

CENTRO UNIVERSITÁRIO DOUTOR LEÃO SAMPAIO
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA CLÍNICA

MAIANE LAIZA GOMES

**ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS ASSOCIADAS AO USO DE MEDICAMENTOS:
UMA REVISÃO BIBLIOGRAFICA**

JUAZEIRO DO NORTE – CE

2020

MAIANE LAIZA GOMES

**ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS ASSOCIADAS AO USO DE MEDICAMENTOS:
UMA REVISÃO BIBLIOGRAFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Pós-Graduação em Hematologia Clínica do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, como requisito para obtenção do título de especialista em Hematologia Clínica.

Orientadora: Prof^a. Esp. Fabrina de Moura Alves Correia

JUAZEIRO DO NORTE - CE
2020

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS (Ácido Acetilsalicílico)

AINE's (Anti-Inflamatório Não Esteroide)

HIV (Vírus da Imunodeficiência Humano)

IAAAS (Internacional Agranulocytosis and Anemia Aplástica Study)

NIM (Neutropenia Induzida por Medicamentos)

OMS (Organização Mundial de Saúde)

PF4 (Fator Plaquetário 4)

RAM (Reação Adversa a Medicamentos)

SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)

TID (Trombocitopenia Induzida por Drogas)

TIH (Trombocitopenia Induzida por Heparina)

VHS (Velocidade de Hemossedimentação)

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS ASSOCIADAS AO USO DE MEDICAMENTOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRAFICA

Maiane Laiza Gomes¹

Fabrina de Moura Alves Correia²

RESUMO

Diversas reações adversas provocadas por fármacos está relacionada as alterações das células sanguíneas. Além disso, alterações significativas em exames laboratoriais também estão associadas ao uso de medicamentos, acarretando em interferências no diagnóstico clínico. Distintas classes de fármacos como anticoagulantes orais, antibióticos, analgésicos, antipsicóticos, quimioterápicos e até mesmo medicamentos alternativos podem induzir discrasias sanguíneas. O presente trabalho teve como objetivo realizar uma pesquisa bibliográfica com a finalidade de identificar as possíveis alterações hematológicas induzidas por medicamentos, assim como as determinadas classes de medicamentos que estão relacionadas ao seu uso. Os artigos foram selecionados através de pesquisa efetuada em bases de dados: LILACS, MEDLINE, SCIELO e monografias publicadas, desde 2008 até 2018. No total foram encontrados 100 artigos, após estudos, dos quais 29 foram escolhidos pois estavam dentro dos critérios de inclusão. O estudo dos trabalhos analisados demonstrou que apesar de raras diversas classes de medicamentos causam discrasias sanguíneas e estes podem interferir em exames laboratoriais.

Palavras-chave: Discrasias sanguíneas, Reações adversas hematológicas e Interferências laboratoriais.

HEMATOLOGICAL CHANGES ASSOCIATED WITH THE USE OF MEDICINES: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

ABSTRACT

Several adverse reactions caused by drugs are related to changes in blood cells. In addition, significant changes in laboratory tests are also associated with the use of medications, resulting in interferences in the clinical diagnosis. Different classes of drugs such as oral anticoagulants, antibiotics, analgesics, antipsychotics, chemotherapy and even alternative medications can induce blood dyscrasias. The present study aimed to carry out a bibliographic search in order to identify possible hematological changes induced by drugs, as well as certain classes of drugs that are related to their use. The articles were selected through research carried out in databases: LILACS, MEDLINE, SCIELO and published monographs, from 2008 to 2018. In total, 100 articles were found, after studies, of which 30 were chosen because they were within the inclusion criteria. The study of the studies analyzed showed that, despite the fact that rare several classes of drugs cause blood dyscrasias and these can interfere in laboratory tests.

Keywords: Blood dyscrasias, Hematological adverse reactions and Laboratory interferences.

1 – Discente, Pós-graduando em hematologia clínica, Centro Universitário Doutor Leão Sampaio
maianelaiza@yahoo.com

2 – Discente do Mestrado em Ensino em Saúde do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio
fabrina@leaosampaio.edu.br

1 – Discente, Pós-graduando em hematologia clínica, Centro Universitário Doutor Leão Sampaio
maianelaiza@yahoo.com

2 – Discente do Mestrado em Ensino em Saúde do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio
fabrina@leaosampaio.edu.br

1 INTRODUÇÃO

Atualmente é muito elevado o número de medicamentos disponíveis no mercado, a humanidade vem utilizando progressivamente tais substâncias com a finalidade de aliviar, prevenir e tratar patologias. (SILVA et al., 2017).

Um problema de grande relevância na saúde pública são as reações adversas a medicamentos (RAMs), sendo responsável por um número significativo de mortes e internações hospitalares. (FERREIRA et al., 2013).

Dessa forma os profissionais de saúde devem estar sempre em alerta ao uso de medicações, e o que eles podem interferir em exames laboratoriais, sendo fundamental que as informações sejam passadas aos pacientes antes de serem realizadas análises, no entanto essa conduta ainda é ineficaz. (OLIVEIRA, 2017).

Os exames laboratoriais assumem um papel relevante no diagnóstico clínico de doenças, no qual o uso de medicamentos apresenta uma relação importante na rotina laboratorial, pois interferem nos ensaios e podem influenciar no diagnóstico (BEZERRA & MALTA, 2016).

Dentre as diversas reações adversas provocadas por fármacos o enfoque principal está relacionado as alterações das células sanguíneas. Este tipo de reação poderá alterar ou impedir diversas funções que são de suma importância para o organismo, como nos processos de defesas, transporte de oxigênio ou integridade vascular. (FERREIRA et al., 2009).

Apesar de ser um tema bastante amplo, ainda apresenta resultados inconstantes e necessita de revisões sistemáticas que possam ajudar no melhor conhecimento e compreensão das RAMs. Por isso, há a necessidade de conhecer tais alterações sanguíneas que são induzidas por medicamentos, para que não ocorra o comprometimento do resultado é consequentemente a interpretação incorreta (FERREIRA et al., 2013).

Realizar uma revisão bibliográfica sobre os principais fármacos que podem alterar exames hematológicos e causar discrasias sanguíneas, assim como os mecanismos que estão envolvidos com o objetivo de promover um conhecimento maior diante do tema.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram realizados levantamentos bibliográficos através de bases de dados: LILACS (Literatura Latinoamericana em Ciências da Saúde), MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), SCIELO (Scientific Electronic Library Online), e monografias publicadas. Foram realizadas pesquisas tendo como palavras-chave: Discrasias sanguíneas, Reações

adversas hematológicas e Interferências laboratoriais. Foram considerados aqueles artigos com acesso disponível, cujo contexto era diretamente relacionado ao tema deste trabalho, tendo sido referenciado artigos desde 2008 até 2018. Estudos realizados unicamente com animais foram excluídos. Foram resgatados aproximadamente 100 artigos publicados, dos quais 29 foram empregados na elaboração desta revisão.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS CAUSADAS POR MEDICAMENTOS

Uma resposta nociva e não intencional ao uso de medicamentos em doses frequentes utilizadas por seres humanos para diagnóstico, profilaxia ou tratamento de doenças são definidas como reações adversas a medicamentos (RAMs) (LIBER, 2012).

A identificação de reações adversas estão diretamente ligadas aos profissionais de saúde por sempre estarem acompanhando o tratamento e prescrevendo tais medicamentos, em que sua notificação pode ocorrer de forma voluntária ou busca ativa de casos. Essas duas ações entendem a farmacovigilância, definida segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) como a ciência e as práticas referentes à avaliação, compreensão e detecção dos efeitos adversos e/ou problemas relacionados aos medicamentos (GHIRLINZONI et al., 2012).

As interferências hematológicas causadas por medicamentos são de suma importância, mesmo sendo pouco comuns, podendo ocasionar alterações hematológicas graves, como trombocitopenias, principalmente a induzida por heparina, aplasia de medula óssea, agranulocitose, entre outras (BEZERRA & MALTA, 2016).

As alterações hematológicas induzidas por medicamentos são ocasionadas pela interação entre o fármaco e as células sanguíneas, incluindo receptores específicos para o mesmo. O mecanismo mais frequente para discrasias sanguíneas induzidas por drogas é a supressão de medula. As principais drogas destacadas incluem anticonvulsivantes, antibacterianos, antimaláricos, antirreumáticos, anti-histamínicos, cardiotrópicos, antitireoidianos, diuréticos, citostáticos, sulfonilureias e psicotrópicos. A incidência de anemia aplástica e agranulocitose induzidas por drogas são de apenas poucos casos por milhão de habitantes por ano sendo extremamente raras (FARIAS, 2015).

A neutropenia induzida por medicamentos é considerada um distúrbio raro, esporádico e transitório. Pacientes com esse tipo de complicação desenvolvem altas taxas de complicações infecciosas e apresentam uma taxa de aproximadamente 10% de mortalidade. Os medicamentos

mais comuns relacionados com NIM (Neutropenias induzidas por medicamentos) são Anticonvulsivantes, antitireoidianos e antibióticos tal como as penicilinas, sulfonamidas, cloranfenicol e cefalosporinas, ainda que a patogênese da NIM ainda não esteja esclarecida. (FARIAS 2015, LEE et al., 2009).

As neutropenias causadas por drogas estão relacionadas a: (1) efeitos tóxicos dose independente (interferem na síntese de proteínas que são vitais para célula ou na replicação celular) incluindo análogos das purinas ou pirimidinas; derivados da vinca, antimetabólitos como antifolatos, antraciclinas e colchicina dentre outros; (2) toxicidade não relacionada a dose, o qual leva o aumento da destruição dos neutrófilos por através do mecanismo imune incluindo sulfonamida, fenotiazida, aminopirina, anticonvulsivantes, tranquilizantes, antitireoidianos e alguns antimicrobianos (FERREIRA et al., 2013)

Trombocitopenias podem ser causadas por meio de diuréticos tiazídicos, geralmente moderada em que sua recuperação de forma rápida ocorre após a suspensão da droga podendo voltar a aparecer logo após a sua reintrodução. Em alguns dos casos o mecanismo pode ser através da inibição da trombopoese, porém na maioria dos pacientes encontra-se TID mediada por anticorpo. A quinidina pode ocasionar trombocitopenia grave, de origem imunológica com frequência menor quando comparada a heparina. Ocorre uma redução do número de plaquetas dentro de duas semanas de tratamento de forma intensa e com manifestações hemorrágicas dentro de oito semanas, em média. A trombocitopenia em geral é intensa, abaixo de 30.000/ μ L podendo ocorrer diversas manifestações como anemia hemolítica autoimune, leucopenia e síndrome similar ao lúpus (FERREIRA, 2010).

Agranulocitose é uma doença séria e rara apresentando letalidade de aproximadamente 10%. A incidência de agranulocitose induzida por fármacos idiossincráticos ao longo dos últimos 20 anos permaneceu estável, ainda que houve o surgimento de novos fármacos causadores: antitireoidianos, sulfassalazina, neurolépticos (clozapina), antiepilépticos (carbamazepina), antibióticos (β -lactâmicos e cotrimoxazole), agentes antiplaquetários (ticlopidina), agentes antiinflamatórios não esteroidais e dipirona (ANDRÈS, 2008).

Segundo o Internacional Agranulocytosis and Anemia Aplástica Study (IAAAS) a maior parte dos casos de agranulocitose ocorreu após o uso de fármacos como anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE's), dipirona, sulfonamidas, tireostáticos, entre outros (HAMERSCHLAK et al., 2008).

3.2 USO DE MEDICAMENTOS X INTERFERÊNCIAS NOS EXAMES LABORATORIAIS

Existem diversas classes de medicamentos que intervêm em exames laboratoriais, dentre estas, suplementos vitamínicos que podem interferir em alguma etapa da análise, interagindo com constituintes dos reagentes químicos (FERREIRA et al., 2013).

Uma interferência relevante em exames hematológicos que podem aumentar os efeitos anticoagulantes são os próprios anticoagulantes, aumentam o tempo de protrombina e outros exames que avaliam o sistema hemostático. De outra forma, o uso de AINES e aspirinas acometem a função plaquetária ocasionando uma interferência significativa no resultado de testes de função plaquetária e tempo de sangramento (BEZERRA & MALTA, 2016).

Conforme relatos encontrados na literatura, o uso prolongado de plantas medicinais que contém na sua composição efeitos cumarínicos (camomila e guaco) podem apresentar um falso aumento nos resultados do tempo de tromboplastina parcial ativada, tempo de protrombina e tempo de sangramento. O sangramento ocasionado, mesmo que seja mínimo, pode interferir em exames por exemplo exame de urina (hemoglobínúria ou hematúria) e pesquisa de sangue oculto nas fezes (falso positivo). O uso de tais plantas ainda devem ser considerado, como causa de interferência em hemogramas (pancitopenia) (PASSOS et al., 2009; FERREIRA et al., 2013).

O uso do captopril pode ocasionar a diminuição dos eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, leucócitos, neutrófilos e plaquetas. O enalapril também pode causar aumento do VHS (velocidade de hemossedimentação). O propranolol pode reduzir 2,3-difosfoglicerato nos eritrócitos, diminuição dos neutrófilos e hematócrito e aumento de hemoglobina A1C ou glicosilada no sangue, enquanto a levotiroxina sódica provoca redução de neutrófilos no sangue (FERREIRA, 2010).

3.3 ANTIBIÓTICOS E ANTIVIRAIS X DISCRASIAS SANGUÍNEAS

Segundo Consuelo Huerta e colegas do centro Espanhol de Investigação Farmacoepidemiológico em Almirante, embora raras, as discrasias sanguíneas podem ser fatais. Diversos medicamentos, incluindo antibióticos, estão relacionados a estas discrasias. Entretanto, a associação entre antibióticos e discrasias sanguíneas é particularmente forte especialmente em pacientes que são tratados com diversas classes de antibióticos (FARIAS, 2015).

Uma das classes que mais ocasionam discrasias sanguíneas são os antibióticos, principalmente aquelas contendo o anel beta-lactâmico como ampicilina, meticilina, penicilina e uma série de Cefalosporina (ARTHUS, 2017).

3.3.1 principais antibióticos

- Quemicetina (cloranfenicol) pode causar diversas reações adversas, tal como depressão de medula óssea e discrasias sanguíneas graves e fatais, como (anemia aplástica, anemia hipoplástica), além de causar trombocitopenia, granulocitopenia, pancitopenia, redução de reticulócitos, leucopenia, entre outros (FREIRAS & SILVA, 2016).

Desta forma pacientes com anemias, sangramentos, doenças hepáticas ou renais devem evitar o uso de cloranfenicol, assim como o uso concomitante de fármacos depressores da medula óssea, como hidantoína, fenobarbital, alfentanil, antidiabéticos orais, eritromicina e lincomicinas com radioterapia devem ser evitados. Pacientes com deficiência de glicose 6 – fosfato desidrogenase (G-6-PD) podem ter crises hemolíticas com o uso de Quemicetina (FERREIRA, 2010).

- Linezolida é um antimicrobiano com excelente eficácia contra gram- positivos, como *Staphylococcus aureus*. Os principais efeitos adversos mais relevantes são os distúrbios hematológicos, especialmente anemia e trombocitopenia. A piridoxina não previne os efeitos adversos hematológicos associado a linezolida e a coadministração de rifampicina pode estar relacionada a um menor risco de trombocitopenia (LOPES, 2016).

- Classes de antibióticos que contem sulfa podem causar trombocitopenia. Em seu estágio mais grave ocorre redução da contagem de plaquetas com manifestações hemorrágicas. De outro modo, existe outra maneira de instalação mais lenta e gradual, quando associada ao uso de trimetoprim-sulfametoxazol, especialmente em paciente com infecção pelo HIV, ou transplantados em uso de azatioprina (FERREIRA et al. 2013).

- Os *antivirais* podem estar associados as alterações hematológicas graves, como exemplo a trombocitopenia causada por interferon- α -2 a peguilhado, em portadores de tratamento para hepatite C, em casos mais raros podem ser relatadas a trombocitopenia severa como a auto imune e a púrpura trombocitopênica trombótica (LI et al., 2010).

A literatura descreve também uma associação entre o uso de *antirretrovirais* (abacavir, nevirapina, efavirenz) e a *síndrome DRESS* (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ou reações a medicamentos, hematologicamente ela é caracterizada por eosinófilia e linfocitose com atipias, manifestando-se em forma de erupções cutâneas, com provável envolvimento sistêmico causando hepatites, cardite, nefrite e serosite (ZHANG et al. 2011).

3.4 DIPIRONA X DISCRASIAS SANGUÍNEAS

A dipirona (metamizol) é um derivado pirazolônico (antipirina), foi introduzida no Brasil em 1922 pela Novartis, com o nome comercial de Novalgina, e sua comercialização tornou-se mundialmente crescente até a década de 70. Há indícios que quando administrada por via intravenosa, causa efeito antitérmico mais intenso que o paracetamol (LUCCHETTI et al., 2010).

Resultados apresentados por meio de publicações científicas mostram que 31,8% do mercado utilizam a dipirona como o principal analgésico, seguido de paracetamol (29,7%) e ácido acetilsalicílico (AAS) (27,1%). Além de seu efeito anti-inflamatório, possui efeitos analgésico, antipirético e antiespasmódico (MIOTI, 2017, ARTHUS, 2017).

3.4.1 reações adversas

Um dos principais distúrbios hematológicos causados pelo dipirona é a agranulocitose, sendo determinada por uma relevante diminuição na taxa de granulócitos presentes no sangue. A agranulocitose é uma doença rara, porém grave, apresentando mortalidade de 9 a 10%. Na clínica manifesta-se como ulcerações no trato gastrointestinal, na garganta e em outras mucosas, que se acompanham por infecções graves. Uma situação clínica de alto déficit imunológico, com grande porcentagem de letalidade (7 a 25%), estabelecendo a suspensão do tratamento e atendimento médico de urgência com pontes antibióticos (PIRES & OLIVEIRA, 2015).

Uma das causas de pancitopenia em pacientes internados pode ser por meio da administração de dipirona por via intravenosa. Casos relatados de pancitopenia são mais raros que os de agranulocitose, porém este tipo de mecanismo ainda não está bem esclarecido. Dessa forma é fundamental dar atenção aos casos de distúrbios hematológicos induzidos por fármacos. Ainda que não tão constantes na prática clínica, a retirada imediata pode levar a reversão de quadros graves (FARIAS, 2015).

Na literatura ainda mostra uma associação de anemia aplástica e dipirona, entretanto nenhum aumento do risco de anemia aplástica foi encontrado em estudos caso-controle (FERREIRA, 2010).

Segundo estudos, a dipirona ocupa o 4º lugar na etiologia da agranulocitose, após a ticlopidina, clozapina e metamozol, tornando-se preocupante, visto que o fármaco é utilizado sem restrições em nosso país (LUCCHETTI et al., 2010).

3.5 ANTIPSICOTICOS E ANTICONVULSIONANTES X DISCRASIAS SANGUINEAS

Diversas classes de agentes psicotrópicos tem sido relatadas por causar uma variedade de discrasias sanguíneas, interferindo em hematopoese na medula óssea, a formação de anticorpos contra precursores hematopoiéticos ou estão envolvidos na destruição de células periféricas (FERREIRA et al., 2013).

3.5.1 reações adversas

Embora a neutropenia/agranulocitose seja uma das causas mais comuns dos medicamentos encontrados em psiquiatria, estes estão associadas a uma variedade de efeitos adversos na maior parte dos pacientes que utilizam. Estas drogas podem causar trombocitopenia, mesmo que a leucopenia com neutropenia seja o efeito mais frequente. Dentre as drogas principais estão os antipsicóticos, incluindo a clozapina, as fenotiazinas e antiepilépticos. Fármacos conhecidos por causar neutropenias não devem ser utilizados simultaneamente com outros medicamentos conhecidos por causar esse mesmo problema (FARIAS, 2015).

3.5.2 principal fármaco

- Clozapina foi o primeiro antipsicótico atípico implantado nos Estados Unidos em 1990, em comparação a outros antipsicóticos sua eficácia é superior. Esse fármaco pode induzir a uma rara, mas potencialmente discrasia sanguínea conhecida como agranulocitose em cerca de 1,3% dos pacientes durante o primeiro ano de uso terapêutico com esse fármaco. A clozapina em combinação com outras drogas com potencial para causar agranulocitose (agentes de carbamazepina e anti-cancerígenos) se torna contra-indicada, devido a probabilidade de uma interação sinérgica farmacodinâmica (DEMLER & TRIGOBOFF, 2011).

3.5.3 anticonvulsionantes

- Ácido valpróico capaz de ocasionar depressão da atividade da medula óssea, resultando em aplasia de medula ou síndrome mielodisplásica, havendo citopenia periférica, podendo afetar uma ou mais linhagens celulares. Dessa forma é possível observar plaquetopenia, neutropenia, macrocitose. A plaquetopenia consiste na alteração mais frequente,

com incidência que varia entre 5% e 60% na população que utiliza este medicamento (ARTHUS, 2017).

O uso do fármaco está relacionado com a redução dos níveis plasmáticos de folato e vitamina B12, embora a associação entre os níveis com a terapia com ácido valpróico ainda não está bem estabelecida. O uso do ácido valpróico também está associado a doença de von Willebrand tipo I, redução dos níveis de fatores de coagulação dependentes de vitamina K, hipofibrinogenemia e redução da atividade de fator XIII. De maneira semelhante, a carbamazepina também pode estar associada ao aumento do risco de desenvolver anemia aplástica (FERREIRA et al., 2013).

- Fenitoína é o causador dos principais quadros de granulocitopenia, anemia megaloblástica com deficiência de folato e aplasia de células vermelhas, todavia sua relação com anemia aplástica não é constante. Deve-se ter atenção a probabilidade desse fármaco induzir a anemia aplástica em idosos, com sintomas de infecção por uso em tempo prolongado, devido a associação da deficiência do ácido fólico com a anemia aplástica (VARGAS, 2013).

3.6 HEPARINA X DISCRASIAS SANGUÍNEAS

A heparina é a substância anticoagulante mais empregada em pacientes hospitalizados. Um dos principais efeitos adversos causado pelo uso da heparina é a trombocitopenia induzida por essa droga anticoagulante (AREPALLY & ORTEL, 2010).

A trombocitopenia induzida por heparina (TIH) é uma reação imunológica mediada por anticorpos contra o fator plaquetário 4 (PF4), no qual seu desenvolvimento seja induzido por meio da administração de heparina exógena. Essa reação imunológica pode ser grave, ocasionando na formação de trombos arteriais ou venosos. A TIH é mais frequente em pacientes que são tratados pela heparina bruta, não fracionada, de baixo peso molecular. O uso contínuo de heparina de baixo peso molecular na profilaxia e prevenção das trombozes vem colaborando para redução na incidência de TIH. (AREPALLY & ORTEL, 2010, SANTOS & BEZERRA, 2018).

3.7 QUIMIOTERÁPICOS X DISCRASIAS SANGUÍNEAS

Diversos quimioterápicos exercem a função de toxicidade sobre a formação do tecido hematopoético, desta forma são chamados de mielossupressores ou mielotóxicos, e esta toxicidade constitui o efeito mais importante relacionado ao uso destes fármacos. Sua principal

consequência é a incapacidade da medula óssea de repor os elementos figurados do sangue circulante, ocorrendo assim a leucopenia, trombocitopenia e a anemia (ÁVILA et al., 2013).

Alterações hematológicas estão entre os efeitos mais frequentes que são observados na quimioterapia com 5-fluorouracil (5-FU) e ácido folínico (AF). A maior parte das drogas quimioterápicas induz a depressão da medula óssea em graus variáveis, conforme o agente e a dose utilizada. Devido a este efeito, os pacientes devem estar em constante monitoramento para estabelecer a duração da mielodepressão e o tempo de recuperação (ARTHUS, 2017, FERDINANDI & FERREIRA, 2009).

Alguns fatores também interferem na depressão da medula óssea como estado nutricional, idade, número de aplicações prévias de quimioterapia, entre outros. As células pluripotentes da medula são de renovação rápida, o que tornam mais susceptíveis a ação dos agentes, sendo capaz de ocorrer, granulocitopenia, leucopenia, trombocitopenia e anemia (FERREIRA et al., 2010).

A primeira alteração importante a ser observada com o uso de quimioterápicos é a neutropenia, devido a curta meia vida dos neutrófilos que é de 6h a 10h ao invés de 4 a 6 dias. A trombocitopenia é a alteração seguinte, visto que as plaquetas apresentam meia vida abaixo de 7 dias e o normal é de aproximadamente 7 a 10 dias e a última alteração evidente é a anemia devido aos eritrócitos serem destruídos antes de 120 dias (FARIAS, 2015).

A anemia favorece para que ocorra mortalidade dos pacientes e aproximadamente 50% destes, que possuem câncer desenvolvem anemia. Esta pode ser causada pela mielossupressão, que diminui a eritropoiese na medula óssea (FERDINANDI & FERREIRA, 2009).

3.8 MEDICAMENTOS ALTERNATIVOS (PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS) X DISCRASIAS SANGUÍNEAS

Plantas medicinais podem provocar reações adversas pelos seus próprios constituintes, devido interações com outros medicamentos ou alimentos, ou podem estar relacionados com características do paciente (sexo, idade, características genéticas, condições fisiológicas, entre outros). A toxicidade de medicamentos preparados com plantas pode parecer comum, quando comparada com tratamentos convencionais, todavia constitui um sério problema de saúde pública (BALBINO & DIAS, 2010).

Estudos internacionais apontam que plantas medicinais são constantemente utilizadas em associação com os antirretrovirais e são usadas principalmente por pessoas com doenças crônicas, tais como câncer e síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Devido as plantas

medicinais apresentarem várias substâncias químicas em sua composição, as mesmas podem interferir em exames laboratoriais. Desse modo torna-se ainda mais significativo quando se trata de pacientes com HIV/SIDA, já que tais realizam com frequência exames para monitoramento do desenvolvimento da doença e para controlar efeitos adversos inerentes aos antirretrovirais (FERREIRA, 2010).

Na literatura ainda é escasso relatos de trombocitopenia relacionada à medicina complementar ou alternativa, ao uso de suplementos nutricionais e ingestão de bebidas e comidas, provavelmente devido a alguns fatores como relatos médicos incompletos (que não retratam de forma mais clara a probabilidade de causar trombocitopenias relacionadas a estes). Acrescentando a isso o fato de que o paciente quando questionado a respeito de fármacos que usa, ele não os descreve por não achar relevante, já que medicamentos alternativos são conceituados como naturais, ou seja, sem causar efeito adverso aos usuários. Vale ressaltar que casos de trombocitopenia como efeito adverso são realmente raros (ROYER et al., 2010).

6 CONCLUSÃO

O uso exagerado de tais medicamentos permite uma maior susceptibilidade dos pacientes a reações adversas, fazendo com que aumente o tempo de internação e o uso de diversas classes de medicamentos para tratamento dessas reações. Um das principais reações induzidas por medicamentos que aparece constantemente no quadro clínico de pacientes é a discrasia sanguínea. Embora raras, a neutropenia, trombocitopenia, agranulocitose, anemia e leucopenia, podem ser fatais e é de extrema importância a sua monitoração.

Um dos fármacos que são utilizados frequentemente por boa parte da população brasileira é a dipirona, por exemplo, podendo causar reações adversas, fato bastante preocupante devido ao seu uso indiscriminado. Outro fármaco que pode causar discrasia sanguínea é a heparina, sendo bastante empregada em ambiente hospitalar e é responsável pela ocorrência de TIH. Conforme descrito anteriormente as discrasias sanguíneas também podem ser causadas por outras classes de medicamentos, assim como metabolitos de algumas plantas medicinais, que são frequentemente empregadas como associações farmacológicas no tratamento de câncer e SIDA, dentre outras sem conhecimento médico.

Os antibióticos, assim como antipsicóticos e anticonvulsivantes, foram os que mais apresentaram alterações hematológicas, sendo de extrema importância ter mais atenção e cuidados, não apenas para essas classes, mas para todos os medicamentos.

Além de diversas classes de medicamentos causarem discrasias sanguíneas, estes podem interferir em exames laboratoriais e, por conseguinte, no diagnóstico clínico. É de extrema importância o monitoramento de medicamentos, consistindo em uma prática de Farmacovigilância que pode ser otimizada através da cooperação mútua de diferentes profissionais da área da saúde, afim de evitar problemas futuros e possíveis alterações hematológicas, visando sempre o bem estar dos pacientes.

REFERÊNCIAS

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.

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.

ARTHUS, L.L. **Alterações hematológicas causadas por medicamentos.** (Pós- graduação Lato-Sensu em Hematologia Clínica e Laboratorial – Academia de Ciência e Tecnologia e Instituto Naoum de Hematologia), 2017.

ÀVILA, F.F.; SOARES, M.B.O.; SILVA, S.R. **Perfil hematológico y bioquímico sérico de pacientes sometidas a Quimioterapia antineoplástica.** *Revista de enfermagem e atenção à saúde – REAS*, 2013.

BALBINO, E.E.; DIAS M.F. **Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos.** *Revista Brasileira de Farmacognosia.* v.20, n.6, p. 992-1000, 2010.

BEZERRA L.A.; MALTA D.J.N. **Interferências medicamentosas em exames laboratoriais.** *Ciências biológicas e da saúde. Recife.* v. 2 .n. 3 .p. 41-48. 2016.

DEMLER T.L.; TRIGOBOFF E. **Are clozapine blood dyscrasias associated with concomitant medications?** *Innov. Clin. Neurosci.* v.8,n.4, p.35-41, 2011.

FARIAS, F.A.D. **Alterações hematológicas associadas ao uso de medicamentos: uma revisão da literatura**. 2015. 47f. Monografia (Conclusão de Curso Bacharelado em Farmácia – Universidade Federal de Campina Grande), Cuité, 2015.

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 A.F, ROCHA C.P, VIEIRA L.M, DUSSE L.M.S, REZENDE D. **Alterações hematológicas induzidas por medicamentos convencionais e alternativos**. Revista Brasileira de Farmácia. n.94, p.94-101.2013.

FERREIRA, A.L. **Alterações hematológicas induzidas por medicamentos**. 2010. 43f. Monografia (Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas – Faculdade da Universidade Federal de Minas Gerais), Belo Horizonte, 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 laboratórios de análises clínicas e suas interferências em testes laboratoriais: uma revisão da literatura**. Revista eletrônica de farmácia. v.4, n.1, p.33 –43. 2009.

FREITAS, D.M, SILVA, H.M. **Aplasia medular correlacionada a administração do cloranfenicol**. UnirG, Gurupi, TO, Brasil, v.8, n. 1. 2016.

GHIRLINZONI, C.; CRUZ, F.F.; COSTA E. **Reações cutâneas a drogas em pacientes internados: relato de uma série de casos identificados pela farmacovigilância**. Rev. bras. alerg. imunopatol. v.35, n.1, p30-38, 2012.

HAMERSCHLAK, N.; MALUF, E.; CAVALCANTI, A.B.; AVEZUM, J.R. 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, p921-929, 2008.

LEE, Y.H.; LEE, H.B.; KIM, J.Y.; LIM, Y.J.; SHIN, S.A.; HAN T.H. Antibiotic-induced severe neutropenia with multidrugdependent antineutrophil antibodies developed in a child with *Streptococcus pneumoniae* infection. **J. Korean Med. Sci.**, n.24, p. 975-978, 2009.

LI L, H. D.K.; LU J. Interferon-alpha induced severe thrombocytopenia: a case report and review of the literature. **World J. Gastroenterol.** v.16, n. 11, p.1414-1417, 2010.

LIEBER N.S.R, RIBEIRO E. Reações adversas a medicamentos levando crianças a atendimento na emergência hospitalar. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.15, n.2, p.265-274, 2012.

LOPES, V.S.F. **Factores de risco no desenvolvimento de trombocitopenia durante o tratamento com linezolida.** Dissertação (Mestrado em Farmacologia Aplicada) - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, 2016.

LUCCHETT, I. G.; GRANERO, A.L.; ALMEIDA, L.G.C.; BATTISTELLA V.M. Pancitopenia associada ao uso de dipirona: relato de caso. **Revista Bras. Clin. Med.** n. 8, p.72-76, 2010.

MIOTI A.G.X, CASTRO G.F.P. Alterações hematológicas induzidas por anti-inflamatórios não-esteroidais. **Revista Transformar.** Itaperuna-RJ.10ª edição.2017.

OLIVEIRA A.R.J. **Caracterização de reações de hipersensibilidade a medicamentos.** Mestrado (Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra), 2017.

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.8, n.1, p. 196-202, 2009.

PIRES, F.D.; OLIVEIRA, V.B. AGRANULOCITOSE RELACIONADA AO USO DE DIPIRONA: UMA REVISÃO. **Visão Acadêmica**, Curitiba, ISSN 1518-8361, v.16, n.2, Abr. 2015.

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, n5, p 421-429, 2010.

SANTOS, M.A.O.; BEZERRA, L.S. Trombocitopenia induzida por heparina: do diagnóstico ao tratamento. **Revista Med** (São Paulo), v.97, n. 2, p. 160-4, 2018.

SILVA,C.B.; DAVIS, R.A.H, SILVA, A.L.O.; MOREIRA, J.C. Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil. **Cad. Saúde Colet.**, Rio de Janeiro, v.25, n.3, p. 362-370, 2017.

VARGAS D.M. **Anemia Aplàsica.** 2013. 33 f. Conclusão de Pós- Graduação na UNIJUI Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Ijuí- RS, 2013.

ZHANG, K.S.; MODI, G.M.; HSU, S. DRESS syndrome associated with raltegravir. **Dermatol. Online J.** v.17, n.8, p.14, 2011.

