso em: 14 jun. 2010.

OLIVEIRA, R.A.G. O leucograma na clínica. In: OLIVEIRA, R.A.G. *Hemograma: como fazer e interpretar*. São Paulo: Editora Livraria Médica Paulista, 2007. v. 22, p. 312-345.

PASSOS, A.M.; ALEXANDRE, R.F.; SANDER, R.; JACQUES, A.; CARLOTO, M.S.; SIMÕES, C.M.O.; SPADA, C. Potenciais interferências nos resultados de exames laboratoriais causadas pelo uso de plantas medicinais por pacientes HIV + e/ou com AIDS. *Lat. Am. J. Pharm.*, v. 28, n. 1, p. 196-202, 2009. Disponível em: <<http://www.scholargoogle.com.br>>. Acesso em: 11 ago. 2010.

PÉREZ, R.P.; PELÁEZ, R.P.; BASULTO, M.P. Anemia hemolítica secundária a metildopa. *Rev. Arch. Med. Camagüey*, v. 13, n. 6, nov.-dec., p. 1-7, 2009. Disponível em: <<http://www.google.com.br>>. Acesso em: 17 nov. 2010.

PFIZER. *Quemacetina cloranfenicol*. Guarulhos: Laboratórios Pfizer, [s.d.]. Bula Disponível em: <<http://www.neurolab.com.br/bulasdocs/BM%5B26044-1-0%5D.PDF>> e <[www.google.com.br](http://www.google.com.br)> Acesso em: 1 mar. 2010.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; MOORE, P.K. Hemostasia e trombose. In: RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; MOORE, P.K. *Farmacologia*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. v. 5, p. 359-376.

ROQUE, V.M.N.; FORONES, N.M. Avaliação da qualidade de vida e toxicidades em pacientes com câncer colorretal tratados com quimioterapia adjuvante baseada em fluoropirimidinas. *Arq. Gastroenterol.*, v. 43, n. 2, p. 94-101, 2006. Disponível em: <<http://www.scholargoogle.com.br>>. Acesso em: 12 nov. 2010.

ROYER, D.J.; GEORGE, J.N.; TERRELL, D.R. Thrombocytopenia as an adverse effect of complementary and alternative medicines, herbal remedies, nutritional supplements, foods, and beverages. *Eur. J. Haematol. Online*, v. 84, n. 5, maio, p. 421-429, 2010. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>. Acesso em: 16 abr. 2010.

SCHERING. Betaferon. São Paulo: Laboratório Schering, [s.d.]. Bula disponível em: <<http://www.bulas.med.br/?C=A&V=66506F737449443D35343330266163743D7072696E74>>. Acesso em: 22 nov. 2010.

SHANKAR, B.R. Quetiapine-induced leucopenia and thrombocitopenia. *Psychosomatic*, v. 48, n. 6, nov.-dec., p. 530-531, 2007. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>. Acesso em: 17 abr. 2010.

SORIANO, A.; ORTEGA, M.; GARCÍA, S.; PEÑARROJA, G.; BOVÉ, A.; MARCOS, M.; MARTÍNEZ, J.C.; MARTÍNEZ, J.A.; MENSA, J. Comparative study of the effects of pyridoxine, rifampin, and renal function on hematological adverse events induced by linezolid. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 51, n. 7, jul. p. 2559-2563, 2007. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>. Acesso em: 17 abr. 2010.

SOUZA, M.H.L.; ELIAS, D.O. A CEC no terceiro milênio. *Perf. Line Bol.*, v. 7, n. 4, jul.-ago., p. 1-6, 2009. Disponível em: <<http://www,google.com.br>>. Acesso em: 24 fev. 2010.

STÜBNER, S.; GROHMANN, R.; ENGEL, R.; BANDELOW, B.; LUDWIG, W.-D.; WAGNER, G.; MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B.; MÖLLER, H.-J.; HIPPIUS, H.; RÜTHER, E. Blood dyscrasias induced by psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry*. v. 37, sup. 1, p. S70-S78, 2004. Disponível em: <<http://www.scholargoogle.com.br>>. Acesso em: 14 set. 2010.

UMBRICHT, D.; KANE, J.M. Medical complications of new antipsychotic drugs. *Schizophr. Bull.*, v. 22, n. 3, p. 475-483, 1996. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>. Acesso em: 17 abr. 2010.

VALE, N. Desmistificando o uso da dipirona. In: CAVALCANTI, I.L.; CANTINHO, F.A.F.; ASSAD, A. *Medicina perioperatória*. Rio de Janeiro: Editora da Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2006. p. 1107-1124.

VAN DE GRAAFF, K.M. Sistema circulatório. In: VAN DE GRAAFF, K.M. *Anatomia humana*. São Paulo: Manole, 2003. v. 6, p. 537-601.

WIKIPEDIA. *Adverse drug reaction*. [s.d.]. Disponível em: <[http://en.wikipedia.org/wiki/Adverse\\_drug\\_reaction](http://en.wikipedia.org/wiki/Adverse_drug_reaction)>. Acesso em: 16 nov. 2010.

YOUNG, C.R.; BOWERS Jr, M.B.; MAZURE, C.M. Management of the adverse effects of clozapine. *Schizophr. Bull.*, v. 24, n. 3, p. 381-390, 1998. Disponível em: <<http://www.scholargoogle.com.br>>. Acesso em: 14 set. 2010.