



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
CURSO DE FARMÁCIA

ADERSON LIMA DO VALE

DISCRASIAS SANGUÍNEAS E MEDICAMENTOS:
UMA REVISÃO DE LITERATURA

FORTALEZA

2018

ADERSON LIMA DO VALE

DISCRASIAS SANGUÍNEAS E MEDICAMENTOS:
UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão do Curso submetido à disciplina de Monografia II do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, como requisito para o título de Farmacêutico.

Orientador: Prof^o Dr. Cléber Domingos Cunha da Silva
Coorientador: Me. Antonio Edson Rocha Oliveira

FORTALEZA

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

V243d Vale, Aderson Lima do.
Discrasias sanguíneas e medicamentos : uma revisão de literatura / Aderson Lima do Vale. – 2018.
63 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia,
Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2018.

Orientação: Prof. Dr. Cléber Domingos Cunha da Silva.

Coorientação: Prof. Me. Antonio Edson Rocha Oliveira.

1. Fármacos. 2. Discrasias sanguíneas. 3. Reações adversas hematológicas. I. Título.

CDD 615

ADERSON LIMA DO VALE

DISCRASIAS SANGUÍNEAS E MEDICAMENTOS:
UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão do Curso submetido à disciplina de Monografia II do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, como requisito para o título de Farmacêutico.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o Dr. Cléber Domingos Cunha da Silva (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^a. Dra. Alcínia Braga de Lima Arruda
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^a. Dra. Nirla Rodrigues Romero
Universidade Federal do Ceará (UFC)

À minha mãe... minha vida, meu tudo!!!

AGRACEDIMENTOS

À minha mãe. Minha vida, meu tudo! Primeiramente por ter me dado a vida e depois por ter sempre me apoiado de forma incondicional em todos os sentidos que possam existir. Ela é a minha inspiração para que hoje eu esteja na área da saúde e almejo muito ser um profissional dedicado ao extremo assim como ela é. Muitíssimo obrigado minha mãe por tudo!!!

À minha irmã, Ana Aline, por ter trago ao mundo minha linda sobrinha, Ana Williany, “a gatinha do Tio Du”, que me fez mudar minha relação com crianças, uma vez que nunca fui muito apegado a elas.

À minha vó Margarida e à minha tia Vanderleia por terem sido minhas segundas mães enquanto minha mãe se desdobrava em mil em seus vários empregos.

Aos meus primos e irmãos Antônio Paulo e Pedro Paulo, por serem os irmãos que eu nunca tive. Obrigado pela amizade e companheirismo de vocês até os dias de hoje!

Ao meu grande e melhor amigo Silvio Vasconcelos. Muito obrigado pelos quase 13 anos de amizade inabalável. Ele é o meu terceiro irmão e já faz parte da minha família.

Ao meu coorientador e grande amigo Me. e doutorando Antonio Edson pelo inestimável incentivo que ele me deu e continua dando até hoje à minha vida acadêmica. Mesmo distante você ainda se faz presente meu caro!

Ao meu orientador, prof^o Cléber Domingos, pelos seus direcionamentos e conselhos no decorrer da elaboração desse trabalho.

À UFC por me proporcionar uma educação superior digna e de referência no norte e nordeste porque sei que faço parte de um grupo seletivo por ter tido acesso à essa instituição.

E finalmente, à uma professora do curso de Farmácia em especial... Prof^a. Nirla Romero... por ter acreditado em mim desde cedo e por ter me apoiado nos momentos em que mais precisei. Muito obrigado professora!

RESUMO

Trata-se de um estudo baseado em publicações científicas com o objetivo de realizar um levantamento bibliográfico sobre as principais classes de fármacos implicados em reações adversas de natureza hematológica. Para tal, foram consideradas publicações de 2000 a 2017 realizadas em vários países do mundo com destaque para os Estados Unidos da América (EUA), Reino Unido, Alemanha, Holanda, Espanha e países escandinavos, consistindo assim em uma amostra de 30 produções científicas, dentre essas, uma tese de origem brasileira. A análise dessas produções mostra que, dentre as principais desordens hematológicas ou discrasias sanguíneas induzidas por fármacos, tem-se a agranulocitose ou granulocitopenia, trombocitopenia e as anemias megaloblástica, hemolítica e aplástica. Já dentre as principais classes de fármacos implicados nessas reações adversas tem-se os antineoplásicos, devido às suas características farmacológicas antiproliferativas intrínsecas, os psicotrópicos anticonvulsivantes e antipsicóticos, algumas subclasses de antibióticos, os antitireoidianos tioamidas e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) como um todo. Ao relacionar as classes de fármacos com as discrasias sanguíneas, nota-se que os antineoplásicos, principalmente os agentes alquilantes e os antimetabólitos, são indutores das anemias megaloblástica e aplástica uma vez que interferem no metabolismo dos ácidos nucléicos; os psicotrópicos se relacionam com a agranulocitose (antipsicótico clozapina e anticonvulsivante carbamazepina com incidência de 0,18% e 0,14%, respectivamente), trombocitopenia e com a anemia aplástica (anticonvulsivantes com OR 9,5 [IC 95%, 3,0-39,7]). Já os antibióticos são implicados na agranulocitose (β -lactâmicos cefalosforínicos demonstrando RR 13,8 [IC 95%, 3,6-52,6], sulfonamidas com RR 7,6 [IC 95%, 2,0-29,2] e os β -lactâmicos penicilínicos com RR 3,1 [IC 95%, 1,4-7,0]), trombocitopenia (38 casos em 1 milhão de usuários do cotrimoxazol), anemia hemolítica (cefotetana com 47 casos e 5 fatalidades de 1971 a 2008 e ceftriaxona com 29 casos e 10 fatalidades) e casos de anemia aplástica (cloranfenicol com 2 a 3 casos em 1 milhão de usuários); os antitireoidianos tioamidas são indutores de agranulocitose (OR 52,75 [IC 95%, 5,82-478,03]) e a anemia aplástica (34 casos até o ano de 2008), e os AINEs são relacionados com agranulocitose (1 a 9 casos em 1 milhão na Europa e de 2 a 15 casos no EUA) e trombocitopenia (10 casos em 1 milhão). Como conclusão, esse trabalho demonstrou que essas reações adversas de origem hematológica são do tipo idiossincráticas devido à grande variabilidade genética existente nos humanos e que apesar das dificuldades por falta de homogeneidade dessas reações, é preciso um monitoramento efetivo desses fármacos

bem como um manejo clínico diligente para minimizar os danos à saúde dos usuários acometidos.

Palavras-chave: Fármacos. Discrasias sanguíneas. Reações adversas hematológicas.

ABSTRACT

It is a study based on scientific publications with the objective of conducting a survey about the main drug groups implicated in reactions of hematological nature. For such, were considered publications from 2000 to 2017 conducted in several countries around the world such as United States of America (USA), United Kingdom, Germany, Netherlands, Spain and some countries from Scandinavia, consisting in a sample of 30 scientific publications, 1 being a thesis from Brazil. The analyses of those shows that, among the main drug-induced hematological disorders, there are agranulocytosis, thrombocytopenia, megaloblastic, hemolytic and aplastic anemias. Concerning the main drug groups implicated in those adverse reactions there are the antineoplastics, due to their intrinsic antiproliferative pharmacological properties, the psychotropics antiseizures and antipsychotics, some antibiotics, the thioamide antithyroid drugs and the nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as a whole. Upon relating the drug groups to the blood disorders, it shows that the antineoplastics, mainly the alkylating agents and the antimetabolites, are megaloblastic and aplastic anemia inducers once they interfere in the nucleic acids metabolism; the psychotropics are related to agranulocytosis (clozapine and carbamazepine with an incidence of 0,18% and 0,14% respectively), thrombocytopenia and aplastic anemia (antiseizures with OR 9,5 [IC 95%, 3,0-39,7]). The antibiotics may cause agranulocytosis (cephalosporins showing RR 13,8 [IC 95%, 3,6-52,6], sulfonamides with RR 7,6 [IC 95%, 2,0-29,2] and penicilliums with RR 3,1 [IC 95%, 1,4-7,0]), thrombocytopenia (38 cases in 1 million users of cotrimoxazole), hemolytic anemia (cefotetan with 47 cases and 5 fatalities from 1971 to 2008 and ceftriaxone with 29 cases and 10 fatalities) and cases of aplastic anemia (chloramphenicol with 2 to 3 cases in 1 million users); the thioamide antithyroid drugs are agranulocytosis (OR 52,75 [IC 95%, 5,82-478,03]) and aplastic anemia (34 cases until the year of 2008) inducers, and the NSAIDs are related to agranulocytosis (1 to 9 cases in 1 million in Europe and 2 to 15 cases in USA) and thrombocytopenia (10 cases in 1 million). As a conclusion, this study demonstrated that hematological adverse reactions are idiosyncratic-natured due to the great genetic variability existing in humans and that, even though there are difficulties because of the lack of homogeneity regarding those reactions, it is imperative an effective surveillance of those drugs as well as a diligent clinical management in order to minimize the damages upon the committed users' health.

Keywords: Drugs. Blood dyscrasias. Hematological adverse reactions.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Microscopia eletrônica de um osso seco mostrando a parte compacta periférica e a esponjosa na região central.....	21
Figura 2 -	Ilustração da diferenciação das linhagens sanguíneas.....	22
Figura 3 -	Microscopia ótica de um esfregaço sanguíneo contendo eritrócitos megaloblásticos e um eritroblasto policromático central.....	26
Figura 4 -	Microscopia ótica de esfregaço sanguíneo característico de anemia megaloblástica.....	27
Figura 5 -	Microscopia ótica de aspirado medular com presença de megaloblastos...	28
Figura 6 -	Microscopia ótica de um aspirado medular apresentando densidade normal de linhagens mieloides e linfoides eritrocitária, leucocitária e megacariocitária.....	30
Figuras 7A e 7B -	Microscopias óticas de aspirados medulares demonstrando hipocelularidade.....	31
Figura 8 -	Representação conceitual do ciclo celular.....	32
Figura 9 -	Esquema do mecanismo imunológico do tipo hapteno.....	49
Figura 10 -	Esquema do mecanismo imunológico do tipo complexo fármaco-anticorpo.....	49
Figura 11 -	Esquema do mecanismo imunológico proposto para explicar a TIH.....	52

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição percentual da amostra das publicações científicas por região.....	45
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição das produções científicas de acordo com os temas.....	44
Tabela 2 - Distribuição das produções científicas segundo o ano de publicação.....	45

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Produções científicas que compõem este estudo.....	40
Quadro 2 -	Livros de ensino superior usados como suporte neste estudo.....	43
Quadro 3 -	Artigos científicos em destaque no tópico: Agranulocitose induzida por fármacos.....	46
Quadro 4 -	Artigos científicos em destaque no tópico: Trombocitopenia induzida por fármacos.....	50
Quadro 5 -	Artigos científicos em destaque no tópico: Anemia megaloblástica induzida por fármacos.....	53
Quadro 6 -	Artigos científicos em destaque no tópico: Anemia hemolítica induzida por fármacos.....	54
Quadro 7 -	Artigos científicos em destaque no tópico: Anemia aplástica induzida por fármacos.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT	5-Hidroxitriptamina
AHAI	Anemias hemolíticas autoimunes
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
AAA	Anemia aplástica adquirida
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CCE	Ciclo celular específico
CCI	Ciclo celular inespecífico
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CMV	Citomegalovírus
COX	Ciclo-oxigenase
dl	Decilitro
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EROs	Espécies reativas de oxigênio
EUA	Estados Unidos da América
Fc	Fragmento cristalizável
fl	Fentolitro
g	Gramma
GAG	Glicosaminoglicano
G-CSF	Fator estimulante de colônias de granulócitos
GM-CSF	Fator estimulante de colônias de granulócitos e monócitos
GP	glicoproteína
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
HNF	Heparina não-fracionada
IC	Intervalo de confiança
IgG	Imunoglobulina G
INTRs	Inibidores nucleosídeo/nucleotídeo da transcriptase reversa
mg	Miligramma
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
mm ³	Milímetro cúbico

MTX	Metotrexato
NOS	Óxido nítrico sintase
NK	<i>Natural killer</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PF-4	Fator plaquetário 4
PTU	Propiltiouracila
RR	Risco relativo
SCIELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
T ₃	Tri-iodotironina
T ₄	Tiroxina
TIH	Trombocitopenia induzida por heparina
TNF	Fator de necrose tumoral
TRH	Hormônio liberador de tireotrofina
TSH	Hormônio estimulante da tireoide
VCM	Volume corpuscular médio

LISTA DE SÍMBOLOS

- % Porcentagem
- ® Marca Registrada
- © Direitos Autorais
- α Alfa
- β Beta
- γ Gama
- ∞ Infinito

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	JUSTIFICATIVA	19
3	OBJETIVOS	20
3.1	Objetivo geral	20
3.2	Objetivos específicos	20
4	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICO	21
4.1	Estrutura óssea	21
4.2	Medula óssea vermelha e sangue periférico	22
4.3	Principais discrasias sanguíneas induzidas por fármacos	23
4.3.1	<i>Agranulocitose</i>	24
4.3.2	<i>Trombocitopenia</i>	25
4.3.4	<i>Anemia megaloblástica</i>	26
4.3.5	<i>Anemia hemolítica</i>	28
4.3.6	<i>Anemia aplástica</i>	30
4.4	Principais classes de fármacos indutores de alterações hematológicas	32
4.4.1	<i>Antineoplásicos</i>	32
4.4.2	<i>Anticonvulsivantes</i>	34
4.4.3	<i>Antipsicóticos</i>	35
4.4.4	<i>Antibióticos</i>	36
4.4.5	<i>Antitireoidianos</i>	37
4.4.6	<i>AINEs</i>	38
5	METODOLOGIA	39
5.1	Tipo de pesquisa	39
5.2	Material e método	39
5.3	Crterios de inclusão	39
5.4	Amostra	40
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
6.1	Agranulocitose induzida por fármacos	46
6.2	Trombocitopenia induzida por fármacos	50

6.3	Anemia megaloblástica induzida por fármacos.....	53
6.4	Anemia hemolítica induzida por fármacos.....	54
6.5	Anemia aplástica induzida por fármacos.....	56
7	CONCLUSÃO.....	58
	REFERÊNCIAS.....	59

1 INTRODUÇÃO

A medula óssea vermelha é o principal órgão formador das células sanguíneas (eritrócitos, leucócitos e plaquetas) e se localiza no interior dos ossos esponjosos (esterno, costelas, fêmur, ossos ilíacos, etc.) em adultos. Do sexto mês intrauterino até os primeiros anos pós-nascimento essa medula está presente em quase todos os ossos. É nessa estrutura que se encontram as células indiferenciadas pluripotentes ou células-tronco hematopoiéticas auto renováveis que dão origem as três linhagens de células sanguíneas (LORENZI, 2006, p. 6).

As alterações hematológicas, também chamadas de discrasias sanguíneas, são reconhecidas como um problema de saúde pública devido a seus efeitos deletérios à saúde de usuários de determinados medicamentos, o que leva a um significativo número de internações hospitalares e/ou mortalidade, dependendo do tipo da alteração. Dentre as mais graves, pode-se citar a granulocitopenia ou agranulocitose, trombocitopenia e a anemia aplástica ou aplasia medular (JUNQUEIRA, 2012).

A supressão da linhagem granulocítica, seja ela parcial ou total, é um efeito adverso grave e altamente deletério que deixa o organismo suscetível às infecções persistentes e até severas podendo até ocorrer a instalação de septicemia com falência múltipla de órgãos (ANDRÈS; MALOISEL, 2008). Já na anemia aplástica observa-se o quadro de pancitopenia, ou seja, queda na produção de mais de uma linhagem hematopoiética, e se manifesta por meio de epistaxe (sangramento nasal), hemorragias subcutâneas e em outros locais, causadas pela trombocitopenia; infecções persistentes devido à neutropenia; palidez e fadiga causadas pelos baixos níveis de hemoglobina, geralmente acompanhada de eritropenia. A depressão da atividade da medula óssea é a maior responsável pelo surgimento dessas alterações, que pode atingir uma ou mais linhagens hematopoiéticas (MARSH, 2006).

Classes de fármacos tais como: os anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, ácido valpróico, etossuximida, felbamato, etc.), antipsicóticos (clorpromazina, clozapina, risperidona etc.), antibióticos (cloranfenicol, alguns β -lactâmicos, algumas sulfonamidas, etc.) e os antineoplásicos (agentes alquilantes, principalmente) são os principais protagonistas de discrasias sanguíneas (FLANAGAN; DUNK, 2008; STÜBNER *et al.*, 2004).

Contudo, outras classes de fármacos tais como os antitireoidianos tioamidas (carbimazol, metimazol e propiltiouracila) e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), em sua grande maioria, podem causar neutropenia e/ou trombocitopenia, com os derivados

pirazolônicos (dipirona, fenilbutazona, etc.) figurando como os principais indutores de agranulocitose dentre essa classe de fármacos (BORTOLUZI *et al.*, 2004; FERREIRA *et al.*, 2013).

2 JUSTIFICATIVA

As reações adversas induzidas por medicamentos são um grande problema de saúde pública e isso pode ser evidenciado pelos índices de internações hospitalares (3% a 14%) e por casos de mortalidade (6,4% em um estudo populacional sueco de 2008) com as discrasias sanguíneas figurando uma parcela significativa desse montante (JUNQUEIRA, 2012).

Com isso, o presente trabalho trata-se de uma sondagem das principais classes de fármacos associados à essas alterações sanguíneas. A escolha do tema deve-se ao fato de as reações adversas de natureza hematológica induzidas por medicamentos trazerem uma relevância médica mundial, bem como

3 OBJETIVOS

3.1. GERAL

Realizar uma revisão de literatura sobre as discrasias sanguíneas e as principais classes de fármacos implicados nessas reações adversas de natureza hematológica.

3.2. ESPECÍFICOS

1. Comentar acerca das alterações hematológicas de maior relevância médica dentro do contexto do presente trabalho;
2. Citar as principais classes de medicamentos associadas a alterações sanguíneas dentro do contexto do presente trabalho;
3. Relatar a incidência e os mecanismos fisiopatológicos dessas discrasias sanguíneas.

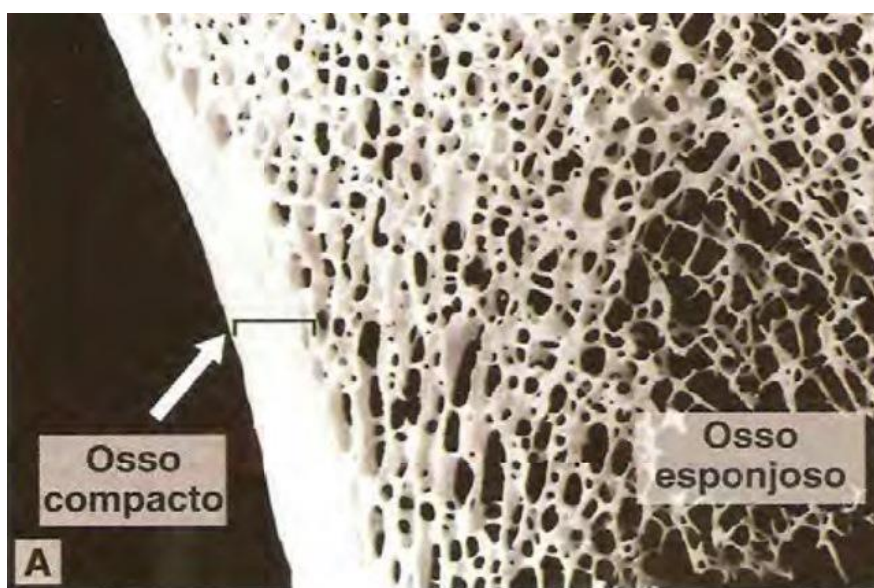
4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 Estrutura óssea

O osso seccionado, a olho nu, é formado por regiões sem cavidades visíveis que é chamado de **osso compacto** e por várias regiões com muitas cavidades que se conectam, chamada de **osso esponjoso** (FIGURA 1). Entretanto, essa divisão estrutural é meramente macroscópica, uma vez que o tecido ósseo compacto e as trabéculas que separam as cavidades do tecido esponjoso são formados pela mesma estrutura histológica básica (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008, p. 139).

Nos ossos longos, como o fêmur, úmero, etc., suas extremidades chamadas de **epífises** possuem uma grande região de osso esponjoso com uma fina camada superficial mais compacta. Já na parte cilíndrica chamada de **diáfise**, quase que a totalidade do osso é compacto possuindo apenas uma pequena quantidade de osso esponjoso que forma o chamado **canal medular**. Em ossos curtos, como as vértebras, costelas, etc., sua parte central é quase que totalmente esponjosa recoberto de osso compacto. As cavidades do osso esponjoso e o canal medular das diáfises dos ossos longos abrigam a **medula óssea**, que pode ser **vermelha**, devido ao alto teor de hemácias, ou **amarela**, pelo acúmulo de gordura (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008, p. 139).

Figura 1 – Microscopia eletrônica de um osso seco mostrando a parte compacta periférica e a esponjosa na região central



Fonte: JUNQUEIRA; CARNEIRO (2008)

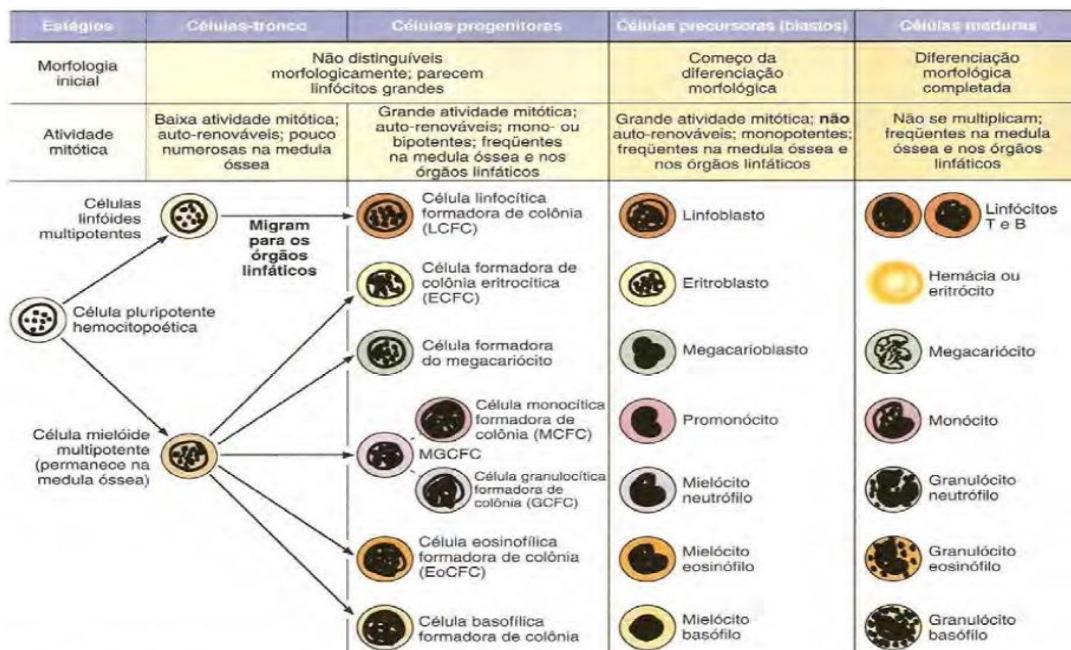
4.2 Medula óssea vermelha e sangue periférico

O principal órgão responsável pela chamada hematopoiese, produção de elementos celulares sanguíneos, é a medula óssea vermelha. Lá é onde se encontram as células-tronco pluripotentes indiferenciadas hematopoiéticas e tais células têm origem nas ilhotas sanguíneas do saco vitelínico embrionário. Quando caem na corrente sanguínea embrionário e posteriormente na circulação fetal, essas células-tronco se fixam em estruturas que possuem uma rica vascularização tais como baço, fígado e medula óssea (LORENZI, 2006, p. 6 -7).

No período pré-natal e nos primeiros anos de vida, a medula óssea vermelha está presente em praticamente todos os ossos e, ao passar dos anos, tal medula vai sendo substituída gradativamente pela medula amarela que consiste em depósitos de gordura (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008, p. 240).

O tecido hematopoiético da medula óssea vermelha apresenta um intenso metabolismo onde ocorrem diversas multiplicações, diferenciações e maturações de células que configurarão o sangue periférico, que por sua vez é composto pelas linhagens eritrocitária, megacariocitária e leucocitária, essa última pode ser de natureza granulocítica ou agranulocítica (FIGURA 2) (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008, p. 237-240).

Figura 2 – Ilustração da diferenciação das linhagens sanguíneas



Fonte: JUNQUEIRA; CARNEIRO (2008)

A linhagem eritrocitária é responsável pela produção dos eritrócitos ou hemácias, que são as células responsáveis pelo transporte do oxigênio para todos os tecidos corporais através da ligação deste com o ferro do grupo heme da hemoglobina. Elas também, em menor proporção, retiram o gás carbônico dos tecidos e levam aos pulmões. Essas células são anucleadas e possuem uma vida-média de 120 dias, representam de 35-50% na mulher e de 40-55% no homem do volume sanguíneo total (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008, p. 221; LORENZI, 2006, p. 44-45).

A linhagem megacariocítica fica encarregada de produzir as plaquetas que são corpúsculos anucleados originados da fragmentação do citoplasma da gigante célula chamada de megacariócito. A função das plaquetas está diretamente ligada a hemostasia, que se trata de um complexo fenômeno de cessão da perda sanguínea devido a uma lesão vascular. Possuem uma vida-média de 8-10 dias (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008, p. 234; LORENZI, 2006, p. 39-41).

E à linhagem leucocitária fica a tarefa de gerar as células de defesa do organismo. Os granulócitos, também chamados de leucócitos polimorfonucleares, englobam os neutrófilos, eosinófilos e os basófilos, que se diferenciam em mastócitos no tecido conjuntivo. Os agranulócitos englobam os monócitos e os linfócitos. Os primeiros podem se diferenciar em macrófagos e os segundos se diferenciam em linfócito *natural killer* (NK), T (CD4+ ou *helper*, CD8) e B, esse último se diferencia em plasmócito (LORENZI, 2006, p. 33-39).

4.3 Principais discrasias sanguíneas induzidas por fármacos

Embora as alterações hematológicas induzidas por fármacos sejam menos comuns que outros tipos de reações adversas, elas estão associadas a um grau elevado de morbidade e mortalidade. Também se observa que o risco de óbito aumenta com o envelhecimento e a existência de comorbidades (FERREIRA *et al.*, 2013).

As mais comuns discrasias sanguíneas induzidas por fármacos incluem agranulocitose, ou granulocitopenia, trombocitopenia e as anemias megaloblástica, hemolítica e aplástica, também chamada de aplasia medular, sendo as mulheres, de modo geral, mais suscetíveis do que os homens para desenvolver tais desordens hematológicas (ANDERSOHN; KONZEN; GARBE, 2007).

4.3.1 Agranulocitose

A agranulocitose ou granulocitopenia ou ainda neutropenia aguda é definida como a redução marcante do número de granulócitos no sangue com uma contagem total de 1.000 células/mm³ ou menos, sendo que os neutrófilos demonstram uma contagem igual ou menor a 500 células/mm³ e, embora sua taxa de mortalidade mundial tenha caído drasticamente de 20% para 5% nos últimos 20 anos devido às melhorias no tratamento de infecções e pelos cuidados de suporte, tal índice mundial ainda é preocupante com uma taxa de 2 a 9 milhões de habitantes ao ano (ANDERSOHN; KONZEN; GARBE, 2007; ANDRÈS; MALOISEL, 2008).

Os sintomas da agranulocitose surgem do risco aumentado de infecções associadas com a queda do número das células sanguíneas da linhagem granulocítica (neutrófilos, eosinófilos e basófilos) e podem se manifestar de imediato ou insidiosamente, dependendo do tempo de desenvolvimento da neutropenia. A maioria dos fármacos associados a tal efeito adverso leva de duas a oito semanas para estabelecer a agranulocitose (ANDERSOHN; KONZEN; GARBE, 2007).

A agranulocitose induzida por fármacos pode ser causada por dois principais mecanismos: toxicidade direta ou de forma imune-mediada. O primeiro mecanismo, como o próprio nome indica, gera um dano aos granulócitos devido a toxicidade direta do fármaco e/ou de algum metabólito deste. Já no segundo mecanismo observa-se a presença de anticorpos e formação de complexos imunes induzidos pelo fármaco e/ou metabólitos deste que se fixam na membrana dos granulócitos, causando sua destruição (TESFA; KEISU; PALMBLAD, 2009).

O manejo clínico consiste na retirada imediata do fármaco suspeito associado a tal discrasia. Tratamento profilático deve ser empregado para combater possíveis quadros infecciosos. Entretanto, em casos mais graves, é preciso a administração do medicamento filgrastim, um fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF) e /ou do sargramostim, um fator estimulante de colônias de granulócitos e monócitos (GM-CSF) (DIPIRO *et al.*, 2014, p. 365).

4.3.2 Trombocitopenia

Os megacariócitos são grandes células que se encontram confinadas na medula óssea vermelha fazendo parte da linha mieloide e são responsáveis pela geração das plaquetas, ou trombócitos, corpúsculos anucleados dotados de uma grande densidade de grânulos que estão direta ou indiretamente relacionados com a cascata coagulativa. Em condições normais, as plaquetas permanecem no sangue por cerca de 10 dias e figuram uma quantidade que varia de 150.000 a 450.000 unidades/mm³ de sangue (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008, p. 234).

Em condições patológicas, a contagem de plaquetas pode ficar abaixo de 100.000 unidades/mm³ de sangue causando a chamada trombocitopenia. A incidência dessa discrasia induzida por fármacos, excluindo a heparina, é de 10 casos em 1 milhão de indivíduos ao ano. Observa-se tal queda na contagem plaquetária é devido à *produção diminuída e/ou à destruição aumentada destas* sendo a primeira principalmente causada por fármacos que induzem a supressão da linhagem megacariocítica (toxicidade direta) e a segunda sendo causada por fármacos que se aderem à superfície plaquetária gerando sua destruição via mecanismos imuno-dependentes (VAN DEN BEMT; MEYBOOM; EGBERTS, 2004).

Uma variante mais grave dessa discrasia é a chamada trombocitopenia induzida por heparina (TIH) do tipo II que é gerada pela formação de complexos imunes. Embora seja menos comum, pode ser associada a muitas complicações clínicas atingindo cerca de 1% a 5% dos pacientes hospitalizados sendo tratados com heparina não-fracionada (HNF) e até 0,8 % dos tratados com heparina de baixo peso molecular (HBPM) (MENAJOVSKY, 2005).

A TIH é uma reação paradoxal uma vez que ela não gera quadros hemorrágicos, o que era de se esperar pela destruição plaquetária. Ao invés disso ocorre coagulações intravasculares difusas com a formação disseminada de trombos tanto em artérias como em veias o que gera quadros clínicos mais graves tais como tromboembolismo, necrose epitelial e até gangrena de membros (MENAJOVSKY, 2005; VAN DEN BEMT; MEYBOOM; EGBERTS, 2004).

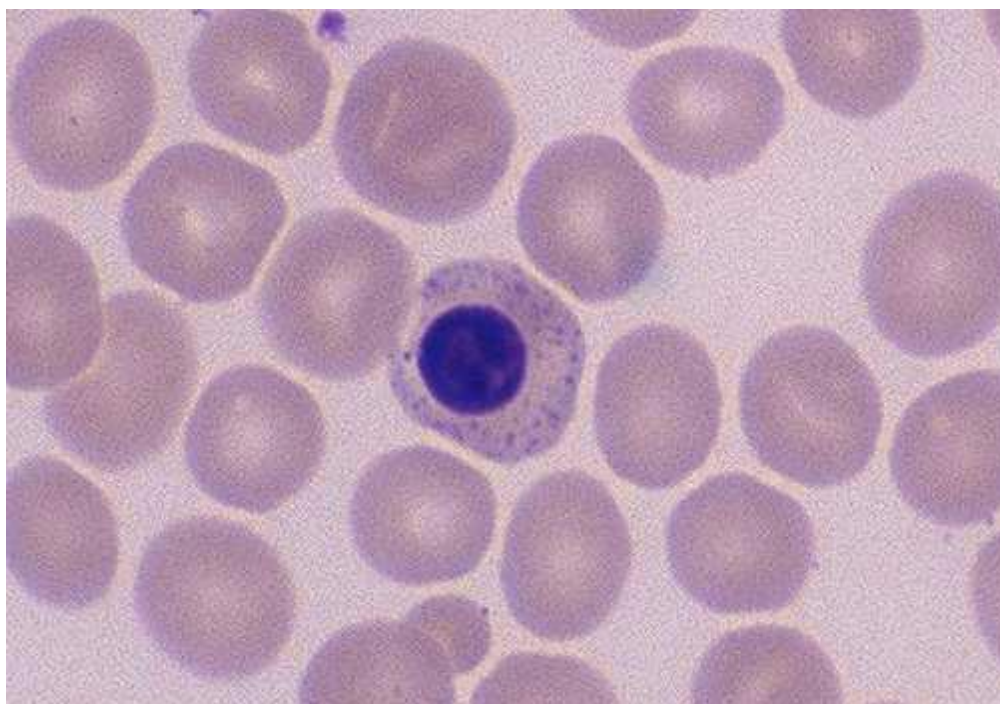
O manejo clínico da trombocitopenia consiste na retirada imediata do fármaco suspeito associado a tal discrasia. Em casos mais graves, o uso de glicocorticoides é indicado para diminuir a hiperatividade imunológica. Já nos casos de TIH, além da retirada imediata de qualquer forma de heparina, outro fármaco anticoagulante deve ser administrado imediatamente e o recomendado é um inibidor direto da trombina (DIPIRO *et al.*, 2014, p. 369-370).

4.3.3 Anemia megaloblástica

A anemia megaloblástica é um subgrupo das anemias macrocíticas e desenvolve-se por anormalidades na síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) nas células precursoras da medula óssea vermelha e tal anomalia está associada a interferências na homeostasia da vitamina B₁₂ (cobalamina) e/ou dos folatos (diidrofolato, tetraidrofolato, metiltetraidrofolato, etc.) o que gera uma baixa concentração plasmática destes e, embora estes compostos sejam essenciais para a todo tipo de mitose e meiose, a replicação da série eritrocitária é mais dependente desses compostos (WICKRAMASINGHE, 2006).

Esse tipo de anemia é caracterizado como um transtorno agudo que pode vir a evoluir para um quadro de leucopenia e/ou trombocitopenia. Macrocitose é observada com eritrócitos megaloblásticos no sangue periférico (FIGURA 3) com volume corpuscular médio (VCM) acima de 100 fl podendo ser superior a 150 fl. Quanto mais severa a anemia, maior a probabilidade de células precursoras da linhagem eritrocitária aparecerem no sangue periférico (ASLINIA; MAZZA; YALE, 2006).

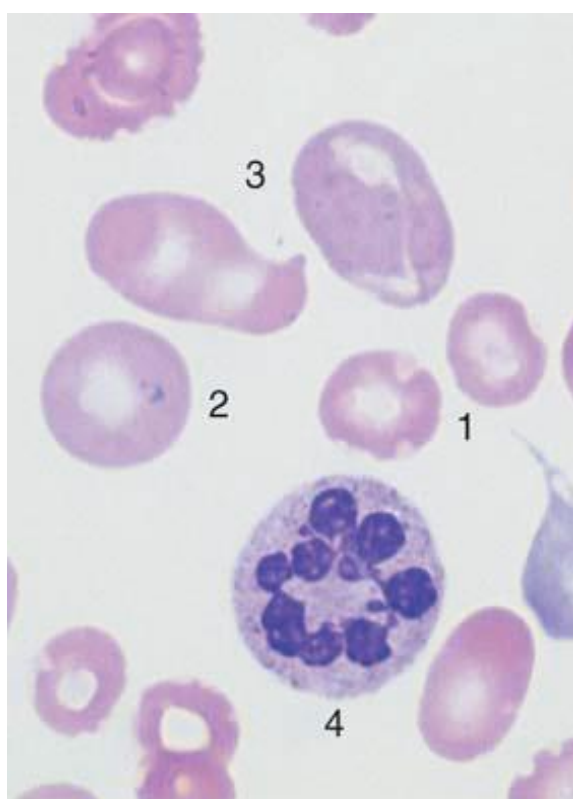
Figura 3 – Microscopia ótica de um esfregaço sanguíneo contendo eritrócitos megaloblásticos e um eritroblasto policromático central.



Fonte: DIEM; HAFERLACH; THEML (2004)

Ainda no sangue periférico, neutrófilos hipersegmentados podem ser observados (FIGURA 4) e estes são um sinal prévio da instalação da anemia megaloblástica (WICKRAMASINGHE, 2006). Já na microscopia ótica do aspirado medular (FIGURA 5), células precursoras megaloblásticas estão difusamente presentes e estas possuem uma cromatina com maturação e condensação anormais, apoiando a evidência de que a síntese de DNA está prejudicada (DIEM; HAFERLACH; THEML, 2004, p. 152-155).

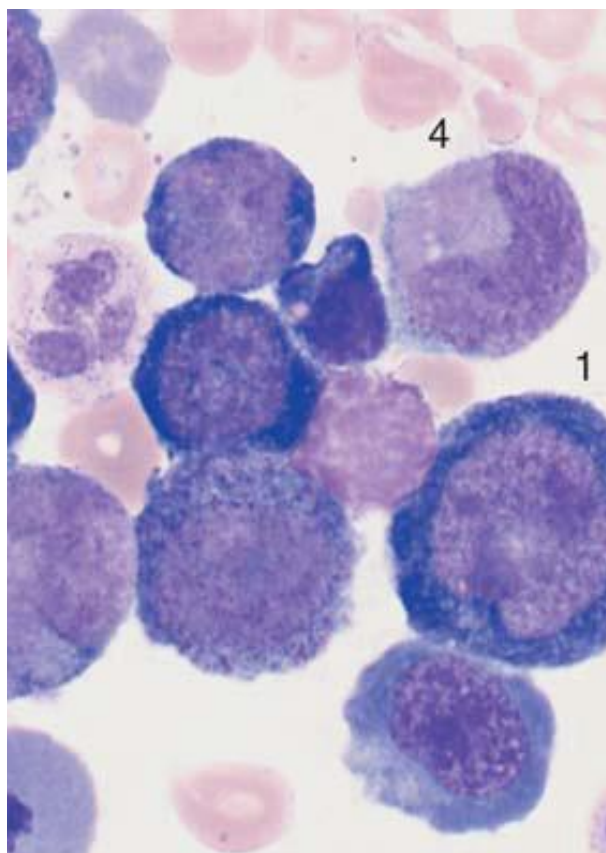
Figura 4 – Microscopia ótica de esfregaço sanguíneo característico de anemia megaloblástica



Fonte: DIEM; HAFERLACH; THEML (2004)

Em 1 – Eritrócitos normais; 2 – Eritrócito macrocítico;
3 – Eritrócitos megaloblásticos ovoides; 4 – Neutrófilo hipersegmentado.

Figura 5: Microscopia ótica de aspirado medular com presença de megaloblastos



Fonte: DIEM; HAFERLACH; THEML (2004)

A suplementação com ácido fólico de 1 mg 1 vez/dia tende a corrigir esse tipo de anemia. No entanto, em casos mais severos, essa posologia pode ser aumentada para 5 a até 10 mg 4 vezes/dia (DIPIRO *et al.*, 2014, p. 368). É recomendado também a suplementação de vitamina B₁₂ tanto para ocorrer um sinergismo na correção da discrasia desse tópico, como também para evitar distúrbios neurológicos, uma vez que essa vitamina é essencial para a homeostasia neuronal (HESDORFFER; LONGO, 2015).

4.3.4 Anemia hemolítica

Durante seu tempo de vida-média de aproximadamente 120 dias, as hemácias são expostas a uma gama de danos oxidativos, além de ser imperativo a presença de uma membrana celular deformável e estável, bem como energia para manter o gradiente sódio-potássio e os mecanismos de reparo. Como são anucleadas, essas células entram em senescência com o

tempo e assim são removidas pelo baço e fígado para ocorrer a reutilização do ferro na síntese do heme (VAN WIJK; VAN SOLINGE, 2005).

Na anemia hemolítica observa-se a destruição exacerbada das hemácias que pode ocorrer devido à *existência de hemácias ineficazes e/ou às mudanças anormais no ambiente intravascular*. Dentre essas duas variantes, a segunda é a mais recorrente e, pela classificação fisiopatológica, estas são chamadas em conjunto como anemias hemolíticas autoimunes (AHAI) e subsequentemente divididas em 4 subtipos: (1) Reativa a quente; (2) Reativa a frio; (3) Mista, e (4) Induzida por fármacos. As 3 primeiras dizem respeito à temperatura ótima de atividade dos auto-anticorpos formados contra os eritrócitos e estão relacionadas a doenças subjacentes (BASS; TUSCANO, E.; TUSCANO, J., 2014). Já a última, como o próprio nome sugere, fármacos ativam erroneamente o sistema imune, porém os mecanismos fisiopatológicos exatos ainda são divergentes (GARRATTY, 2010).

A incidência da AHAI induzida por fármacos está estimada em 1 caso em 1 milhão de indivíduos ao ano; valor bem abaixo se comparado com a incidência das variantes 1, 2 e 3 com 1 a 3 casos a cada 100 mil habitantes ao ano onde nota-se que os adultos são mais suscetíveis a estas em relação às crianças. A causa da AHAI induzida por fármacos tem etiologia muito parecida com a que ocorre na agranulocitose (BASS; TUSCANO, E.; TUSCANO, J., 2014; GARRATTY, 2009, 2010).

Já no caso das anemias hemolíticas devido à existência de hemácias ineficazes, variante menos recorrente, observa-se a instalação de um estresse oxidativo anormal gerado pelo processo respiratório eritrocitário, o que leva a destruição precoce destas. Embora esse estresse ocorra normalmente, observa-se que nessa discrasia os efeitos deletérios se encontram muito além dos processos fisiológicos típicos e isso é provocado por enzimopatias, a destacar as ligadas à distúrbios da via das pentoses e de enzimas glicolíticas (LORENZI, 2006, p. 258; VAN WIJK; VAN SOLINGE, 2005).

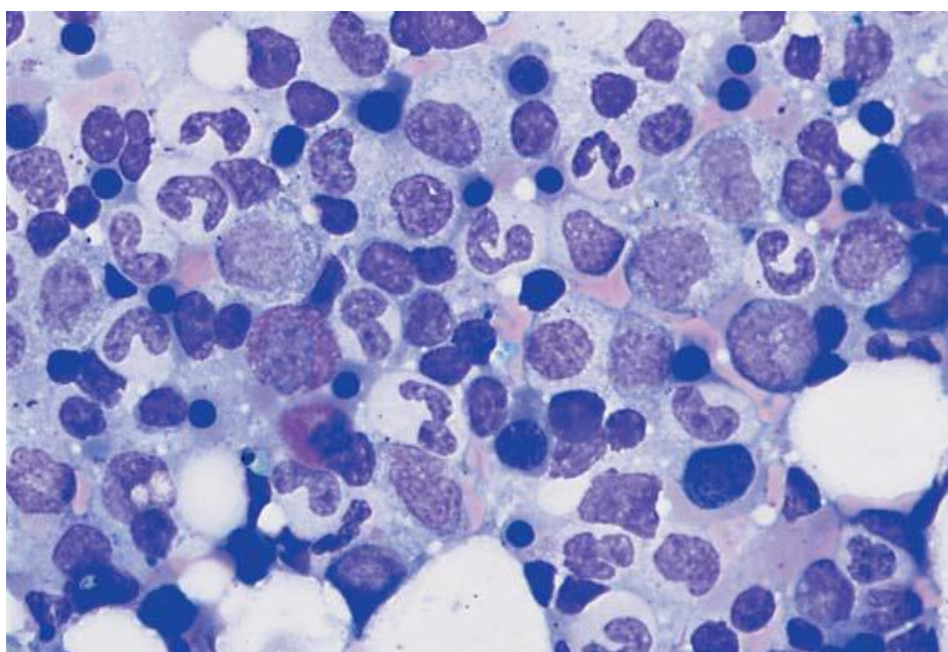
O manejo clínico consiste na retirada imediata do fármaco suspeito associado a tal discrasia. Em casos mais graves e de natureza imunológica, o uso de glicocorticoides é recomendado com o intuito de frear a hiperatividade deste, bem como cuidado de suporte para evitar danos renais eventualmente causados pela hemólise disseminada (DIPIRO *et al.*, 2014, p. 367).

4.3.5 Anemia aplástica

Anemia aplástica ou aplasia medular é uma doença rara, grave e com elevada taxa de mortalidade. É caracterizada por distúrbios nas células-tronco hematopoiéticas que resultam em pancitopenia e hipocelularidade medular. Ela pode ser dividida em duas grandes categorias: hereditárias e adquiridas, sendo que a segunda tende a ser mais frequente. A anemia aplástica adquirida (AAA) é primordialmente imune-mediada havendo produção de grandes quantidades de citocinas e a figuração de leucócitos hiper-reativos. Vírus, toxinas e fármacos podem ser causadores de respostas imunes aberrantes e provocar aplasia medular (BRODSKY; JONES, 2005).

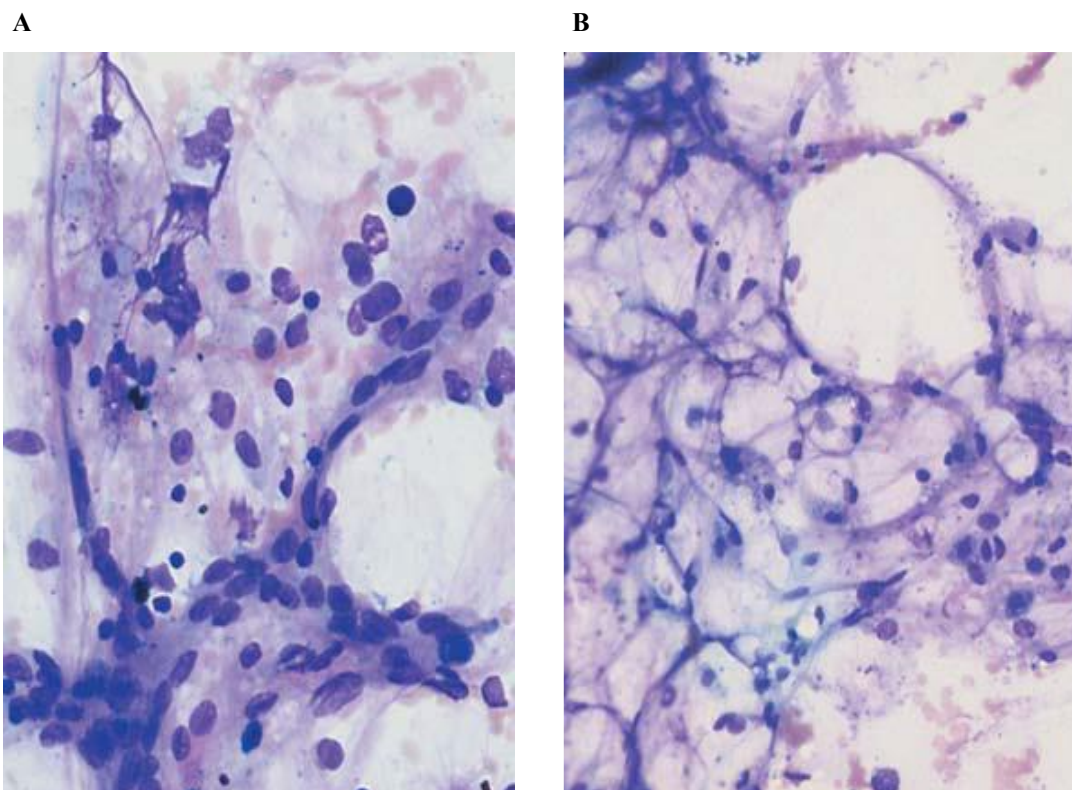
Muito embora a etiologia da AAA não esteja totalmente elucidada, sabe-se que ocorrem alterações deletérias no microambiente hematopoiético devido a instalação de um sistema imunológico hiper-reativo que provoca o dano direto nas células-tronco hematopoiéticas e/ou nas células precursoras, e isso acarreta numa hipocelularidade medular (FIGURAS 6, 7A e 7B) bem como num déficit de células sanguíneas periféricas gerando um quadro de pancitopenia, podendo uma linhagem sanguínea sofrer uma depressão maior do que outras (BRODSKY; JONES, 2005).

Figura 6 – Microscopia ótica de um aspirado medular apresentando densidade normal das linhagens eritrocitária, leucocitária e megacariocitária.



Fonte: DIEM; HAFERLACH; THEML (2004)

Figura 7 – Microscopias óticas de aspirados medulares demonstrando hipocelularidade



Fonte: DIEM; HAFERLACH; THEML (2004)

Em A – Hipocelularidade com elevado infiltrado adiposo;

B – Celularidade quase nula com elevado infiltrado adiposo.

A anemia aplástica pode ser diagnosticada pela presença de 2 ou mais dos seguintes parâmetros sanguíneos: 1 – Contagem de leucócitos igual a 3.500 células/mm³ ou inferior; 2 – Contagem de plaquetas igual a 55.000 unidades/mm³ ou inferior; 3 – Dosagem de hemoglobina igual a 10g/dl ou inferior; 4 – Contagem de reticulócitos igual a 30.000 células/mm³ ou inferior. O diagnóstico laboratorial deve ser emitido com a maior brevidade possível (DIPIRO *et al.*, 2014, p. 361).

Estima-se que a incidência mundial de AAA seja de 2 a 4 indivíduos por 1 milhão ao ano apresentando dois picos de incidência: o primeiro entre jovens de 10 a 25 anos e o segundo em maiores de 60 anos, sem distinção entre sexos e existe evidências de que a incidência é maior na população asiática (MALUF *et al.*, 2009) e aproximadamente 13% das aplasias medulares são induzidas por fármacos não quimioterápicos onde a trombocitopenia tende a se manifestar primeiramente por meio de hemorragias subcutâneas e epistaxe, seguida

de neutropenia, o que tende a gerar quadros infecciosos persistentes e com elevado grau de gravidade (MARSH, 2006).

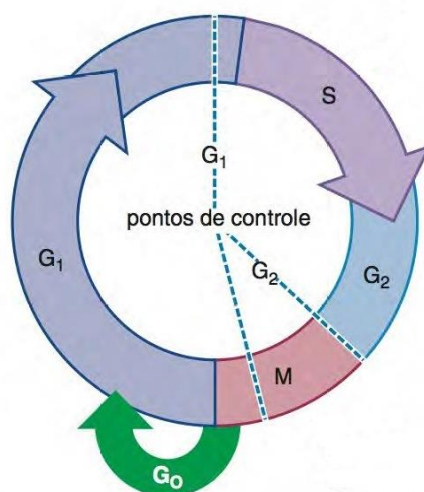
O manejo clínico da AAA consiste na retirada imediata do fármaco suspeito associado a tal discrasia. Tratamento profilático deve ser empregado para combater possíveis quadros infecciosos, bem como é imperativo transfusões com concentrado de hemácias e plaquetas assim como a administração de imunossupressores não corticoides, fatores estimulantes de colônias e eritropoetina (DIPIRO *et al.*, 2014, p. 362-363; MARSH, 2006).

4.4 Principais classes de fármacos indutores de alterações hematológicas

4.4.1 Antineoplásicos

Os antineoplásicos podem ser divididos em 2 (dois) grandes grupos, segundo seu mecanismo de ação sobre o ciclo celular (FIGURA 8): ciclo celular específico (CCE) e ciclo celular inespecífico (CCI). O primeiro grupo age especificamente em uma ou mais fases do ciclo celular (G₁, S, G₂ ou M). Já o segundo age em qualquer fase do ciclo, incluindo no G₀ (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012, p. 1671-1672).

Figura 8 – Representação conceitual do ciclo celular



Fonte: GOODMAN & GILMAN (2012)

G₀ é o estado de quiescência. Em G₁ ocorre síntese de componentes necessários para a síntese de DNA. Em S tem-se a replicação do DNA e M é a mitose.

Dentre os CCI, tem-se os agentes alquilantes, os compostos de platina e os antibióticos antitumorais, sendo os primeiros usados desde a Segunda Guerra Mundial após observações do uso do gás mostarda na Primeira Guerra Mundial. Os agentes alquilantes geram intermediários altamente reativos que se ligam covalentemente a espécies com alta densidade de elétrons, tais como aminas, fosfatos, hidroxilas e grupos sulfidríla o que está relacionado diretamente com a citotoxicidade desses compostos sobre o DNA. As mostardas nitrogenadas (ciclofosfamida e ifosfamida) são as principais representantes dentre esses agentes (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012, p. 1677).

A alquilação da base nitrogenada guanina presente no DNA é uma reação altamente favorecida frente as demais bases (adenina, timina e citosina) e isso faz com que a guanina se torne mais ácida, o que pode acarretar no emparelhamento incorreto com a timina durante a replicação gerando uma molécula de DNA anômala e ineficaz. Observa-se também a quebra do anel imidazólico da guanina, o que contribui ainda mais na ineficácia do ácido nucléico em questão. E por fim, ocorre a ligação cruzada entre dois resíduos de guanina de modo que o DNA fica impedido de realizar o processo de replicação, bem como o de transição (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012, p. 1677; KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014, p. 953-955).

Os compostos de platina (cisplatina, carboplatina e oxaliplatina) agem de forma muito semelhante aos agentes alquilantes, entretanto também pode ocorrer a formação de ligações cruzadas entre resíduos de adenina e citosina. E ainda mais, eles se ligam às proteínas tanto citoplasmáticas como nucleares resultando numa ação sinérgica às lesões do DNA (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014, p. 957-958).

Os antibióticos antitumorais, representados principalmente pelas antraciclina daunorrubicina e doxorubicina, e pela dactinomicina, exercem sua citotoxicidade através de quatro mecanismos: (1) geram ligações de alta afinidade no DNA por intercalação, o que impede tanto a replicação como a transição; (2) inibe enzimas que aliviam a hipertorção do DNA tais como a topoisomerase II; (3) geram radicais livres de semiquinona e de oxigênio, os quais são altamente deletérios para as biomacromoléculas, e (4) ligam-se às membranas celulares alterando assim a fluidez e o transporte iônico (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012, p. 1712-1715).

Dentre os CCE, tem-se os antimetabólitos (análogos de purinas, pirimididas e antagonistas da síntese do folato), antimitóticos (alcaloides da Vinca e taxanos), os inibidores da topoisomerase II (epipodofilotoxinas) e alguns antibióticos antitumorais (bleomicina). Todos estes agem somente em células que estejam em atividade mitótica uma vez que, como explanado anteriormente, agem em uma ou mais fase do ciclo celular (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014, p. 958-965).

Pela própria farmacologia dos antineoplásicos, é de se esperar que estes inibam a hematopoiese em algum nível, uma vez que essa última é dotada de uma alta atividade mitótica, logo é altamente suscetível a ação dessa classe de fármacos. Portanto, pacientes oncológicos devem ser constantemente monitorados para mielossupressão (FERDINANDI; FERREIRA, 2009).

4.4.2 Anticonvulsivantes

Em torno de 1% da população mundial tem diagnóstico positivo para epilepsia. Tal patologia é o segundo mais comum transtorno neurológico ficando atrás somente dos acidentes vasculares encefálicos e, apesar da farmacoterapia anticonvulsivante permitir o manejo das convulsões em 80% desses pacientes, os demais 20% não respondem a nenhum tratamento farmacológico disponível (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014, p. 403).

Apesar da difícil e não totalmente elucidada etiologia das epilepsias, elas são divididas em crises parciais (simples e complexas) e generalizadas (do tipo ausência, mioclônicas e tonicoclônicas). Nas parciais, as descargas neuronais desordenadas são geradas focalmente e não se propagam, permanecendo assim *in loco*. Já nas generalizadas, essas mesmas descargas neuronais anômalas envolvem os dois hemisférios simultaneamente e se difundem. As convulsões geradas pelas epilepsias generalizadas do tipo ausência são também chamadas de pequeno mal e a do tipo tonicoclônicas de grande mal (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012, p. 583-585).

Os anticonvulsivantes podem agir através de três mecanismos: (1) aumentando a transmissão inibitória GABAérgica; (2) diminuindo a transmissão excitatória glutamatérgica, ou (3) modificação das condutâncias iônicas do sódio e/ou do cálcio. Vale ressaltar que tais fármacos não são curativos, apesar da inegável eficácia destes, e sim paliativos (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014, p. 404).

Fármacos tais como o ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, etossuximida, lamotrigina, dentre outros, são sabidamente indutores de discrasias sanguíneas que variam de uma anemia a até agranulocitose e trombocitopenia. Várias dessas discrasias são induzidas dependendo da dose do fármaco usado pelo paciente, o que pode ser resolvido pelo ajuste do medicamento em questão, entretanto muitas outras não o são (FLANAGAN; DUNK, 2008).

A carbamazepina causa leucopenia em até 21% de seus usuários durante os três primeiros meses de tratamento e embora possa ser reversível, casos de alto risco devem ser monitorados. Casos de anemia hemolítica associada com insuficiência renal foram relatados associados à fenitoína. O ácido valproico foi associado à trombocitopenia dose-dependente que tende a ser revertida com a redução da dose (DUKES; ARONSON, 2000, p. 179, 181, 184).

4.4.3 Antipsicóticos

A esquizofrenia é um dos transtornos psicóticos mais proeminente do mundo que afeta cerca de 1% da população mundial, possuindo uma taxa de prevalência maior em homens (MARI; LEITÃO, 2000). Já o transtorno afetivo bipolar é uma patologia que afeta o humor, entretanto não é considerado um tipo de psicose, embora alguns casos possam apresentar sintomas psicóticos. Estima-se que 1,5% da população mundial é afetada por esse tipo de transtorno (MILLER, 2016).

A teoria da hiperatividade dopaminérgica proposta por Arvid Carlsson foi a precursora para o entendimento fisiopatologia da esquizofrenia, abrindo caminho para estudos e a postulação de mais duas teorias: a serotoninérgica e a glutamatérgica. Em cima dessas teorias, comprovadas em grande parte empiricamente, começou a desenvolver-se uma farmacoterapia mais eficaz (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012, p. 417).

Os antipsicóticos são classificados como típicos, ou de primeira geração, e atípicos, ou de segunda geração. Os típicos, tais como a clorpromazina e o haloperidol, exercem seus efeitos farmacológicos através do antagonismo dos receptores dopaminérgicos do subtipo D₂ na chamada via mesolímbica, também chamada de via da recompensa. Essa via se estende, através do feixe prosencefálico medial, da área tegumentar ventral, no mesencéfalo, até o núcleo *accumbens*, próximo ao córtex orbitofrontal. Já os atípicos, cujo protótipo foi a clozapina, agem da mesma forma que os típicos, porém, concomitantemente, antagonizam os receptores

serotoninérgicos do subtipo 5-HT_{2A}. Outros exemplos dessa classe de fármacos são a risperidona e olanzapina (RANG *et al.*, 2016, p. 1284-1287).

Todos os fármacos supracitados nesse tópico causam discrasia sanguíneas, principalmente agranulocitose e neutropenia, bem como trombocitopenia (FLANAGAN; DUNK, 2008). A incidência de agranulocitose varia de 1 caso em 3000 a 1 caso em 250 mil, dentro dos primeiros 2 meses de tratamento. A clozapina é o fármaco mais implicado em tal discrasia com incidência de 0,8% em 1 ano e de 0,9% em 1 ano e meio de tratamento (DUKES; ARONSON, 2000, p. 149-150).

4.4.4 Antibióticos

Após as contribuições inestimáveis de Louis Pasteur, Robert Koch e de Alexander Fleming, muitas moléstias que assolaram a humanidade desde seu surgimento começaram a ser controladas e até mesmo debeladas, uma vez que, através de seus estudos em identificação de patógenos e seus mecanismos fisiopatológicos e patogênicos, propiciou a introdução da quimioterapia antimicrobiana (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012, p.1365).

A quimioterapia antimicrobiana abrange todos os fármacos que agem contra bactérias, vírus, fungos, protozoários e helmintos. Contudo, apesar da palavra antibiótico, que vem do grego e significa “*contra a vida*”, ser aplicável a qualquer substância produzida por um organismo vivo para matar outro, seu uso tende a ser restrito aos fármacos antibacterianos tanto naturais, como semissintéticos e sintéticos (RANG *et al.*, 2016, p. 1431-1432).

Os antibióticos podem ser agrupados em três grandes grupos de acordo com o seu alvo farmacológico, alvos estes altamente seletivos uma vez que são exclusivos dos microrganismos procariotos: (1) Fármacos que agem na parede celular (β -lactâmicos penicilínicos, cefalosforínicos, a vancomina, etc.); (2) Fármacos que agem nos ribossomos bacterianos (tetraciclina, macrolídeos, aminoglicosídeos, etc.) e (3) Fármacos que interferem no metabolismo do DNA bacteriano (sulfonamidas, quinolonas, etc.) (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014, p. 789).

Dentre todas as classes de fármacos antibióticos, observa-se que, em ordem decrescente de risco relativo e de incidência, as cefalosporinas, sulfonamidas, penicilinas e as tetraciclina são os principais indutores de discrasias sanguíneas (HUERTA; RODRÍGUEZ, 2002). Casos de aplasia medular, induzida principalmente pelo cloranfenicol, e anemia

hemolítica, induzida principalmente por cefalosporinas de gerações mais antigas, são geralmente de elevada gravidade médica (BASS; TUSCANO, E.; TUSCANO, J., 2014; FREITAS; SILVA, 2016).

4.4.5 Antitireoidianos

O hipertireoidismo é uma patologia da glândula tireoide que é caracterizada pelo pela hiperprodução dos hormônios tri-iodotironina (T₃) e tiroxina (T₄). Essa hiperprodução leva a um feedback negativo sobre as células tireotróficas da hipófise anterior ou adenohipófise, o que acarreta numa supressão do hormônio estimulante da tireoide (TSH). O hipotálamo também sofre esse mesmo feedback negativo, causando assim uma hipoprodução do hormônio liberador de tireotrofina (TRH). O conjunto da grande sintomatologia hipertireoidiana recebe o nome de tireotoxicose, que é manifestado em quase todos os sistemas corporais humanos. O indivíduo acometido tende a ser magro com fraqueza e fadiga muscular, nervoso e/ou irritadiço, podendo apresentar problemas cardiovascular e respiratórios, dentre muitos outros (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014, p. 681-685).

O hipertireoidismo pode ser causado pela Doença de Graves (forma mais comum), bócio tóxico uninodular ou multinodular, tireoidite subaguda ou por um adenoma tireoidiano. Já a terapêutica consiste em: (1) Antitireoidianos tioamidas; (2) Iodetos; (3) Iodo radioativo I¹³¹; (4) Antagonistas β-adrenérgicos (Usados como adjuvantes tendo o propranolol como o mais prescrito dessa classe), e (5) tireoidectomia (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014, p. 688-692).

Dentre os fármacos supracitados, as tioamidas e os iodetos são os maiores indutores de discrasias sanguíneas, onde o principal distúrbio manifestado é a agranulocitose, embora existam relatos de casos de aplasia medular. Observa-se que a incidência é de cerca de 0,3% a 1% e que acomete mais mulheres do que homens numa razão de 5:1 (ANDRÈS; MALOISEL, 2008; BORTOLUZI *et al.*, 2004). Já em um grande estudo europeu-israelense apontou uma incidência de 3 casos em 10 mil usuários de tioamidas com uma taxa de mortalidade de 1 em 45 casos (DUKES; ARONSON, 2000, p. 1490).

4.4.6 AINEs

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são todos ácidos orgânicos fracos, com a exceção da nabumetona, um pró-fármaco de cetona que é metabolizado gerando o fármaco ativo ácido. Além de suas propriedades anti-inflamatórias, os AINEs também são analgésicos e antipiréticos. Em graus variados, todos eles também são antiagregantes plaquetários, à exceção dos coxibes (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014, p. 636).

O mecanismo geral compartilhado com todos os AINEs é a interferência na síntese dos eicosanoides: prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos, através da inibição das enzimas ciclo-oxigenase isoformas 1 e 2 (COX-1 e COX-2). A seletividade frente as duas isoformas varia entre os fármacos (ácido acetilsalicílico inibe mais seletivamente a COX-1; diclofenaco mais seletivo para a COX-2; celecoxibe mais seletivo até 20 vezes para a COX-2; ibuprofeno inibe COX-1 e COX-2 quase que na mesma intensidade, etc.) (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012, p. 962-963).

Em concentrações mais elevadas, os AINEs podem também reduzir a produção de radicais superóxido, induzir a apoptose, interferir na quimiotaxia leucocitária e diminuir a atividade da óxido nítrico sintase (NOS), embora haja divergências sobre se qualquer uma dessas ações possa efetivamente influenciar na atividade anti-inflamatória geral destes fármacos (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012, p. 963).

Além da alteração hematológica dose-dependente clássica atrelada a muitos AINEs (interferência no metabolismo plaquetário), que em determinadas patologias essa interferência é benéfica e almejada, quase todos eles, em algum nível, causam neutropenia e/ou trombocitopenia. Fármacos derivados pirazolônicos como a dipirona (metamizol), fenilbutazona e oxifembutazona estão ligados a casos de agranulocitose (IBÁÑEZ *et al.*, 2005a; IBÁÑEZ *et al.*, 2005b).

A incidência anual mundial de agranulocitose induzida pela dipirona foi de 4,4% em 1 milhão de usuários com uma taxa de mortalidade de 0,4% em 1 milhão. Casos de anemia aplástica também foram relatados com uma taxa de incidência anual de 2,2% em 1 milhão de usuários com uma taxa de mortalidade de 40% em 2 anos (DUKES; ARONSON, 2000, p. 249).

5 METODOLOGIA

5.1 Tipo de pesquisa

Trata-se de um estudo descritivo exploratório através de levantamento bibliográfico com utilização de artigos científicos e tese publicados em meio eletrônico e livros de ensino superior abordando o tema discrasias sanguíneas induzidas por fármacos.

Foi utilizada a revisão narrativa da literatura de caráter descritivo-discursivo que permite a prevenção de vieses no processo de inclusão dos estudos e isso possibilita a atualização do conhecimento acerca de um tema específico. Entretanto, tal estudo pode não ser reprodutível, e em alguns casos incompleto ou até mesmo inconclusivo (ATALLAH; CASTRO, 1997, p. 12-15).

5.2 Material e método

O levantamento bibliográfico foi realizado entre os meses de fevereiro e maio de 2018, através da utilização de livros de ensino superior e de publicações indexadas e catalogadas nas bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE[®]), PubMed e Scientific Electronic Library Online (SCIELO), acessadas através do portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), bem como no Google Acadêmico. Para a busca bibliográfica, foram usados os descritores ou palavras-chave, em inglês e em português: medula óssea, discrasias sanguíneas, alterações hematológicas, agranulocitose, neutropenia, trombocitopenia, aplasia medular, anemia, aplástica, megaloblástica, hemolítica, psicotrópicos, anticonvulsivantes, anti-inflamatórios, AINEs, antibióticos, antineoplásicos, agentes alquilantes, antitireoidianos e epidemiologia.

5.3 Critérios de inclusão

1. Publicações realizadas entre os anos de 2000 a 2017.
2. Discrasias sanguíneas induzidas por fármacos
3. Principais classes de fármacos indutores de discrasias sanguíneas

5.4 Amostra

A amostra foi composta por 29 artigos científicos, 1 tese e 8 livros de ensino superior selecionados de acordo com os critérios de inclusão acima descritos. Após a seleção, foi realizada uma leitura crítica dos textos e depois foram destacados os dados relevantes. Em seguida, foram realizados resumos num banco de dados através do Microsoft Word 2016[®]. A relação abaixo (QUADRO 1) lista os artigos científicos e a tese que compõem o objeto desse estudo. Os livros de ensino superior usados como suporte também foram listados (QUADRO 2), ambos ordenados em ordem crescente do ano de publicação.

Quadro 1 – Produções científicas que compõem este estudo.

Numeração	Autor/Ano	Artigos científicas
1	Huerta e Rodríguez, 2002	Risk of Clinical Blood Dyscrasia in a Cohort of Antibiotic Users
2	Bortoluzi <i>et al.</i> , 2004	Agranulocitose induzida por metimazol
3	Stübner <i>et al.</i> , 2004	Blood Dyscrasias Induced by Psychotropic Drugs
4	Van den Bemt, Meyboom e Egberts, 2004	Drug-Induced Immune Thrombocytopenia
5	Brodsky, Jones, 2005	Aplastic anaemia
6	Ibáñez <i>et al.</i> , 2005a	Agranulocytosis associated with dipyron (metamizol)
7	Ibáñez <i>et al.</i> , 2005b	Population-Based Drug-Induced Agranulocytosis
8	Meira <i>et al.</i> , 2005	Bone Marrow Features in Children with HIV Infection and Peripheral Blood Cytopenias
9	Menajovsky, 2005	Heparin-induced thrombocytopenia: Clinical manifestations and management strategies

Continua

Numeração	Autor/Ano	Artigos científicas
10	Van Wijk e Van Solinge, 2005	The energy-less red blood cell is lost: Erythrocyte enzyme abnormalities of glycolysis
11	Aslinia, Mazzo e Yale, 2006	Megaloblastic Anemia and Other Causes of Macrocytosis
12	Handoko <i>et al.</i> , 2006	Risk of Aplastic Anemia in Patients Using Antiepileptic Drugs
13	Marsh, 2006	Making Therapeutic Decisions in Adults with Aplastic Anemia
14	Wickramasinghe, 2006	Diagnosis of megaloblastic anaemias
15	Andersohn, Konzen e Garbe, 2007	Systematic Review: Agranulocytosis Induced by Nonchemotherapy
16	Aster e Bougie, 2007	Drug-induced immune thrombocytopenia
17	Andrès e Maloisel, 2008	Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia
18	Flanagan e Dunk, 2008	Haematological toxicity of drugs used in Psychiatry
19	Thomas <i>et al.</i> , 2008	Antithyroid Drug-Induced Aplastic Anemia
20	Ferdinandi e Ferreira, 2009	Agentes alquilantes: Reações adversas e complicações hematológicas
21	Garratty, 2009	Drug-induced immune hemolytic anemia
22	George e Aster, 2009	Drug-induced thrombocytopenia: Pathogenesis, evaluation, and management
23	Maluf <i>et al.</i> , 2009	Incidence and risk factors of aplastic anemia in Latin American countries: The LATIN case-control study

Continua

Numeração	Autor/Ano	Artigos científicas
24	Tesfa, Keisu e Palmblad, 2009	Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: Possible mechanisms and management
25	Garratty, 2010	Immune hemolytic anemia associated with drug therapy
26	Junqueira, 2012	Desafios metodológicos em Epidemiologia: Uma abordagem com foco na reação adversa da trombocitopenia induzida por heparina e na condição clínica da dor lombar
27	Ferreira <i>et al.</i> , 2013	Alterações hematológicas induzidas por medicamentos convencionais e alternativos
28	Bass, E. Tuscano e J. Tuscano, 2014	Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia
29	Hersdorffer e Longo, 2015	Drug-Induced Megaloblastic Anemia
30	Freitas e Silva, 2016	Aplasia Medular Correlacionada a Administração do Cloranfenicol

Fonte: dados da pesquisa

Quadro 2 – Livros de ensino superior usados como suporte neste estudo.

Numeração	Autor/Ano	Livros de ensino superior
1	Dukes e Aronson, 2000	Meyler's Side Effects of Drugs: An Encyclopedia of Adverse Reactions and Interactions
2	Thelm, Diem e Haferlach, 2004	Color Atlas of Hematology: Practical Microscopic and Clinical Diagnosis
3	Lorenzi, 2006	Manual de hematologia: Propedêutica e clínica.
4	Junqueira e Carneiro, 2008	Histologia básica
5	Brunton, Chabner e Knollmann, 2012	As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman
6	DiPiro <i>et al.</i> , 2014	Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach
7	Katzung, Masters e Trevor, 2014	Farmacologia básica e clínica
8	Rang <i>et al.</i> , 2016	Rang & Dale Farmacologia

Fonte: dados da pesquisa

Após a leitura e análise do material selecionado, foi criado 5 agrupamentos divididos por temas que englobam: agranulocitose induzida por fármacos, anemia megaloblástica induzida por fármacos, trombocitopenia induzida por fármacos, anemia hemolítica induzida por fármacos e anemia aplástica induzida por fármacos. No entanto, isto não exclui a possibilidade de as produções científicas abordarem outros temas, relacionados ou não, na classificação criada para esta revisão bibliográfica.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com o propósito do presente trabalho, foram selecionadas produções científicas a nível mundial com o intuito de trazer à luz mais informações acerca da incidência de alterações hematológicas induzidas por fármacos.

Com a finalidade de explorar mais esse tema, foi realizado um levantamento sobre essas reações adversas na literatura médica e então foram consideradas 30 produções científicas que se adequaram aos critérios de inclusão. Também foram utilizados 8 livros de ensino superior para um suporte de conhecimentos básicos e/ou clínicos.

Para a melhor organização dos dados, na tabela 1 foram relacionadas as produções científicas (artigos e a tese) envolvidos nessa pesquisa numerados conforme foi definido no quadro 1.

Tabela 1 – Distribuição das produções científicas de acordo com os temas.

Temas abordados	Número dos artigos
Agranulocitose induzida por fármacos	2, 6, 7, 15, 17 e 24
Trombocitopenia induzida por fármacos	4, 9, 16, 22 e 26
Anemia megaloblástica induzida por fármacos	8, 11, 14 e 29
Anemia hemolítica induzida por fármacos	10, 21, 25 e 28
Anemia aplástica induzida por fármacos	5, 12, 13, 19, 23 e 30
Dois ou mais dos temas supracitados	1, 3, 18, 20 e 27
Total	30

Fonte: dados da pesquisa

Já na tabela 2 consta a quantidade de produções científicas publicados relacionados com um determinado período.

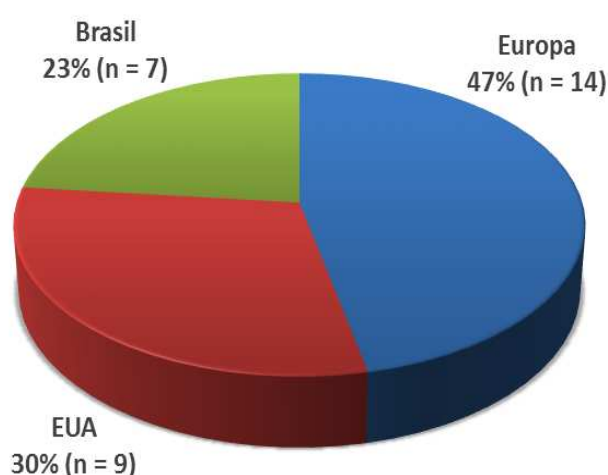
Tabela 2 – Distribuição das produções científicas segundo o ano de publicação.

Ano da publicação	Quantidade	Percentual (%)
2000 – 2006	14	46,7
2007 – 2012	12	40
2013 – 2017	4	13,3
Total	30	100,00

Fonte: dados da pesquisa

Os anos de 2005, 2006 e 2009 apresentaram o maior número de publicações dentre a amostragem utilizada nesse trabalho com 6, 4 e 5 artigos publicados respectivamente. Nessa mesma amostragem de 30 produções científicas, 7 foram de origem brasileira (números 2, 8, 20, 23, 26, 27 e 30), sendo que o artigo 23 contou com a participação de pesquisadores argentinos e mexicanos num estudo multicentro, 14 foram de origem europeia (Reino Unido, França, Espanha, Alemanha, Suécia, Holanda e Grécia) e 9 dos Estados Unidos da América (EUA) (GRÁFICO 1).

Gráfico 1 – Distribuição percentual da amostra das publicações científicas por região.



Fonte: dados da pesquisa

6.1 Agranulocitose induzida por fármacos

Quadro 3 – Artigos científicos em destaque no tópico: Agranulocitose induzida por fármacos.

Numeração	Autor/Ano	Artigos científicos
3	Stübner <i>et al.</i> , 2004	Blood Dyscrasias Induced by Psychotropic Drugs
6	Ibáñez <i>et al.</i> , 2005a	Agranulocytosis associated with dipyron (metamizol)
7	Ibáñez <i>et al.</i> , 2005b	Population-Based Drug-Induced Agranulocytosis
17	Andrès e Maloisel, 2008	Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia
24	Tesfa, Keisu e Palmblad, 2009	Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: Possible mechanisms and management

Andrès e Maloisel (2008) relatam que fármacos das classes β -lactâmicos penicilínicos e cefalosforínicos, sulfonamidas, antitireoidianos tioamidas, antipsicóticos, anticonvulsivantes e AINEs já estão bem estabelecidos na literatura médica ao induzirem agranulocitose ou granulocitopenia ou ainda neutropenia aguda e que a característica mais marcante é a profunda diminuição ou falta absoluta de granulócitos no sangue, o que resulta num contagem igual ou menor que 500 células/mm³ de neutrófilos. Entretanto, para que um determinado fármaco seja implicado como causador dessa alteração hematológica, é preciso atender aos critérios:

- a) surgimento de agranulocitose durante o tratamento com o fármaco em questão ou dentro de 7 dias depois da tomada do mesmo e completa recuperação com mais de 1.500/mm³ de neutrófilos no sangue dentro de 1 mês após a descontinuação do fármaco;
- b) recorrência de agranulocitose ao haver a reexposição ao fármaco em questão (situação rara e altamente crítica devido ao risco de complicação e de mortalidade);

- c) critérios de exclusão: qualquer histórico de neutropenia congênita ou imune, doença infecciosa recente (principalmente viral), terapia antineoplásica recente (quimioterapia, radioterapia ou imunoterapia) e existência de alguma doença hematológica subjacente.

Andrès e Maloisel (2008) constataram também que a incidência na Europa é de 1 a 9 casos por 1 milhão de habitantes em 1 ano e nos EUA a incidência é ainda maior, com 2 a 15 casos por 1 milhão de habitantes em 1 ano. Observou-se também que 2/3 dos pacientes acometidos desenvolvem quadros de septicemia grave e que os maiores de 65 anos apresentam um pobre prognóstico, apesar da taxa de mortalidade estar em torno de 5%.

Ibáñez *et al.* (2005a) realizaram um estudo de acompanhamento com pouco mais de 78 milhões de pessoas ao ano em laboratórios hematológicos espanhóis no que 396 casos de agranulocitose foram confirmados e que os derivados pirazolônicos, principalmente a dipirona (metamizol), carregaram um risco relativo (RR) ajustado de 25,8 [intervalo de confiança (IC) 95%, 8,4-79,1] de induzir a agranulocitose se comparada aos demais AINEs uma vez que estes estão mais relacionados a efeitos adversos gastrointestinais. Notou-se que a incidência de casos foi de 1 a 5 por 1 milhão de habitantes ao 1 ano, motivos pelos quais tal fármaco ou foi retirado do mercado de alguns países europeus (Reino Unido, França, Dinamarca, Noruega, Suécia etc.), bem como nos EUA, ou sofreu restrições de uso em outros.

Em um outro estudo, Ibáñez *et al.* (2005b), constataram que além dos AINEs, os antitireoidianos tiamidas (PTU – propiltiouracila, carbimazol e metimazol) também figuram como os principais responsáveis pelos números de novos casos de agranulocitose (OR, 52,75 [IC 95%, 5,82-478,03]). Já Huerta e Rodríguez (2002) demonstraram em um estudo retrospectivo de Coorte com 822.048 pessoas que 70 destas desenvolveram agranulocitose e que o RR foi de 3,2 [IC 95%, 1,5-6,5] em pacientes usando um único tipo de antibiótico e RR de 17,7 [IC 95%, 4,1-76,3] quando usando múltiplos antibióticos. Os β -lactâmicos cefalosforínicos (RR 13,8 [IC 95%, 3,6-52,6]) e as sulfonamidas (RR 7,6 [IC 95%, 2,0-29,2]) foram os maiores causadores de agranulocitose, entretanto os β -lactâmicos penicilínicos também apresentaram números relevantes de casos (RR 3,1 [IC 95%, 1,4-7,0]).

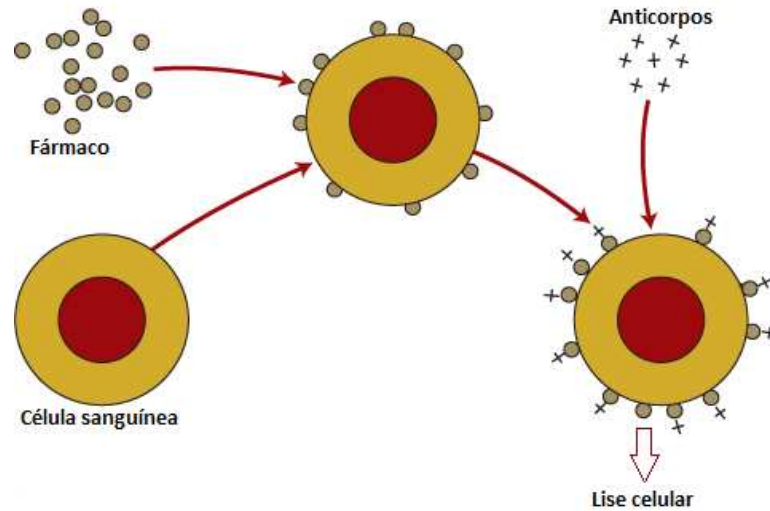
Stübner *et al.* (2004) estudaram a incidência de agranulocitose em pacientes usuários de anticonvulsivantes e antipsicóticos e constataram que a clozapina (0,18%), um antipsicótico atípico ou de segunda geração, e a carbamazepina (0,14%), um anticonvulsivante inibidor dos canais de sódio-dependentes de voltagem, foram os maiores causadores, dentre os

fármacos psicotrópicos, dessa alteração hematológica com a clozapina gerando o prognóstico mais desfavorável dentre estes. Por conta disso, preconiza-se que usuários desse fármaco façam hemograma completo pelo menos duas vezes ao mês para monitoramento da série branca (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014, p. 512).

Segundo Tesfa, Keisu e Palmblad (2009), as causas da desordem desse tópico não estão completamente elucidadas, porém 2 mecanismos fisiopatológicos foram propostos: *Toxicidade direta e toxicidade mediada pelo sistema imune*. No primeiro mecanismo, como seu próprio nome sugere, o fármaco, em si, administrado ou mais comumente, algum de seus metabólitos gerados pela biotransformação hepática, causam uma injúria direta nos granulócitos, principalmente nos neutrófilos, acarretando assim em uma destruição destes e essa destruição é lenta o que gera uma sintomatologia mais insidiosa. A apoptose é a maior causa de lesão aos granulócitos e é devido principalmente a indução de produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) por metabólitos do fármaco usado. Isso foi observado através de estudos com o derivado pirazolônico aminopirina (aminofenazona) e o antipsicótico atípico ou de segunda geração clozapina, sendo que o primeiro fármaco foi banido de vários países e seu uso está em declínio crescente.

Ainda segundo Tesfa, Keisu e Palmblad (2009), no segundo mecanismo, o de toxicidade mediado pelo sistema imune, o fármaco administrado ou algum metabólito deste, pode ativar erroneamente a imunidade celular e/ou humoral através de 2 caminhos principais: (1) Reação do tipo hapteno e (2) Reação do tipo complexos-imune. No primeiro o fármaco ou algum metabólito deste se liga a membrana do neutrófilo ou de seus precursores mieloides, marcando assim essa célula. O sistema imune interpreta isso como uma ameaça e induz a produção de anticorpos contra essas células, agora sensibilizadas, o que acarreta na sua destruição (FIGURA 9).

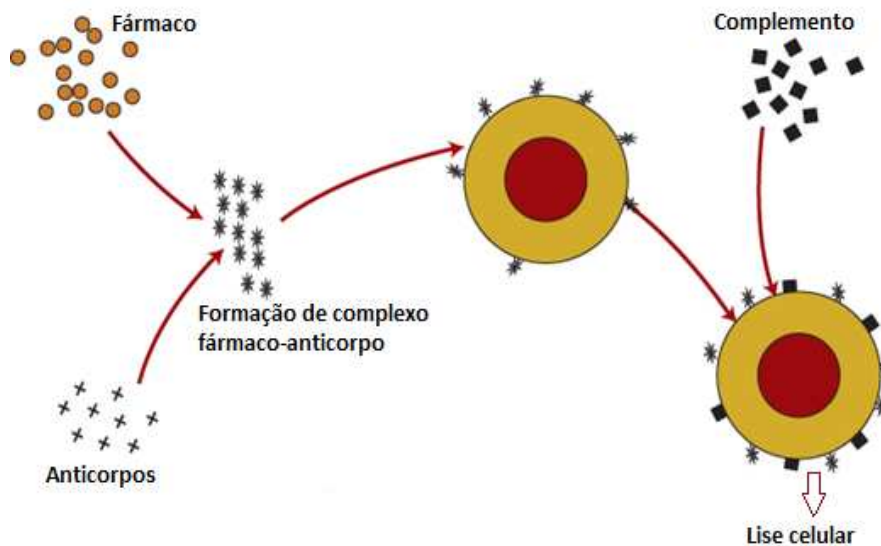
Figura 9 – Esquema do mecanismo imunológico do tipo hapteno



Fonte: DIPIRO *et al.* (2014)

No segundo, continuando com Tesfa, Keisu e Palmblad (2009), o fármaco ou algum de seus metabólitos induz diretamente a produção de anticorpos contra eles formando um complexo fármaco-anticorpo que se liga a membrana do neutrófilo ou de seus precursores mielóides e isso ativa o sistema do complemento levando a lise dessa célula (FIGURA 10).

Figura 10 – Esquema do mecanismo imunológico do tipo complexo fármaco-anticorpo



Fonte: DIPIRO *et al.* (2014)

6.2 Trombocitopenia induzida por fármacos

Quadro 4 – Artigos científicos em destaque no tópico: Trombocitopenia induzida por fármacos.

Numeração	Autor/Ano	Artigos científicos
4	Van den Bemt, Meyboom e Egberts, 2004	Drug-Induced Immune Thrombocytopenia
9	Menajovsky, 2005	Heparin-induced thrombocytopenia: Clinical manifestations and management strategies
16	Aster e Bougie, 2007	Drug-induced immune thrombocytopenia
22	George e Aster, 2009	Drug-induced thrombocytopenia: Pathogenesis, evaluation, and management

Segundo Van den Bemt, Meyboom e Egberts (2004), à exceção da heparina e seus derivados, a incidência de trombocitopenia é de 10 casos em 1 milhão de habitantes ao ano e que as principais classes de fármacos implicadas em casos de trombocitopenia são os AINEs, anticonvulsivantes e antibióticos sulfonamidas com uma incidência média de 0,96 por 10 mil habitantes ao ano. George e Aster (2009) relatam que, dentre os AINEs, paracetamol (acetaminofeno) e diclofenaco foram associados a essa alteração hematológica apresentando 7 e 5 casos, respectivamente, relatados no banco de dados da *University of Oklahoma Health Science Center*, e Aster e Bougie (2007) complementam que o ibuprofeno e o naproxeno também fazem parte dessa lista.

Já na classe dos anticonvulsivantes, Aster e Bougie (2007) citam que a carbamazepina, o ácido valproico e a fenitoína são os maiores indutores de trombocitopenia e Van den Bemt, Meyboom e Egberts (2004) observaram que dentre os antibióticos, a sulfonamida sulfametoxazol combinada com a trimetoprima, associação denominada de cotrimoxazol, é responsável por cerca de 38 casos em 1 milhão de usuários por semana deste. Já os β -lactâmicos penicilínicos são menos recorrentes.

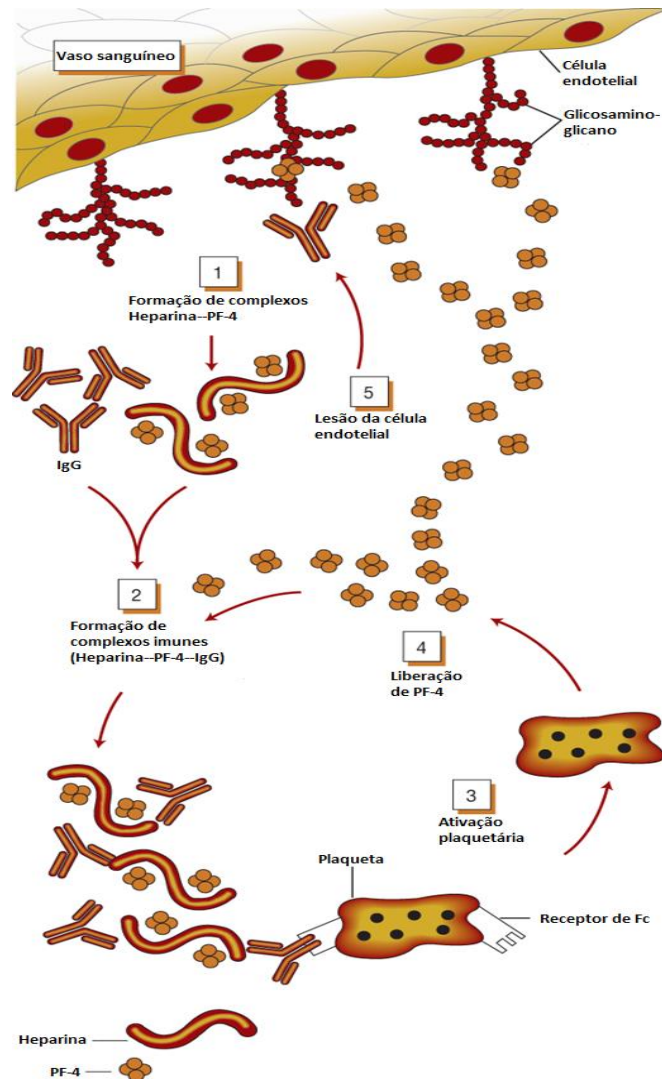
Aster e Bougie (2007) e George e Aster (2009) citam que, com exceção de heparina e seus derivados, todas as classes anteriores causam trombocitopenia que se refletem em hemorragias petequiais ou por equimoses com ou sem sangramento gengival ou nasal seguidos de hemorragias gastrintestinais ou no trato urinário. Essa discrasia pode ser induzida por

mecanismos não imunes e imune-mediados. No primeiro ocorre através da toxicidade direta do fármaco ou de algum de seus metabólitos sobre as células precursoras da linhagem megacariocítica causando assim um déficit de megacariócitos, logo uma redução plaquetária. Esse tipo de reação é comumente associado ao uso de antineoplásicos.

Já no segundo mecanismo, ainda conforme Aster e Bougie (2007) e George e Aster (2009), pode ocorrer *a reação do tipo hapteno* ou *a reação de produção de anticorpos fármaco-dependentes*. Na do tipo hapteno, o fármaco, que pode ser os antibióticos β -lactâmicos penicilínicos e até mesmo alguns cefalosporínicos de geração mais antiga, ou algum metabólito destes se liga às glicoproteínas (GP) da membrana plaquetária e isso faz com que anticorpos sejam produzidos contra essa plaqueta agora sensibilizada. Após a ligação dos anticorpos a esse complexo GP-fármaco, a plaqueta ou será fagocitada por macrófagos ou ativará o sistema complemento e será lisada. Já no segundo tipo de reação, o mecanismo é muito parecido como anterior, com a diferença de que anticorpos já presentes e circulantes na corrente sanguínea reconhecem as GPs plaquetárias como antígenos, porém não conseguem se ligar a estas por si sós. Na presença do fármaco ou de algum metabólito deste eventualmente ligada as GPs plaquetárias, esses anticorpos agora conseguem se ligar ao complexo GP-fármaco ativando assim ou o sistema complemento levando a lise plaquetária ou gerando a fagocitose dessa plaqueta. AINEs e anticonvulsivantes, assim como a vancomicina, causam trombocitopenia dessa forma. Os mecanismos imunes são os mais proeminentemente relatados na literatura médica.

De acordo com Menajovsky (2005), ainda existe uma terceira etiologia imunológica causadora de trombocitopenia que é provocada pela formação de complexos imunes e descreve o mecanismo da forma mais grave desse tipo de discrasia, a chamada trombocitopenia induzida por heparina (TIH) (FIGURA 11). Esta, ao contrário das demais trombocitopenias, não possui um quadro hemorrágico. Esta apresenta coagulações intravasculares disseminadas o que acarreta na formação profusa de trombos venosos e artérias e afeta cerca de 1% a 5% dos pacientes hospitalizados recebendo HNF e cerca de 0,8% que recebem HBPM. Tromboembolismo, necrose epitelial e gangrena de membros são acometimentos graves decorrente desse tipo de discrasia.

Figura 11 – Esquema do mecanismo imunológico proposto para explicar a TIIH



Fonte: DIPIRO *et al.* (2014)

(1) Observa-se a formação de complexos entre a heparina administrada e o fator plaquetário 4 (PF-4), este está normalmente presente no sangue em pequenas quantidades e é liberado dos grânulos α plaquetários. (2) Esse complexo é reconhecido como antigênico, o que gera a produção de anticorpos imunoglobulina G (IgG) que se ligam ao complexo anterior formando complexos imunes de (Heparina—PF-4—IgG). O fragmento cristalizável (Fc) da IgG se liga ao receptor de Fc em plaquetas adjacentes e isso causa a ativação destas (3). Após ativação, essas plaquetas liberarão uma grande quantidade de grânulos α contendo PF-4 (4) onde uma parte desses se complexará com outras moléculas de heparina, dando continuidade ao ciclo de formação de mais complexo imunes (2). (5) Outra parte se ligará aos glicosaminoglicanos (GAG) (moléculas heparina-símiles) ligados a parede dos vasos sanguíneos, sinalizando o sistema imune para produzir anticorpos IgG contra esse complexo antigênico (GAG—PF-4) aderidos na parede dos vasos. A consequência disso é o dano endotelial com a ocorrência de reação inflamatória exacerbada acompanhada de coagulação intravascular disseminada, consumindo muitas plaquetas e gerando o quadro trombocitopênico, além da formação acentuada de trombos, surgindo assim o quadro trombótico.

6.3 Anemia megaloblástica induzida por fármacos

Quadro 5 – Artigo científico em destaque no tópico: Anemia megaloblástica induzida por fármacos.

Numeração	Autor/Ano	Artigos científicos
8	Meira <i>et al.</i> ,2005	Bone Marrow Features in Children with HIV Infection and Peripheral Blood Cytopenias
11	Aslinia, Mazzo e Yale, 2006	Megaloblastic Anemia and Other Causes of Macrocytosis
14	Wickramasinghe, 2006	Diagnosis of megaloblastic anaemias
29	Hersdorffer e Longo, 2015	Drug-Induced Megaloblastic Anemia

Hesdorffer e Longo (2015) relatam que os antineoplásicos, anticonvulsivantes, antibióticos penicilínicos, as tetraciclina, o cloranfenicol e as sulfonamidas são os principais indutores da anemia megaloblástica. Estes podem afetar a disponibilidade celular ou a utilização do ácido fólico e/ou da cobalamina (vitamina B₁₂). No caso dos antineoplásicos, o grupo dos antimetabólitos são responsáveis pela grande maioria dos casos, uma vez que seu mecanismo de ação consiste em interferir no metabolismo do DNA ao competir com as bases nitrogenadas purínicas ou pirimidínicas, à exceção do metotrexato (MTX) que interfere na síntese dos precursores dessas bases. Contudo, alterações neurológicas também podem se manifestar por carência de vitamina B₁₂ já que a alimentação, de modo geral, é fortificada com folato, o que mascara a anemia megaloblástica e isso leva a alterações na homeostasia neuronal levando a instalação de neuropatias.

Ainda de acordo com Hesdorffer e Longo (2015), os antibióticos, à exceção das sulfonamidas, tendem a alterar os parâmetros de absorção intestinal ílica do folato, bem como da vitamina B₁₂, e os anticonvulsivantes, pelo fato de muitos deles, tais como a carbamazepina e a fenitoína, serem potentes indutores enzimáticos, aumentam a utilização do folato e da vitamina B₁₂ através do sistema microsomal hepático, o que gera uma carência destes compostos na hematopoiese. Já as sulfonamidas, assim como o MTX, interferem na síntese de precursores das bases nitrogenadas tanto purínicas como pirimidínicas, embora as consequências da inibição da síntese dessa última sejam mais deletérias do que a primeira.

Na figura prévia 5, observa-se a presença de células precursoras megaloblásticas com a cromatina visivelmente mais difusa e menos condensada, o que confere um aspecto “gigante” a estas células e essa anormalidade está diretamente atrelada a alterações no metabolismo do DNA, neste caso devido a interferências na homeostasia do folato e/ou da vitamina B₁₂. Já na figura prévia 3, tem-se eritrócitos megaloblásticos, que refletem essa homeostasia falha e a ocorrência de uma célula precursora eritrocitária (eritroblasto policromático) que em condições normais não é encontrado no sangue periférico (ASLINIA; MAZZA; YALE, 2006; WICKRAMASINGHE, 2006).

Muito embora não esteja dentro do escopo deste trabalho, é relevante ressaltar que pacientes usuários de fármacos antirretrovirais do grupo inibidores nucleosídeo/nucleotídeo da transcriptase reversa (INTRs) (lamivudina, zidovudina, tenofovir, etc.), fármacos anti-herpéticos (aciclovir, ganciclovir, etc) e fármacos para combater o citomegalovírus (CMV) (ganciclovir, dentre outros) (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014, p. 862 – 876); também desenvolvem anemia megaloblástica em certo nível e para o médico infectologista, alteração no VCM é um indicativo de que o paciente está seguindo a farmacoterapia, embora essa alteração deva ser devidamente monitorada (MEIRA *et al.*, 2005).

6.4 Anemia hemolítica induzida por fármacos

Quadro 6 – Artigos científicos em destaque no tópico: Anemia hemolítica induzida por fármacos.

Numeração	Autor/Ano	Artigos científicos
21	Garratty, 2009	Drug-induced immune hemolytic anemia
25	Garratty, 2010	Immune hemolytic anemia associated with drug therapy
28	Bass, E. Tuscano e J. Tuscano, 2014	Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia

Garratty (2009, 2010) cita que os mecanismos fisiopatológicos da anemia hemolítica induzida por fármacos que ativam o sistema imune têm mudado ao longo dos últimos 50 anos. Contudo, o que é indubitavelmente aceito pela comunidade científica é o fato de que muitos fármacos se ligam, covalentemente ou de forma mais efêmera, às proteínas da membrana eritrocitária formando complexos e que esses complexos (fármaco-proteína) são

reconhecidos como antigênicos e estimulam a produção de anticorpos contra estes (mecanismo muito parecido com o observado na agranulocitose) causando assim uma hemólise disseminada.

Bass, E. Tuscano e J. Tuscano (2014) relatam que cerca de 150 fármacos foram relacionados com a anemia hemolítica e dentre estes os mais representativos são os antibióticos β -lactâmicos penicilínicos e cefalosporínicos, as tetraciclina e os antineoplásicos derivados da platina. O uso da cefalosforina de segunda geração cefotetana ou altas doses de penicilina G (benzilpenicilina) ou V (fenoximetilpenicilina) foram os precursores para o entendimento da fisiopatologia desse tipo de discrasia. Já na atualidade, a cefalosforina de terceira geração ceftriaxona e a penicilina piperacilina são os maiores causadores, dentre os antibióticos, de anemia hemolítica.

Garratty (2009) cita que de 1971 a 2008 a cefotetana foi responsável por 47 casos de anemia hemolítica com 5 fatalidades, seguida da ceftriaxona com 29 casos sendo 10 fatais. As associações de β -lactâmicos penicilínicos com inibidores de β -lactamase, tais como amoxicilina + clavulanato, piperacilina + tazobactam, e ampicilina + sulbactam também fazem parte do elenco de fármacos associados à anemia hemolítica.

Já em outro estudo, Garratty (2010) cita que as cefalosforinas cefotetana e ceftriaxona e a penicilina piperacilina são as três maiores causadoras de anemia hemolítica dentre os antibióticos e que de 2000 a 2009 houve 36 casos com 4 fatalidades associados à cefotetana, 17 casos com 5 fatalidades associados à ceftriaxona e 14 casos com 1 fatalidade associados à piperacilina.

Garratty (2009), relata que foi constatada a existência de reatividade cruzada entre os anticorpos anti-cefotetana (cefalosporina de 2ª geração) e anticorpos anti-ceftriaxona (3ª geração) contra outras cefalosforinas e até mesmo contra não cefalosforínicos que detêm uma certa similaridade molecular, tais como as penicilinas, levando a recomendação de se evitar a administração de qualquer tipo de cefalosporina. Quanto as penicilinas, o uso destas deve ser diligentemente monitorado.

Ainda que não esteja dentro do escopo deste trabalho, é pertinente citar que Bass, E. Tuscano e J. Tuscano (2014) e Garratty (2009, 2010) relatam que cerca de 15% dos pacientes hipertensos usuários do fármaco simpaticoplégico de ação central α -metildopa (ou simplesmente metildopa) apresentaram formação de auto-anticorpos contra os eritrócitos durante o seu uso e mesmo até meses após a retirada desse fármaco. Contudo, somente cerca

de 1% destes vem a desenvolver a anemia hemolítica apresentando hemólise de leve a moderada, podendo também apresentar quadros de hemoglobinúria ao longo de algumas semanas após o uso do fármaco. Tal situação é algo que ainda gera interrogações na comunidade científica e sua importância é destacada devido ao fato da metildopa ser o anti-hipertensivo de primeira escolha para mulheres gestantes em muitos casos.

6.5 Anemia aplástica induzida por fármacos

Quadro 7 – Artigos científicos em destaque no tópico: Anemia aplástica induzida por fármacos.

Numeração	Autor/Ano	Artigos científicos
12	Handoko <i>et al.</i> , 2006	Risk of Aplastic Anemia in Patients Using Antiepileptic Drugs
19	Thomas <i>et al.</i> , 2008	Antithyroid Drug-Induced Aplastic Anemia
30	Freitas e Silva, 2016	Aplasia Medular Correlacionada a Administração Do Cloranfenicol

Freitas e Silva (2016) relatam que o fármaco cloranfenicol, um inibidor dos ribossomos bacterianos, são responsáveis por cerca de 2 a 3 casos em 1 milhão de habitantes por ano e que 70% das discrasias sanguíneas causados por este fármaco correspondem a AAA. O mecanismo fisiopatológico pelo qual o cloranfenicol age é através de lesões às células-tronco hematopoiéticas por meio de seus metabólitos que detêm um anel nitrobenzeno reduzido formando um grupo nitroso que interage fortemente com o DNA, causando assim lesões cromossômicas e eventual morte das células hematopoiéticas. DiPiro *et al.* (2014, p. 361) citam a instalação de um sistema imune hiper-reativo em acometidos por AAA com altas taxas séricas de citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina-2, interferon- γ , fator de necrose tumoral α (TNF- α), dentre outras, e estas causam agressões ao microambiente da medula óssea vermelha, o que acarreta em uma destruição disseminada desta gerando assim um quadro de hipocelularidade com pancitopenia periférica. Essa hiperatividade imunológica parece ser induzida pelo fármaco através de mecanismos de indução de produção de anticorpos.

Já Thomas *et al.* (2008) relatam que os antitireoidianos tioamidas PTU, carbimazol e metimazol foram associados à agranulocitose bem como com AAA (pelo menos 34 casos até o ano de 2008). Destes 3 fármacos, o metimazol figura como o principal causador da discrasia desse tóxica (31 dos 34 casos relatados). Adicionalmente, outros 14 casos foram relatados no sistema britânico de Farmacovigilância *Yellow Card Scheme* com o pró-fármaco carbimazol sendo responsável por 11 dos 14 casos, seguido do metimazol com 3 casos. Relatos de AAA induzida por PTU são raros, se comparados aos anteriores, entretanto existem registros na literatura médica de tais casos. Observou-se ainda que as ocorrências de AAA estão ligadas a doses mais elevadas desses fármacos e que mulheres tendem a ser mais acometidas por tal distúrbio. Muito embora a terapia com essa classe de fármacos seja bem tolerada, quadros de aplasia medular trazem risco de vida e esse grupo de pacientes precisam de monitoramento hematológico regular.

Handoko *et al.* (2006) citam que em um estudo retrospectivo do tipo caso-controle foi realizado com 173 casos de anemia aplástica e 497 controles e foi constatada a relação entre AAA com o uso de anticonvulsivantes (OR, 9,5 [IC 95%, 3,0-39,7]) e que os fármacos mais comumente implicados foram o ácido valproico (OR, 18,2 [IC 95%, 2,5-∞]), a carbamazepina (OR, 10,3 [IC 95%, 2,0-101]), e a fenitoína (OR, 3,5 [IC 95%, 0,4-44,4]). DiPiro *et al.* (2014, p. 361) citam que esses fármacos parecem gerar metabólitos que se ligam covalentemente a macromoléculas dentro das células hematopoiéticas resultando na morte dessas.

7 CONCLUSÃO

Com essa revisão de literatura foi possível ter uma panorâmica da relação entre fármacos e reações adversas de natureza hematológica. No entanto, esse estudo se limitou às principais classes de fármacos indutores dessas reações, uma vez que há registros de vários outros nas pesquisas médicas.

Nota-se que a grande maioria dessas reações são de natureza idiossincrática, ou seja, são dotadas de características individuais frente aos fármacos citados nessa pesquisa e isso é devido à imensa variabilidade genética existente no ser humano. Concomitantemente, dificuldades clínicas se fazem presente por conta da falta de homogeneidade dessas discrasias sanguíneas.

Portanto, pesquisas como esta são relevantes para que haja mais informações acerca da incidência dessas desordens hematológicas induzidas por medicamentos com o intuito de não só aumentar a segurança do uso destes fármacos, mas também otimizar as condutas clínicas para que estas sejam o mais diligente possível tendo em vista a minimização dos efeitos deletérios dessas reações adversas sobre a saúde dos usuários acometidos.

REFERÊNCIAS

- ANDERSOHN, F.; KONZEN, C.; GARBE, E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. **Annals of internal medicine**, v. 146, n. 9, p. 657-665, 2007.
- ANDRÈS, E.; MALOISEL, F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. **Current opinion in hematology**, v. 15, n. 1, p. 15-21, 2008.
- ASLINIA, F.; MAZZA, J. J.; YALE, S. H. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. **Clinical medicine & research**, v. 4, n. 3, p. 236-241, 2006.
- ASTER, R. H.; BOUGIE, D. W. Drug-induced immune thrombocytopenia. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 6, p. 580-587, 2007.
- ATALLAH, N. A.; CASTRO A. A. Revisões sistemáticas da literatura e metanálise: a melhor forma de evidência para tomada de decisão em saúde e a maneira mais rápida de atualização terapêutica. **Diagnóstico & Tratamento**, v. 2, n. 2, p.12-15, 1997.
- BASS, G. F.; TUSCANO, E. T.; TUSCANO, J. M. Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. **Autoimmunity reviews**, v. 13, n. 4-5, p. 560-564, 2014.
- BORTOLUZI, M. C. *et al.* Agranulocitose induzida por metimazol. **Revista Gaúcha de Odontologia**, v. 52, n. 1, p. 39-41, 2004.
- BRODSKY, R. A.; JONES, R. J. Aplastic anaemia. **The Lancet**, v. 365, n. 9471, p. 1647-1656, 2005.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2012.
- DIEM, H.; HAFERLACH, T.; THEML, H. **Color Atlas of Hematology: Practical Microscopic and Clinical Diagnosis**. 2nd ed. New York: Thieme, 2004.
- DiPiro, J. T. *et al.* **Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach**. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 2014.
- DUKES, M. N. G.; ARONSON, J. K. **Meyler's Side Effects of Drugs: An Encyclopedia of Adverse Reactions and Interactions**. 14th ed. Elsevier, 2000.
- FERDINANDI, D. M.; FERREIRA, A. A. Agentes alquilantes: reações adversas e complicações hematológicas. **AC&T Científica**, v. 1, p. 1-12, 2009.
- FERREIRA, A. L. *et al.* Alterações hematológicas induzidas por medicamentos convencionais e alternativos. **Rev. Bras. Farm**, v. 94, n. 2, p. 94-101, 2013.
- FLANAGAN, R. J.; DUNK, L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, v. 23, n. 1, p. 27-41, 2008.

FREITAS, D. M.; SILVA, H. M. Aplasia Medular Correlacionada ao uso do Cloranfenicol. **REVISTA CEREUS**, v. 8, n. 1, p. 127-144, 2016.

GARRATTY, G. Drug-induced immune hemolytic anemia. **ASH Education Program Book**, v. 2009, n. 1, p. 73-79, 2009.

GARRATTY, G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. **Blood reviews**, v. 24, n. 4, p. 143-150, 2010.

GEORGE, J. N.; ASTER, R. H. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. **ASH Education Program Book**, v. 2009, n. 1, p. 153-158, 2009.

HANDOKO, K. B. *et al.* Risk of aplastic anemia in patients using antiepileptic drugs. **Epilepsia**, v. 47, n. 7, p. 1232-1236, 2006.

HESDORFFER, C. S.; LONGO, D. L. Drug-induced megaloblastic anemia. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 17, p. 1649-1658, 2015.

HUERTA, C.; RODRÍGUEZ, L. A. G. Risk of clinical blood dyscrasia in a cohort of antibiotic users. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 22, n. 5, p. 630-636, 2002.

IBANEZ, L. *et al.* Agranulocytosis associated with dipyrene (metamizol). **European journal of clinical pharmacology**, v. 60, n. 11, p. 821-829, 2005a.

IBÁÑEZ, L. *et al.* Population-based drug-induced agranulocytosis. **Archives of internal medicine**, v. 165, n. 8, p. 869-874, 2005b.

JUNQUEIRA, D. R. G. **Desafios metodológicos em epidemiologia: uma abordagem com foco na reação adversa da trombocitopenia induzida por heparina e na condição clínica da dor lombar**. 2012. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. C. **Histologia básica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2014.

LORENZI, T. F. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

MALUF, E. *et al.* Incidence and risk factors of aplastic anemia in Latin American countries: the LATIN case-control study. **Haematologica**, v. 94, n. 9, p. 1220-1226, 2009.

MARI, J. J.; LEITÃO, R. J. A epidemiologia da esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n. 1, p. 15-17, 2000.

MARSH, J. Making therapeutic decisions in adults with aplastic anemia. **ASH Education Program Book**, v. 2006, n. 1, p. 78-85, 2006.

MEIRA, D. G. *et al.* Bone marrow features in children with HIV infection and peripheral blood cytopenias. **Journal of tropical pediatrics**, v. 51, n. 2, p. 114-119, 2005.

MENAJOVSKY, L. B. Heparin-induced thrombocytopenia: clinical manifestations and management strategies. **The American journal of medicine**, v. 118, n. 8, p. 21-30, 2005.

MILLER, T. H. Bipolar Disorder. **Primary care**, v. 43, n. 2, p. 269-284, 2016.

RANG, H. P. *et al.* **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

STÜBNER, S. *et al.* Blood dyscrasias induced by psychotropic drugs. **Pharmacopsychiatry**, v. 37, n. 1, p. 70-78, 2004.

TESFA, D.; KEISU, M.; PALMBLAD, J. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: Possible mechanisms and management. **American journal of hematology**, v. 84, n. 7, p. 428-434, 2009.

THOMAS, D. *et al.* Antithyroid drug-induced aplastic anemia. **Thyroid**, v. 18, n. 10, p. 1043-1048, 2008.

VAN DEN BEMT, P. M. L. A.; MEYBOOM, R. H. B.; EGBERTS, A. C. G. Drug-induced immune thrombocytopenia. **Drug safety**, v. 27, n. 15, p. 1243-1252, 2004.

VAN WIJK, R.; VAN SOLINGE, W. W. The energy-less red blood cell is lost: erythrocyte enzyme abnormalities of glycolysis. **Blood**, v. 106, n. 13, p. 4034-4042, 2005.

WICKRAMASINGHE, S. N. Diagnosis of megaloblastic anaemias. **Blood reviews**, v. 20, n. 6, p. 299-318, 2006.