



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

GLEDDYSON CÉSAR ANTUNES DE MENEZES

**RISCO DE TROMBOCITOPENIA INDUZIDA POR FÁRMACOS: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA DA LITERATURA**

CUITÉ-PB

2024

GLEDDYSON CÉSAR ANTUNES DE MENEZES

**RISCO DE TROMBOCITOPENIA INDUZIDA POR FÁRMACOS: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande - Campus Cuité, como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Marcio Moura Ponce De Leon

CUITÉ-PB

2024

M543r Menezes, Gleddyson César Antunes de.

Risco de trombocitopenia induzida por fármacos: uma revisão integrativa da literatura . / Gleddyson César Antunes de Menezes. - Cuité, 2024.
61 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) -
Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2024.
"Orientação: Prof. Dr. Carlos Marcio Moura Ponce de Leon".

Referências.

1. Medicamentos. 2. Fármacos. 3. Trombocitopenia. 4. Alterações hematológicas. 5. Trombocitopenia - fármacos. 6. Centro de Educação e Saúde. I. Ponce de Leon, Carlos Marcio Moura. II. Título.

CDU 615.1(043)

*“Não quero entrar para a história,
quero fazer como fizeram Lincoln,
Washington e Jefferson, quero fazer a
diferença...”*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao Grande Arquiteto do Universo por todas as conquistas nessa caminhada e principalmente por permitir que eu chegasse até aqui.

A minha família, meu bem mais precioso. A minha mãe, Maria Wigna, por sempre me incentivar a ser um homem melhor e um futuro profissional de excelência. Ao meu pai, José César, que foi o estopim para a ideia desse trabalho, obrigado por sempre me apoiar nas minhas decisões, me dar forças nos momentos difíceis, comemorar minhas vitórias e entender minhas ausências. Ao meu irmão Gustavo César, minha maior referência, que me orientou na caminhada e colaborou de diversas formas para o meu desenvolvimento junto com meus pais. Ao meu sobrinho, Pedro César, que é como um filho para mim e para a pequena Valentina que está na barriga da minha cunhada Edilane Lima.

A minha namorada Yasmin Kawanny, que sempre cuida de mim e sempre tenta me fazer uma pessoa melhor, que nossa vida seja sempre feliz e tranquila juntos. Também a sua família, Irineu Carneiro e Maria Claudenice, que são como minha segunda família e que sempre estão comigo para o que eu precisar, e a Ysadora Kananda, que é como uma irmã mais nova para mim.

Aos meus amigos de turma que se tornaram parte da minha família pelo apoio, carinho, alegria e companheirismo. De forma especial a José Neto, Lyncoln Adriani, Isaac Pereira, Erival Texeira, Hellen Mayara, Gessymara Cainã, José Wyllkee, Bianca Taveira, Julihermes Macedo, Livia Gouveia, Beatriz Libanio, Beatriz Maria, Raylane, Emanuel Pereira e Alice. Aos meus amigos que fiz em Cuité, que foram base para que eu pudesse viver tão longe da minha casa, Junior Paiva, Pablo Matheus, Pedro Henrique, Risley Nikael, Higor Henrique, Nathan Ysloan, Lindemberg Melo, Bruno Costa e Giliard Oliveira. Aos meus amigos de Umarizal, que são amigos de infância e que moldaram meu caráter, Emerson Franklin, Carlos Kléber, Emmanoel Victor, João Felipe, Alencar Filho, Francisco Junior, Kayo Luann, Romulo Augusto, Augusto Lopes, João Pedro, Marcos Jonathas, Paulo Rafael e Vitor Emanuel.

Gostaria de expressar minha sincera gratidão pela orientação dedicada e apoio ao meu Orientador Prof. Dr. Carlos Leon, que sempre me incentivou e buscou que o melhor fosse extraído de mim. Sem a sua ajuda e o seu grande entendimento na área da hematologia, esse trabalho não seria um terço do que ele foi para ajudar pessoas com esses problemas.

Aos prof. Dr. Egberto Carmo e a profa. Dra. Yonara Monique, por terem aceitado fazer parte da minha banca examinadora. Tenho certeza que a argumentação e as correções de vocês irão engrandecer esse trabalho de uma maneira única. Agradeço também a todos professores do meu curso, em especial ao prof. Me. Marciel Medeiros, por ter sido o primeiro professor a se aproximar de mim e dos meus amigos, a profa. Dra Karis Guimarães por ter sido minha primeira professora na anatomia e ao prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior que teve uma proximidade imensa em suas aulas com toda a nossa turma. Vocês fizeram parte da minha formação na UFCG, e marcaram essa passagem e vão ser exemplos para que eu seja um ótimo profissional.

RESUMO

A trombocitopenia foi definida como contagem plaquetária abaixo de $150.000/\text{mm}^3$, e quando ela é induzida por fármacos, pode ser por causa imune, não imune e por anticorpos dependentes da droga, trazendo sérios problemas a pacientes que buscam tratar outras doenças. Essa desordem pode aumentar os sangramentos, tornando frequente as hemorragias e causando até trombose. O objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento de estudos a respeito da trombocitopenia induzida por fármacos e suas classes medicamentosas. Para tanto, foi realizada uma revisão integrativa nas bases de dados: *Scielo*, *Pubmed*, *Lilacs* e Periódicos Capes, utilizando a combinação das palavras-chaves. Foram identificadas 20.956 publicações nas bases, que após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, restaram 536 artigos para leitura completa, resultando em 40 artigos selecionados para compor o presente estudo, sendo esses do período de 1971 a 2024. Nos resultados foram destacados 13 medicamentos de quatro classes medicamentosas distintas: anticonvulsivantes, anti-hipertensivos, anticoagulantes e hipoglicemiantes. O qual demonstraram, segundo a literatura, um potencial raro, mas de enorme perigo de induzir a trombocitopenia como um efeito adverso. Dessa forma, é de utilidade pública destacar a trombocitopenia como um efeito adverso perigoso, e quais os medicamentos que induzem essa discrasia sanguínea, além de destacar o diagnóstico e manutenção, auxiliando os profissionais de saúde a respeito do acompanhamento do paciente desde o início da tomada da nova droga, demonstrando que uma correta assistência farmacêutica pode salvar vidas.

Palavras-chave: trombocitopenia; doenças hematológicas; efeitos adversos; e drogas.

ABSTRACT

Thrombocytopenia was defined as a platelet count below 150,000/mm³, and when it is induced by drugs, it can be due to immune, non-immune causes and drug-dependent antibodies, causing serious problems for patients seeking to treat other diseases. This disorder can increase bleeding, making bleeding frequent and even causing thrombosis. The objective of this work was to carry out a survey of studies regarding thrombocytopenia induced by drugs and their drug classes. To this end, an integrative review was carried out in the databases: Scielo, Pubmed, Lilacs and Periódicos Capes, using a combination of keywords. 20,956 publications were identified in the databases, and after applying the inclusion and exclusion criteria, 536 articles remained for complete reading, resulting in 40 articles selected to compose the present study, these being from the period from 1971 to 2024. In the results, 13 were highlighted. medications from four distinct drug classes: anticonvulsants, antihypertensives, anticoagulants and hypoglycemics. Which demonstrated, according to the literature, a rare potential, but with enormous danger of inducing thrombocytopenia as an adverse effect. Therefore, it is of public benefit to highlight thrombocytopenia as a dangerous adverse effect, and which medications induce this blood dyscrasia, in addition to highlighting diagnosis and maintenance, helping health professionals with regard to monitoring the patient from the beginning of taking of the new drug, demonstrating that correct pharmaceutical assistance can save lives.

Keywords: thrombocytopenia; hematological diseases; adverse effects; and drugs.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADP: Adenosina Difosfato

ATP: Adenosina Trifosfato

CBZ: Carbamazepina

DRESS: Síndrome De Reação A Medicamentos Com Eosinofilia E Sintomas Sistêmicos

GABA: Ácido Gama-Aminobutírico

GP: Glicoproteína

HNF: Heparina Não Fracionada

HPBM: Heparina De Baixo Peso Molecular

IAM: Infarto Agudo Do Miocárdio

KATP: Canais De Potássio Sensíveis Ao Atp

MAIPA: Ensaio de Imobilização específica de anticorpo monoclonal de antígeno plaquetário

PPARg: Receptor Ativado Por Proliferadores De Peroxissomo Gama

SCASEST: Síndrome Coronária Aguda Sem Elevação Do Segmento ST

SU: Sulfoniluréias

TID: Trombocitopenia Induzida Por Drogas

TIF: Trombocitopenia Induzida Por Fármacos

TIH: Trombocitopenia Induzida Por Heparina

TIIF: Trombocitopenia Imune Induzida Por Fármacos

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Variabilidades da trombocitopenia induzida por drogas

Quadro 2: Estratégia de busca e artigos encontrados por base de dados.

Quadro 3: Medicamentos que causam trombocitopenia e os tipos (Imune, Não Imunes, Anticorpos e dependentes de fiban).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química da Carbamazepina.....	17
Figura 2: Estrutura química da fenitoína.....	18
Figura 3: Estrutura química da lamotrigina.....	18
Figura 4: Estrutura química do ácido valpróico.....	19
Figura 5: Estrutura química da metildopa.....	19
Figura 6: Estrutura química da hidroclorotiazida.....	20
Figura 7: Estrutura química da tirofiban.....	20
Figura 8: Estrutura química da ticlopidina.....	21
Figura 9: Estrutura química da clopidogrel.....	21
Figura 10: Estrutura química da heparina.....	22
Figura 11: Estrutura química da clorpropamida.....	22
Figura 12: Estrutura química da tolbutamida.....	23
Figura 13: Estrutura química da rosiglitazona.....	23
Figura 14: Organograma dos tipos de trombocitopenia.....	27
Figura 15: Ilustração representativa do processo metodológico da revisão integrativa da literatura.....	32
Figura 16: Alterações hematológicas encontradas nos artigos.....	33
Figura 17: Classes medicamentosas que causam trombocitopenia.....	35
Figura 18: Contagem de plaquetas no uso da fenitoína.....	37

SUMÁRIO

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. OBJETIVOS	13
2.1. Geral	13
2.2. Específicos.....	13
3. REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1. Células Sanguíneas	14
3.2. Medicamentos.....	17
3.3. Discrasias sanguíneas	23
3.4. Tipos de trombocitopenia.....	25
3.5. Técnicas (metodologias) de avaliação de plaquetas.....	27
4. METODOLOGIA	29
4.1. Tipo do estudo	29
4.2. Questão Norteadora	29
4.3. Procedimentos	29
4.4. Critérios de inclusão e exclusão	31
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	32
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
7. REFERÊNCIAS.....	43
APÊNDICE A	55

1. INTRODUÇÃO

A interferência de medicamentos em análises clínicas assume importante papel na rotina laboratorial por afetar os ensaios e, conseqüentemente, provocar resultados espúrios. Muitos fármacos exercem efeitos *in vivo*, *in vitro* ou ambos simultaneamente sobre os testes laboratoriais. Quando um medicamento induz mudança de um parâmetro biológico através de um mecanismo fisiológico ou farmacológico, tem-se a interferência *in vivo* ou reação adversa do organismo ao medicamento (Ferreira *et al.*, 2009).

A Organização Mundial da Saúde define evento adverso a medicamento como: “qualquer ocorrência médica indesejável que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, sem necessariamente possuir uma relação causal com este tratamento”. Dentre os efeitos adversos, destacam-se as discrasias sanguíneas, incluindo eosinofilia, anemia, leucocitose, leucopenia e trombocitopenia, despertando, assim, o interesse em investigar essas condições.

As classes medicamentosas, avaliadas como causadores de discrasias sanguíneas foram os anticonvulsivantes, hipoglicemiantes, anti-hipertensivos e anticoagulantes. E dentre as discrasias a mais frequente foi a trombocitopenia. A trombocitopenia induzida por fármacos (TIF) é a condição de alta prevalência, especialmente em pacientes hospitalizados, e nem sempre é de fácil diagnóstico e fácil manejo (Lourenço *et al.*, 2004).

A trombocitopenia é definida como contagem plaquetária abaixo de $150.000/\text{mm}^3$ e a recuperação, definida como retorno da contagem para níveis acima de $150.000/\text{mm}^3$ após trombocitopenia. A trombocitopenia pode ocorrer de moderada a grave, dependendo da contagem de plaquetas. É classificada como leve ($>50.000/\text{mm}^3$), moderada ($10.000-50.000/\text{mm}^3$ ou grave ($<10.000/\text{mm}^3$). Porém, em alguns casos as contagens são extremamente reduzidas, atingindo valores de $1 \times 10^9/\text{L}$ (Boechat *et al.*, 2011; Noda *et al.*, 2017).

A trombocitopenia induzida por fármacos é uma entidade clínica que é tão frequente como é difícil o seu diagnóstico e abordagem. São vários os fármacos que podem levar à trombocitopenia com resposta imune ou não-imune. Habitualmente a forma não-imune apresenta um curso indolente. Por outro lado, a trombocitopenia imune induzida por fármacos (TIIF), corresponde a uma reação idiossincrática associada a um número mais limitado de fármacos e aparecimento de trombocitopenia grave e hemorragia 5 - 10 dias após introdução do novo medicamento (Clara *et al.*, 2020).

Dessa forma, o presente trabalho constitui-se como uma revisão integrativa da literatura com o objetivo de descrever quais medicamentos de determinadas classes possuem risco de induzir a trombocitopenia, abordando a importância do cuidado com esse público.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

- Realizar uma revisão bibliográfica integrativa a respeito dos distúrbios hematológicos induzidos por fármacos em anticonvulsivantes, anticoagulantes, anti-hipertensivos e hipoglicemiantes.

2.2. Específicos

- Relatar a trombocitopenia dentre os achados hematológicos no uso de determinadas classes medicamentosas;
- Identificar quais medicamentos, dentre as classes medicamentosas analisadas, tem como efeito adverso a trombocitopenia;
- Descrever o diagnóstico e a manutenção dessas classes medicamentosas em função do achado da trombocitopenia.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. Células Sanguíneas

3.1.1. Hemácias

As hemácias são a maioria entre as células presentes no esfregaço sanguíneo. As hemácias maduras pouco variam quanto ao formato apresentando-se ovais e alongadas com o citoplasma ocupando entre 70 a 80% da célula. Os eritrócitos são redondos, ovalados ou ameboides, com o seu contorno geralmente liso, apresentando cromatina densa de coloração que varia de azul marinho a roxo enegrecido e o seu formato acompanha o do diâmetro maior da célula (Kindlovits *et al.*, 2017).

De acordo com “Os valores de referência hematológicos para adultos e crianças”, os números normais de hemácias nos adultos correspondem a $5,00 \pm 0,5 \times 10^{12}/L$. As hemácias são específicas do sistema circulatório, transportam oxigênio e dióxido de carbono, são anucleadas com formato bicôncavo e não possuem organelas. São compostas por membrana plasmática, citoesqueleto, hemoglobina e enzimas glicólicas (Oliveira, 2015; Programa Nacional De Controle De Qualidade, 2017).

3.1.2 Leucócitos

Leucócitos têm forma esférica e tem função de proteger o organismo contra infecções. São formados na medula óssea ou em tecidos linfoides e permanecem temporariamente no sangue. São classificados como granulócitos e agranulócitos (Oliveira, 2015).

Conforme o “Os valores de referência hematológicos para adultos e crianças”, os números normais de leucócitos nos adultos correspondem a $7,0 \pm 3,0 \times 10^9/L$ (Programa Nacional De Controle De Qualidade, 2017).

3.1.3. Neutrófilos

Os neutrófilos são os leucócitos mais presentes no sangue, representando cerca de 60 a 65% dos leucócitos do sangue circulante normal. São células arredondadas, e apresentam seus núcleos formados por 2 a 5 lóbulos, ligados entre si por finas pontes de cromatina. Dependendo da quantidade de lóbulos nucleares, os neutrófilos dividem-se em bi, tri, tetra e penta lobulado. Em conformidade com o “Os valores de referência hematológicos para adultos e crianças”, os números normais de neutrófilos nos adultos correspondem a $2,0 - 7,0 \times 10^9/L$ (Junqueira *et al.*, 2013; Programa Nacional De Controle De Qualidade, 2017).

Neutrófilos são as primeiras células que defendem o organismo de microrganismos, como por exemplo, bactérias. Eles atuam fagocitando esses microrganismos estranhos e ao

mesmo tempo liberando enzimas hidrolíticas na matriz extracelular. Após o início desse processo de fagocitose os neutrófilos morrem, dando origem ao pus que nada mais é que a junção dos materiais estranhos com os neutrófilos mortos (Oliveira, 2015).

3.1.4. Eosinófilos

Os eosinófilos representam cerca de 2-4% dos leucócitos. Essas células têm aproximadamente o mesmo tamanho dos neutrófilos. O núcleo é segmentado apresentando geralmente 2 lóbulos (bilobulados). Apresentam granulações azurófilas e específicas acidófilas que se coram pela eosina. Os grânulos específicos contêm a proteína básica principal, a proteína catiônica do eosinófilo e a neurotoxina derivada dos eosinófilos, as duas primeiras das quais são agentes altamente eficientes no combate aos parasitos (Junqueira *et al.*, 2013).

Segundo leucócito mais observado circulando no sangue periférico. O eosinófilo é uma célula que está intimamente envolvida no combate de infecções parasitárias, processos inflamatórios e alérgicos. De acordo com o “Os valores de referência hematológicos para adultos e crianças”, os números normais de eosinófilos nos adultos correspondem a $0,02 - 0,5 \times 10^9/L$ (Oliveira, 2015).

3.1.5. Basófilos

Os basófilos são os leucócitos circulantes mais raros, correspondem a menos de 1% dos leucócitos. Apresentam núcleo volumoso, geralmente com aspecto de letra S. O citoplasma é carregado de grânulos maiores do que os outros granulócitos contendo histamina, heparina, fatores quimiotáticos para eosinófilos e neutrófilos. Essas granulações quando coradas pelos corantes panóticos apresentam-se de cor violeta. Seus grânulos são metacromáticos. Participam dos processos alérgicos e possuem receptores para imunoglobulinas. Os basófilos têm um papel na hipersensibilidade imediata (asma brônquica) e tardia (reação alérgica cutânea) e na propagação da resposta imunológica (Junqueira *et al.*, 2013).

Segundo o “Os valores de referência hematológicos para adultos e crianças”, os números normais de basófilos nos adultos são de $0,02 - 0,1 \times 10^9/L$ (Programa Nacional De Controle De Qualidade, 2017).

3.1.6. Linfócitos

Linfócitos têm núcleo redondo, citoplasma basófilo corando-se de azul-claro. Os linfócitos podem ser divididos em 2 tipos principais: linfócitos T, produzidos na medula óssea e maturados no timo e linfócitos B, produzidos e amadurecidos na medula óssea. Essas células identificam moléculas estranhas contidas em diferentes agentes infecciosos, agindo e

combatendo-as por resposta humoral e citotóxica. Sendo assim, os linfócitos têm a função de defender imunologicamente o organismo (Oliveira, 2015).

Conforme o “Os valores de referência hematológicos para adultos e crianças”, os números normais de linfócitos nos adultos são de $1,0 - 3,0 \times 10^9/L$ (Programa Nacional De Controle De Qualidade, 2017).

3.1.7. Monócitos

Monócitos possuem núcleo oval, ou chamado também de forma de rim ou ferradura. Seu citoplasma contém grânulos pequenos e azurófilos. Os monócitos circulam no sangue por algumas horas ou dias e em seguida vão para o tecido conjuntivo, onde se diferenciam em macrófagos. Nos ossos, eles se diferenciam em osteoclastos (Oliveira, 2015).

Segundo o “Os valores de referência hematológicos para adultos e crianças”, os números normais de Monócitos nos adultos correspondem a $1,0 - 3,0 \times 10^9/L$ (Programa Nacional De Controle De Qualidade, 2017).

3.1.8. Plaquetas

As plaquetas são muito pequenas e discoides, com diâmetros de $3 \times 0,5 \mu m$, e volume médio de 7 a 11 fL. As glicoproteínas do revestimento da superfície são particularmente importantes nas reações de adesão e agregação de plaquetas, que são os eventos iniciais que levam à formação do tampão plaquetário durante a hemostasia. A adesão ao colágeno é facilitada pela glicoproteína Ia (GPIa). As glicoproteínas Ib (defeituosas na síndrome de Bernard-Soulier), e IIb/IIIa – também designa Produção das αIIb e $\beta 3$ (defeituosas na trombostenia de Glanzmann) – são importantes na ligação de plaquetas ao fator von Willebrand (VWF) e, em seguida, ao subendotélio vascular no qual ocorrem interações de sinalização. O sítio de ligação de IIb/IIIa também é o receptor de fibrinogênio, importante na agregação plaqueta-plaqueta. A membrana plasmática invagina-se na plaqueta para formar um sistema de membrana aberto (canalicular) que constitui uma grande superfície reativa, na qual podem ser seletivamente absorvidas as proteínas plasmáticas da coagulação. Os fosfolípidios na membrana (antes conhecidos como fator plaquetário) têm importância particular na conversão do fator X da coagulação em Xa e da protrombina (fator II) em trombina (fator IIa) (Hoffbrand e Moss, 2013).

As plaquetas contêm três tipos de grânulos de armazenamento: densos, α e lisossomos. Os grânulos específicos α , mais numerosos, contêm fatores de coagulação, VWF, fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), β -tromboglobulina, fibrinogênio e outras proteínas. Os grânulos densos, menos numerosos, contêm difosfato de adenosina (ADP),

trifosfato de adenosina (ATP), serotonina e cálcio. Lisossomos contêm enzimas hidrolíticas. Plaquetas também são ricas em proteínas sinalizadoras e proteínas do citoesqueleto, que suportam a rápida modificação de quiescentes para ativadas que segue qualquer dano vascular. (Hoffbrand e Moss, 2013).

3.2. Medicamentos

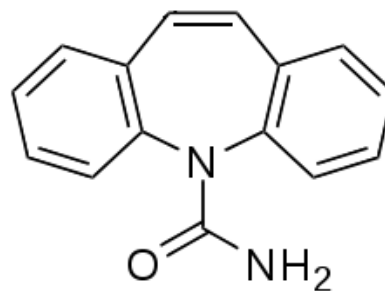
3.2.1. Anticonvulsivantes

3.2.1.1. Carbamazepina

A carbamazepina (CBZ) é um bloqueador neuronal dos canais de sódio voltagem dependentes. A CBZ atua estabilizando a hiperexcitação das membranas das células nervosas. Age também inibidora de descargas neuronais repetitivas e reduzindo a propagação dos impulsos excitatórios sinápticos dos neurônios despolarizados via bloqueio dos canais de sódio voltagem dependentes. Outros autores sugerem que a CBZ também estimula a liberação do hormônio antidiurético, promovendo também outras ações secundárias, tais como: efeitos anticolinérgicos, antidepressivos, mio relaxante e antiarrítmico (Araújo *et al.*, 2010).

O principal mecanismo de ação da CBZ envolve a diminuição da neurotransmissão glutamatérgica através do bloqueio dos receptores inotrópicos ativados pelo ácido glutâmico ao inibir o influxo de íons Ca^{+2} (Zullino *et al.*, 2004).

Figura 1: Estrutura química da Carbamazepina



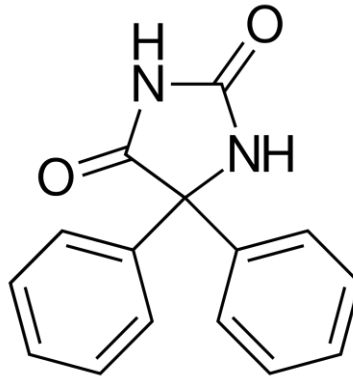
Fonte: Alves *et al.*, 2012

3.2.1.2. Fenitoína

A fenitoína estava entre os inúmeros hidantoinatos que Putnam & Merrit especificamente testaram para encontrar compostos com propriedades antiepilépticas, porém sem os efeitos colaterais do fenobarbital. Eles procuraram ativamente por substâncias com estrutura química que possuíssem anel fenil, com efeito anticonvulsivante e sem efeito sedativo (Guerrero, 2006).

O mais importante mecanismo de ação da fenitoína é na interferência no transporte de sódio através da membrana neuronal. Acredita-se que o maior efeito antiepilético da fenitoína venha de sua capacidade em bloquear o recrutamento de células neuronais vizinhas do foco epilético, evitando a propagação das descargas (Silva *et al.*, 2008).

Figura 2: Estrutura química da fenitoína



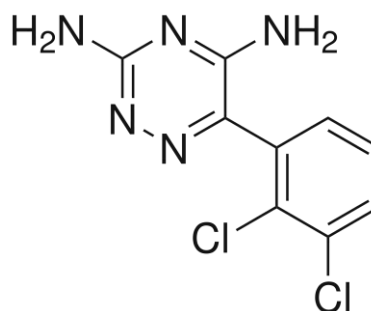
Fonte: Harbin, 2008

3.2.1.3. Lamotrigina

A lamotrigina é um anticonvulsivante que vem sendo utilizado no tratamento do transtorno bipolar. Vários estudos clínicos indicam que, embora ela não seja útil na mania aguda nem na prevenção de episódios maníacos, é eficaz na fase aguda do transtorno e na profilaxia de novos episódios depressivos (Cheniaux *et al.*, 2005).

A lamotrigina age tanto em crises de ausência como nas crises tônico-clônicas generalizadas. Em alguns pacientes há claro agravamento das crises mioclônicas com o uso de lamotrigina. Seu mecanismo de ação é mediado pela inibição dos canais de sódio e possivelmente de cálcio voltagem dependente. Deste modo a lamotrigina previne a liberação de aminoácidos excitatórios particularmente o glutamato (Betting *et al.*, 2008).

Figura 3: Estrutura química da lamotrigina



Fonte: Harbin, 2009

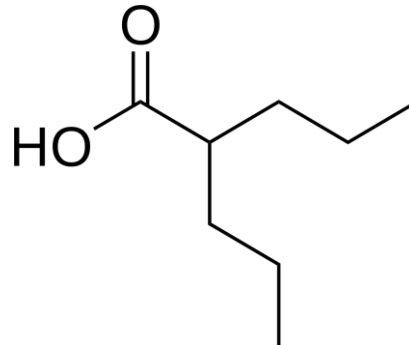
3.2.1.4. Ácido Valpróico

O valproato é um medicamento antiepilético de primeira linha bem estabelecido e comumente administrado. A administração prolongada deste medicamento pode induzir

anormalidades hematológicas, hepáticas e endócrinas e alterações morfológicas nos capilares cerebrais e nas células gliais (Szupera *et al.*, 2000).

Segundo a bula, O ácido valpróico dissocia-se no íon valproato no trato gastrointestinal. Seu mecanismo de ação ainda não foi estabelecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro.

Figura 4: Estrutura química do ácido valpróico



Fonte: Harbin, 2009

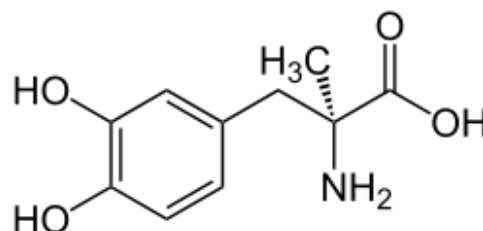
3.2.2. Anti-hipertensivos

3.2.2.1. Metildopa

A bula cita que a alfa-metildopa vem sendo largamente utilizada e estudada há mais de 50 anos. Estudos comprovaram ao longo dos anos sua eficácia e segurança nos casos de hipertensão arterial leve - severa. No entanto, nos dias atuais uma de suas melhores indicações é nas desordens hipertensivas da gravidez e na hipertensão crônica em pacientes no período gestacional, graças à ampla experiência obtida quanto à segurança, para a mãe e o feto, de sua utilização nesse período.

O mecanismo de ação pelo qual a metildopa exerce seu efeito anti-hipertensivo é a estimulação dos receptores alfa-adrenérgicos centrais, mediante seu metabólito, a α -metil-norepinefrina; dessa forma, inibe a transmissão simpática em direção ao coração, rins e sistema vascular periférico.

Figura 5: Estrutura química da metildopa



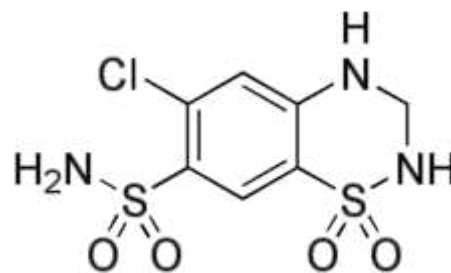
Fonte: Jü, 2010

3.2.2.2. Hidroclorotiazida

A primeira droga realmente eficaz utilizada no tratamento da hipertensão arterial foi a hidroclorotiazida, descoberta em 1958. Nos últimos 40 anos tem sido a pedra angular da terapêutica anti-hipertensiva. Se não for usada como primeira droga deve ser sempre o segundo medicamento escolhido. Inicialmente foram empregadas doses muito altas (100 e 200mg) mas, hoje em dia, sabemos que doses tão pequenas quanto 6,25mg são bastante eficazes. Existem dados que demonstram a presença de receptores tiazídicos específicos no túbulo renal e em outros tecidos (Luna *et al.*, 1998).

Segundo a bula, a hidroclorotiazida age diretamente sobre os rins, atuando sobre o mecanismo de reabsorção de eletrólitos no túbulo contornado distal. Aumenta a excreção de sódio e cloreto (em quantidades aproximadamente equivalentes) e, conseqüentemente, de água.

Figura 6: Estrutura química da hidroclorotiazida



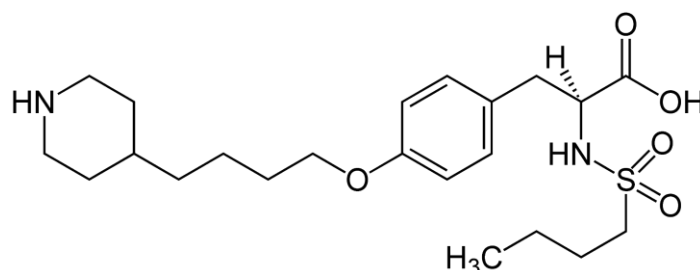
Fonte: Edgar, 2009

3.2.3. Anticoagulantes

3.2.3.1. Tirofiban

São agentes com efeito de curta duração e reversível. O tirofiban é um peptídeo-mimético com sequência de aminoácidos similar ao fibrinogênio. Fármacos desta classe bloqueiam a rota final da agregação plaquetária, impedindo a ligação do fibrinogênio aos receptores glicoproteína (GP) IIb/IIIa e sua conversão em fibrina (Lorga Filho *et al.*, 2013).

Figura 7: Estrutura química da tirofiban



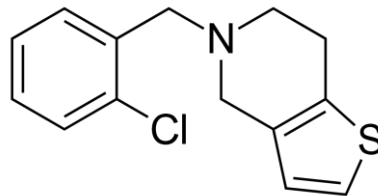
Fonte: Vasconcellos, 2006

3.2.3.2. Ticlopidina

A ticlopidina é um inibidor seletivo da ADP (indutor da agregação plaquetária), não tendo efeito direto no metabolismo do ácido araquidônico. Seus efeitos na inibição da agregação

plaquetária induzida pelo colágeno e trombina têm um papel secundário em seu mecanismo de ação. Sua ação está intimamente relacionada à transformação propiciada pelo fígado em um metabólito ativo, que possivelmente induz a alterações irreversíveis em um receptor P2TAC, além de inibir a estimulação da atividade da adenilato ciclase (Oliveira, 2001).

Figura 8: Estrutura química da ticlopidina

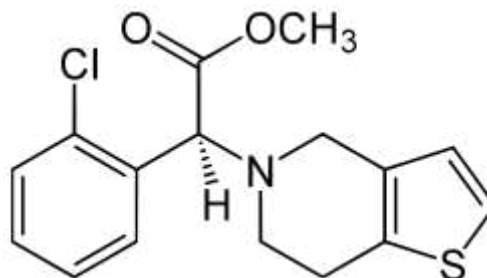


Fonte: Vasconcellos, 2010

3.2.3.3. Clopidogrel

O clopidogrel, assim como a ticlopidina, é um derivado da tienopiridina e é mais eficaz e seguro que a aspirina na redução de eventos cardiovasculares adversos em pacientes com aterosclerose. O clopidogrel atua inibindo a agregação plaquetária induzida pelo ADP e, por sua eficácia, perfil de segurança e tolerabilidade, é amplamente utilizado pela comunidade médica (Creager, 1998).

Figura 9: Estrutura química da clopidogrel



Fonte: Yikrazuul 2008

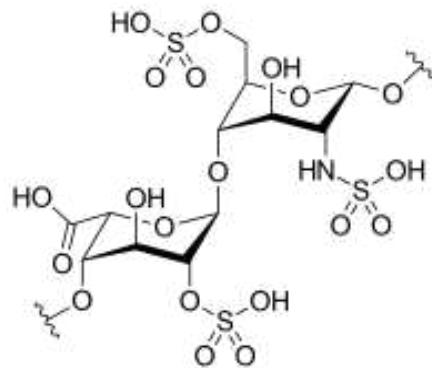
3.2.3.4. Heparina

A heparina é um polissacarídeo largamente utilizado na prática clínica como droga anticoagulante. Essa ação decorre da interação desta molécula com a antitrombina III, criando um complexo enzimático que, por sua vez, inibe os fatores IIa e Xa. Desta forma, inibindo primariamente a via comum de coagulação. Sua meia vida gira em torno de 90 minutos a 2 horas por metabolização prioritariamente hepática e seu efeito pode ser neutralizado através da administração da protamina. Pode ser encontrada sob a forma de heparina não-fractionada (HNF) e heparina de baixo peso molecular (HPBM) (Santos *et al.*, 2018).

Com o advento da HBPM, diversos estudos foram conduzidos para comparar a eficácia entre a HNF e esses novos fármacos em reduzir o risco de eventos isquêmicos, associada a um

melhor perfil de segurança relacionado ao risco de sangramento. Em metanálise publicada em 2000, envolvendo 17.157 pacientes com síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (SCASEST) incluídos em 12 estudos clínicos, não houve diferença significativa na ocorrência de morte ou IAM entre a terapia com HBPM ou HNF (HR 0,88, p= 0,34). Por outro lado, ambas se mostraram altamente eficazes em reduzir o risco de IAM ou morte quando comparadas a placebo ou controles não tratados (Lorga Filho *et al.*, 2013).

Figura 10: Estrutura química da heparina



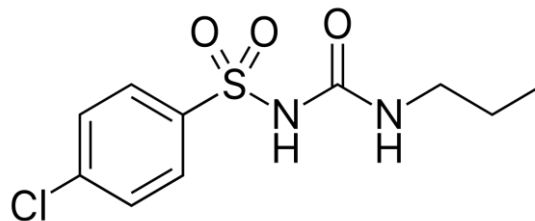
Fonte: Vaccinationist, 2016

3.2.4. Hipoglicemiante

3.2.4.1. Clorpropamida

As sulfoniluréias (SU) de primeira geração, como a clorpropamida, têm meia vida mais longa (36 a 60h), devido à formação de metabólitos com excreção mais lenta. O mecanismo de ação das SU não está bem esclarecido. No diabetes mellitus II, uma das possíveis causas da perda da sensibilidade da célula beta pancreática ao estímulo da hiperglicemia, está na regulação dos canais de potássio sensíveis ao ATP (KATP). A nível celular, as SU agem inibindo os canais de KATP, despolarizando a célula beta pancreática e estimulando o influxo de Ca^{2+} e a secreção de insulina (Araújo *et al.*, 2000).

Figura 11: Estrutura química da clorpropamida

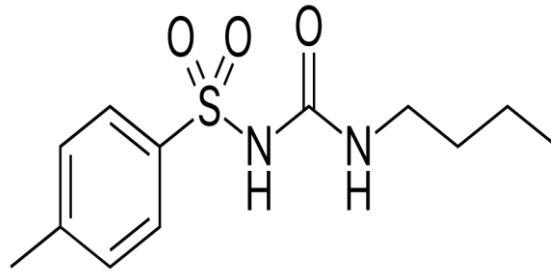


Fonte: Vasconcellos, 2008

3.2.4.2. Tolbutamida

Segunda a bula, a tolbutamida é um hipoglicemiante oral pertencente à família das sulfoniluréias (clorpropamida, gliclazida, glibenclamida) que é utilizada no tratamento do diabetes mellitus do tipo II (não-insulinodependente). Causa aumento da secreção de insulina e redução do limiar de sensibilidade das células beta à glicose e, em função de seus efeitos extra pancreáticos, reduz a insulino dependência dos tecidos periféricos (resistência à insulina)

Figura 12: Estrutura química da tolbutamida

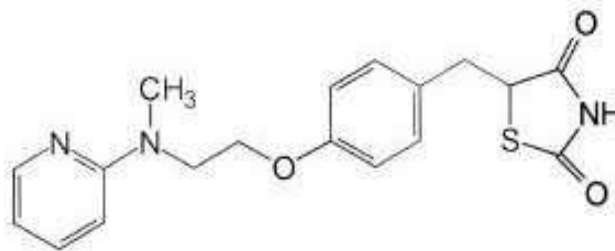


Fonte: Vasconcellos, 2008

3.2.4.3. Rosiglitazona

A Rosiglitazona, uma das tiazolidinedionas atualmente comercializadas, além dos efeitos no metabolismo da glicose, demonstra uma potente ação anti-inflamatória. Mais ainda, em pacientes diabéticos, foi capaz de melhorar significativamente a função endotelial (Bahia *et al.*, 2005).

Figura 13: Estrutura química da rosiglitazona



Fonte: Jü, 2008

3.3. Discrasias sanguíneas

As discrasias sanguíneas, também conhecidas como distúrbios hematológicos, referem-se a uma ampla variedade de condições que afetam a composição e o funcionamento do sangue. Esses distúrbios podem envolver os glóbulos vermelhos, glóbulos brancos, plaquetas ou os componentes do plasma sanguíneo, e podem resultar em uma série de sintomas e complicações que variam de leves a potencialmente fatais.

3.3.1. Eosinofilia

Eosinofilia leve é considerada quando há mais de 500/ μ l no sangue periférico, moderada de 500 a 1500/ μ l e grave quando > 5000/ μ l. O termo síndrome hipereosinofílica foi cunhado por Hardy, Anderson, em 1968, para definir situação patológica de eosinofilia severa, prolongada e de etiologia desconhecida. O aumento significativo (>5%) e duradouro dos eosinófilos em circulação é geralmente devido a doenças parasitárias (eosinofilia severa), alérgicas (eosinofilia leve a moderada) e inflamatórias ou a situações mais raras, clonais ou idiopáticas, que cursam com danos severos aos tecidos em consequência da infiltração eosinofílica (Chauffaille, 2010).

Existe a presença da Síndrome de Reação a Medicamentos com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) é uma reação adversa a medicamentos caracterizada por erupção cutânea generalizada, linfonodos aumentados e febre. Os testes laboratoriais geralmente demonstram eosinofilia, linfócitos atípicos e lesão de múltiplos órgãos. A incidência da síndrome DRESS é relatada como 1 em cada 1.000-10.000 prescrições de cada medicamento causal, e os sintomas podem aparecer dentro de 8 semanas após o primeiro uso (Sousa *et al.*, 2015).

3.3.2. Anemia

A anemia é considerada um problema de saúde pública global, devido que acomete tantos países em desenvolvimento quanto desenvolvidos, com grandes consequências para a saúde humana, bem como para o desenvolvimento social e econômico (Nobre *et al.*, 2017).

Com isso, a anemia é designada como sendo uma deficiência de hemácias (eritrócitos) que pode ser causada por perda rápida ou produção demasiadamente lenta de hemácias, acarretando uma diminuição da concentração de hemoglobina, levando em consideração os aspectos da idade, sexo e a altitude em relação ao nível do mar, em consequência de várias situações como infecções crônicas, problemas hereditários sanguíneos, carência de um ou mais nutrientes essenciais, qualquer que seja a origem dessa carência (Fujimori *et al.*, 2011; Martins *et al.*, 2017).

3.3.3. Leucocitose e Leucopenia

Na série branca é considerado leucopenia o número de leucócitos igual ou inferior a 4.000/ mm^3 e leucocitose quando o número de leucócitos for superior a 10.000/ mm^3 .

Nos processos virais, leucocitose às custas de linfocitose de mais de 60% com presença de linfócitos atípicos em torno de 5%, porém na ocorrência de infecções específicas como pelo

vírus da imunodeficiência humana (HIV) ocorre um declínio especificamente dos linfócitos. Nas infecções parasitárias um estudo demonstrou anemia (37%) e eosinofilia (41%). Em infecções por fungos ocorre uma leucocitose às custas de neutrofilia de mais de 75% (Sousa *et al.*, 2019).

A deficiência de leucócitos (leucopenia) pode ser congênita ou adquirida (fármacos, estresse prolongado, doença sistêmica, infecção viral). A alteração do número de leucócitos totais e a proporção relativa dos diferentes leucócitos são reconhecidas de longa data, com medida de reação do hospedeiro a diferentes doenças e agentes nocivos. A leucopenia é um achado clínico bastante comum no hemograma de rotina e é motivo de frequentes consultas no ambulatório (Brum, 2005; Xavier, 2005).

3.3.4. Trombocitopenia

A trombocitopenia é uma condição médica caracterizada pela redução anormal do número de plaquetas no sangue. As plaquetas, também conhecidas como trombócitos, são fragmentos celulares produzidos na medula óssea e têm um papel fundamental na coagulação sanguínea. Quando ocorre uma lesão nos vasos sanguíneos, as plaquetas são ativadas e ajudam a formar um coágulo para estancar o sangramento.

Uma contagem de plaquetas inferior a 50.000/mm³ pode causar sangramento espontâneo e constitui uma emergência hematológica. Os pacientes que apresentam trombocitopenia como parte de um distúrbio multissistêmico geralmente estão doentes e necessitam de avaliação e tratamento urgentes. Esses pacientes provavelmente apresentam infecção aguda, trombocitopenia induzida por heparina, doença hepática, púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemolítico-urêmica, coagulação intravascular disseminada ou distúrbio hematológico (Gauer *et al.*, 2012).

3.4. Tipos de trombocitopenia

Os tipos de trombocitopenia que serão apresentados neste trabalho são três: a supressão não imunológica da produção de plaquetas, a destruição de plaquetas imune mediadas e as causadas por anticorpos dependentes de fiban.

3.4.1. Supressão não imunológica da produção de plaquetas

A produção de plaquetas depende de megacariócitos funcionais na medula óssea. A trombocitopenia não imune causada por medicamentos resulta de uma perda de celularidade na

medula óssea e de um comprometimento da proliferação e maturação de megacariócitos, levando assim a uma diminuição na produção de plaquetas. A mielossupressão depende da dose e geralmente ocorre lentamente ao longo de várias semanas, segundo Wazny *et al.*, 2000.

De acordo com Arnold *et al.*, 2013, os compostos quimioterápicos, incluindo antimetabólitos, agentes citotóxicos e agentes alquilantes, são diretamente tóxicos para as células hematopoiéticas.

3.4.2. Destruição de plaquetas imune mediadas

A forma mais comum e mais problemática de diagnóstico de trombocitopenia induzida por drogas (TID) é aquela mediada por processos imunológicos. As plaquetas parecem ser mais afetadas pela destruição imunomediada e dependente de drogas do que outros tipos de células derivadas da medula, corrobora Aster *et al.*, 2009.

Segundo Kenney, 2009, essas variabilidades ocorrem por três fatores. (Quadro 1)

Quadro 1: Variabilidades da trombocitopenia induzida por drogas

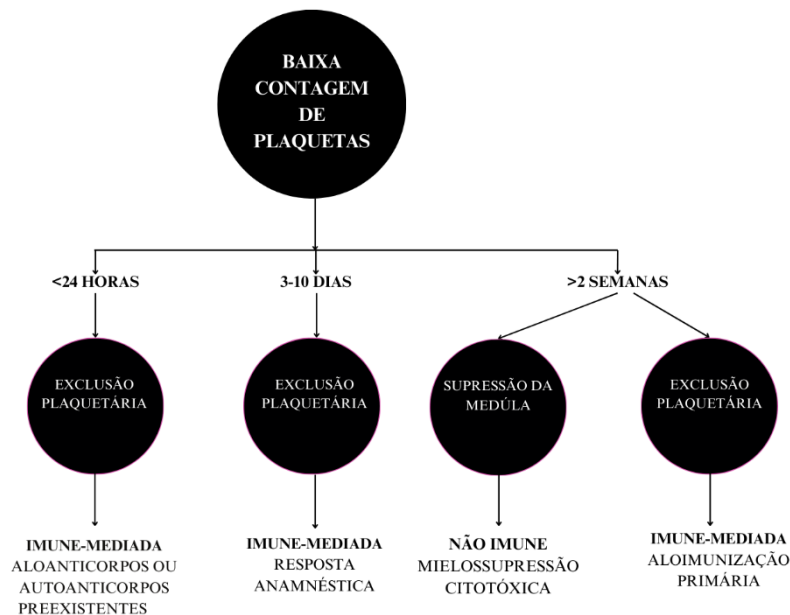
1	Ter anticorpos preexistentes de uma exposição anterior ao medicamento
2	Precisar montar uma resposta anamnésica porque um anticorpo produzido anteriormente caiu abaixo de níveis clinicamente significativos
3	Nunca foi exposto ao medicamento e deve ser submetido a aloimunização primária.

Fonte: Adaptado de Kenney, 2009.

3.4.3. Anticorpos dependentes de fiban

Aster, 2005, detalha que as fibans (tirofiban) são medicamentos que se ligam ao local de reconhecimento arginina-glicina-ácido aspártico no GP IIb/IIIa e previnem a formação de trombos plaquetários ao inibir competitivamente a ligação do fibrinogênio. Esses agentes são comumente usados durante intervenções coronárias percutâneas. A trombocitopenia grave ocorre em 0,1% a 2% dos pacientes tratados com fibans, muitas vezes poucas horas após a primeira exposição ao medicamento

Figura 14: Organograma dos tipos de trombocitopenia



Fonte: Adaptado de Kenney, 2009.

3.5. Técnicas (metodologias) de avaliação de plaquetas

3.5.1. Contagem de plaquetas

No hemograma, diversas informações sobre as células sanguíneas são contempladas, inclusive a contagem de plaquetas, em que estas, participam ativamente da resposta imune, na hemostasia, coagulação e na resposta inflamatória (Fleury, 2020).

A contagem plaquetária como a de células sanguíneas ocorre através de método de impedância ou conjuntamente a outros métodos, tendo como objetivo detectar a trombocitopenia, caracterizada pela diminuição do número de plaquetas, ou seja, inferior a $150.000/\mu\text{L}$ sendo uma causa comum em doenças hemorrágicas, anomalias da coagulação, infecções virais em casos de HIV, influenza, dengue e o vírus da hepatite C (Caquet, 2017; Fleury, 2020).

3.5.2. Agregação Plaquetária

A agregação plaquetária pode ser medida em qualquer sistema fotométrico através da alteração da transmitância de um plasma rico em plaquetas, ao qual se adiciona o agente agregante. As plaquetas em suspensão deixam esse plasma turvo, diminuindo a passagem de luz. Quando agregam formam grandes grumos, deixam a luz passar, aumentando a transmitância (Lopes, 2012).

A curva de agregação plaquetária mostra ser, um método laboratorial eficiente como auxiliar para o controle das coagulopatias e funcionalidade das plaquetas. A curva de agregação plaquetária é um método de controle e auxílio no uso também de agentes antiagregantes com a Ticlopidina, Clopidogrel entres medicamentos que podem causar discrasias sanguíneas (Lopes, 2012).

3.5.3. MAIPA

O ensaio de Imobilização específica de anticorpo monoclonal de antígeno plaquetário (MAIPA) é um ensaio que utiliza um painel de plaquetas de doadores com genotipagem conhecida e anticorpos monoclonais específicos contra as glicoproteínas que contêm os antígenos alvo, ou seja, ao se utilizar anticorpo monoclonal contra a glicoproteína IIbIIIa, avalia-se a presença de anticorpos contra antígenos específicos deste complexo, como o HPA-1 e HPA-3. Como se trata de uma técnica totalmente “*in-house*”, requer uma boa padronização através da utilização de controles internos e externos. Além disso, é um ensaio tecnicamente exigente, podendo necessitar de até 8 horas para sua realização e requer alto nível de conhecimento técnico para a interpretação de seus resultados. Por este motivo, outros métodos para detecção desses anticorpos têm sido desenvolvidos (Wendel, 2008; Chong *et al.*, 2015).

3.5.4. Imunoprecipitação

Na técnica da imunoprecipitação, o objetivo é o isolamento de uma molécula de uma solução por sua ligação a um anticorpo, tornando o complexo antígeno-anticorpo insolúvel. Nesse ponto, pode ocorrer precipitação com um segundo anticorpo ou acoplamento do primeiro anticorpo a uma partícula insolúvel (Abbas, K. A.; Lichman, A. H.; Pillai S, 2008)

4. METODOLOGIA

4.1. Tipo do estudo

Foi estudo realizada uma revisão integrativa da literatura científica. Esse recurso permite sistematizar o conhecimento científico (Ferreira *et al.*, 2019).

A revisão integrativa da literatura também é um dos métodos de pesquisa utilizados na prática baseada em evidências que permite a incorporação das evidências na prática clínica. Esse método tem a finalidade de reunir e sintetizar resultados de pesquisas sobre um delimitado tema ou questão, de maneira sistemática e ordenada, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento do tema investigado. Desde 1980 a revisão integrativa é relatada na literatura como método de pesquisa (Mendes *et al.*, 2008).

Para a construção da revisão, foi necessário percorrer as seguintes etapas: 1ª elaboração da pergunta norteadora; 2ª busca ou amostragem na literatura; 3ª coleta de dados; 4ª análise crítica dos estudos incluídos; 5ª discussão dos resultados e 6ª apresentação da revisão integrativa (Souza *et al.*, 2010).

4.2. Questão Norteadora

A questão que norteou a presente pesquisa foi: Quais fármacos tem risco de induzir a alterações hematológicas?

4.3. Procedimentos

Geralmente, antes mesmo de iniciar a revisão, os pesquisadores realizam buscas na literatura, a fim de melhor definir a questão de pesquisa, avaliar a viabilidade da revisão e obter maior familiaridade com o tema. A etapa de busca, entretanto, deve ser mais criteriosa, seguindo-se procedimentos padronizados e com o devido registro do que se fez, pois isso possibilitará a sua reprodução (Pereira *et al.*, 2014).

A pesquisa foi realizada incluindo trabalhos que destacavam os achados de trombocitopenia em cada medicamento buscado, sem se importar com o ano em que foi publicado o trabalho, o que nos resultou no período de 1971 a 2023. Dessa forma, para o levantamento dos artigos na literatura foi utilizado busca nas seguintes bases de dados eletrônicas: *National Library of Medicine* (Medicine-PubMed), *SciELO* (*Scientific Eletronic Library Online*) e *Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS), *Sociedade Brasileira de Análises clínicas* (SBAC), e *Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* (SBHH). Foram selecionados os descritores através dos *Descritores em Ciência da Saúde* (DeCS). Assim, foram empregadas as seguintes combinações de palavras chaves na

língua portuguesa e inglesa: *(thrombocytopenia OR adverse effects OR drugs) AND hematological changes; (drugs OR adverse effects) AND thrombocytopenia.*

Quadro 2 – Estratégia de busca e artigos encontrados por base de dados.

BASES DE DADOS	PALAVRAS-CHAVES	NÚMERO DE ARTIGOS SELECIONADOS
SCIELO	<i>(thrombocytopenia OR adverse effects OR drugs) AND hematological changes - n= 131; (drugs OR adverse effects) AND thrombocytopenia. - n=54</i>	185
PUBMED (via BVS)	<i>(thrombocytopenia OR adverse effects OR drugs) AND hematological changes - n= 5.482; (drugs OR adverse effects) AND thrombocytopenia. n=5.703</i>	11.185
LILACS (via BVS)	<i>(thrombocytopenia OR adverse effects OR drugs) AND hematological changes - n= 108; (drugs OR adverse effects) AND thrombocytopenia. n=248</i>	356
Periódico CAPES	<i>(thrombocytopenia OR adverse effects OR drugs) AND hematological changes - n= 4.230;(drugs OR adverse effects) AND thrombocytopenia. n=5.203</i>	9.230

Fonte: Autoria própria, 2024.

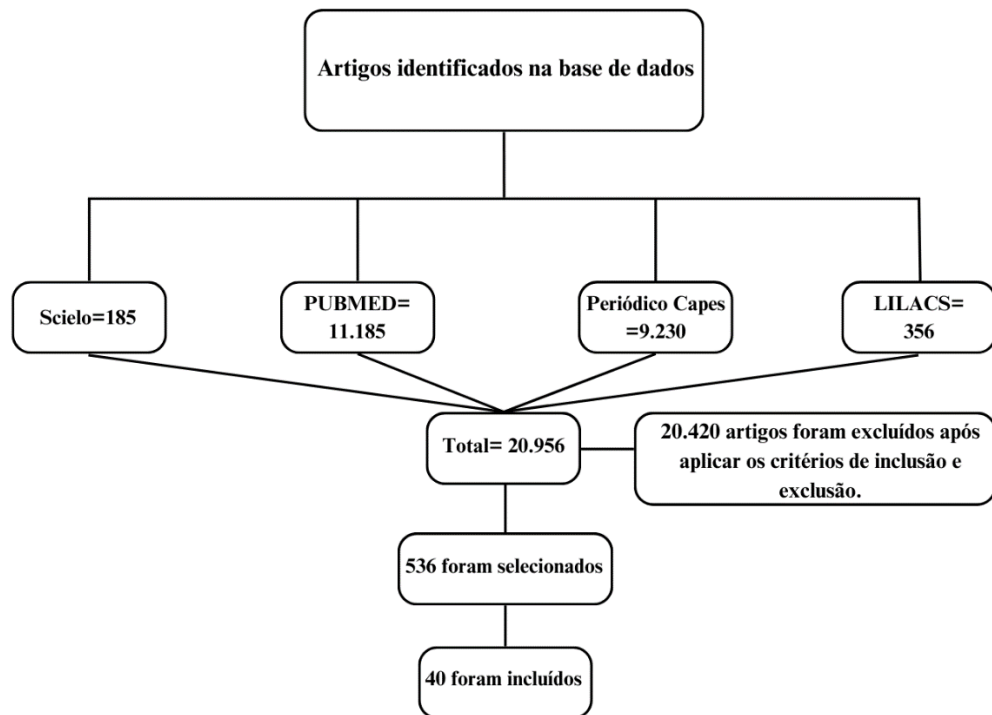
4.4. Critérios de inclusão e exclusão

Como critérios de inclusão: artigos disponibilizados na íntegra gratuitamente, dentro do período estabelecido, disponíveis em português, inglês e espanhol e que abordaram a problemática dessas classes de medicamentos. Como critérios de exclusão foram adotados artigos que não fossem gratuitos, que após leitura do resumo não responderam à pergunta norteadora deste estudo e publicações repetidas nas bases de dados. Após elencar os materiais adequados, as informações foram analisadas e os resultados discutidos com vistas ao alcance do objetivo do estudo.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A coleta e a análise dos artigos foram realizadas entre outubro de 2023 e abril de 2024. Durante os procedimentos de busca, um total de 20.956 artigos foram identificados por meio de 4 bases de dados. Após a busca, uma leitura investigativa e seletiva dos títulos e resumos foi conduzida, resultando na exclusão de 20.420 artigos. Em seguida, esses artigos foram completamente examinados para determinar se abordavam as questões orientadoras. Partindo desta análise, dos 536 que sobraram foram eleitos 40 artigos (Figura 15).

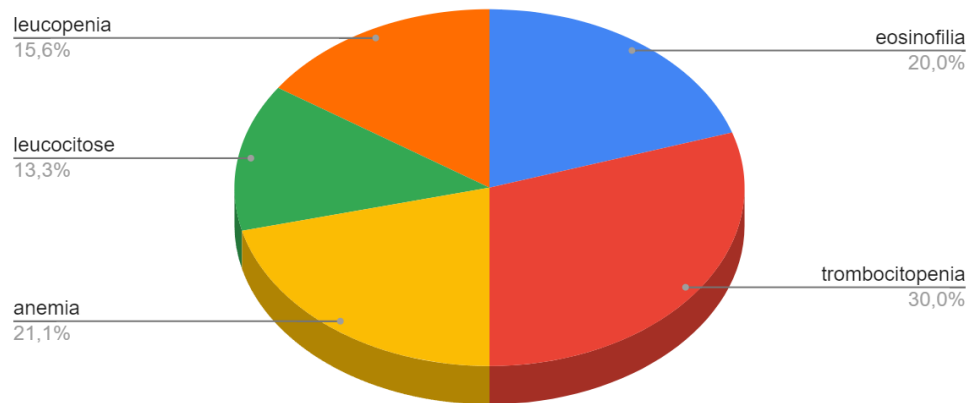
Figura 15: Ilustração representativa do processo metodológico da revisão integrativa da literatura.



Fonte: Autoria própria, 2024

O compilado final para a construção desta revisão integrativa foi formado por 40 artigos. A maior parte desses estudos apresentaram relatos de caso em que a droga induzia trombocitopenia. O quadro A1 (Apêndice A) reúne as principais informações dos artigos selecionados, englobando autor, ano, título, tipo de estudo, local e os objetivos.

A análise dos 40 artigos revelou uma prevalência notável de cinco condições acarretadas por fármacos na área hematológica: leucocitose (13,3%), leucopenia (15,6%), eosinofilia (20%), anemia (21,1%) e trombocitopenia (30%), (Figura 16).

Figura 16: Alterações hematológicas encontradas nos artigos

Fonte: Aatoria própria, 2024.

Citam Ramos et al. (2020) que a interferência de fármacos nas determinações analíticas é um desafio constante na prática clínica laboratorial. Os medicamentos administrados em doses terapêuticas, bem como os seus metabólitos, podem potencialmente interferir e alterar resultados de exames laboratoriais. Muitos fármacos exercem efeitos *in vivo* por mecanismos fisiológicos.

Os autores Criado *et al.* (2004), descrevem em seus estudos que a leucocitose causada por reações adversas a drogas pode ser elevada, acima até de 50.000 leucócitos/mm³. Marín *et al.* (2017) relatam que o anticonvulsivante carbamazepina, causa leucocitose, provada no leucograma de um paciente que utilizou o medicamento (entrada no hospital: 9,77 x 10³/mm³; Fase aguda da leucocitose: 41,54 x 10³/mm³. As classes medicamentosas anti-hipertensivas (Captopril, enalapril, hidralazina), anticonvulsivantes (ácido valpróico, alprazolam, carbamazepina, clorpromazina, fenitoína) podem causar interferência nos níveis de leucócitos, de acordo com Silva *et al.* (2021).

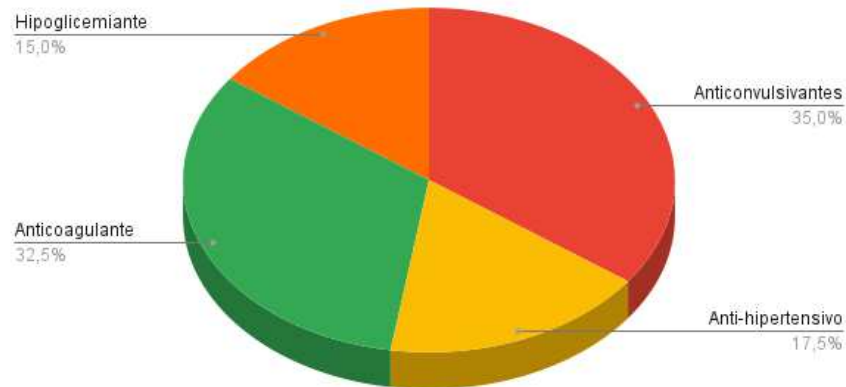
Quando falamos sobre a leucopenia, é informado no estudo de Araújo *et al.* (2000), que a classe dos hipoglicemiantes, como sulfonilureias em geral podem acarretar a leucopenia em 3 a 5% dos pacientes em uso deste medicamento. Díaz *et al.* (2009), nos mostra que essa discrasia sanguínea pode ser ocasionada como reações adversas pela classe anticonvulsivante, como a lamotrigina. Em seu estudo, Ma (2017) explica que o mecanismo preciso da leucopenia associada à classe anti-hipertensiva como a furosemida não é claro, mas merece investigação adicional devido à sua grande importância clínica, uma vez que a furosemida é um dos medicamentos amplamente utilizados em diversas condições.

Araújo *et al.* (2000), aponta que o uso de hipoglicemiantes como as glitazonas (Rosiglitazona) podem ocasionar anemia em menos de 5% dos pacientes em tratamento. Observando o estudo de Londoño-Arcila *et al.* (2017), é apresentado um achado de anemia com um nível de hemoglobina de 10,3 g/dL no uso da classe anticonvulsivante, como a fenitoína. Osório *et al.* (2021) relata que é necessário considerar que os pacientes podem apresentar sequelas em longo prazo após o uso da carbamazepina como a anemia crônica, por isso necessitam de acompanhamento contínuo após a alta hospitalar.

Quando abordamos o tema da eosinofilia, os artigos estudados demonstram que a eosinofilia está diretamente ligada a DRESS, como seu principal efeito adverso a hipersensibilidade causada pelos medicamentos. A incidência de DRESS ainda não está clara, com um risco populacional geral estimado entre 1 em 1.000, de acordo com Chiou *et al.* (2008) e 1 em 10.000 exposições a medicamentos conforme Shiohara *et al.* (2019). O paciente retratado por Marín *et al.* (2017) continha em seu hemograma a contagem de eosinófilos 5.604/uL (valor de referência: $0,5 \times 10^9/L$) do paciente em uso de carbamazepina. Barreto-Acevedo *et al.* (2022), reporta também um caso em que o paciente apresentava no hemograma os eosinófilos com contagem de 33.6 %; 5,640/uL (valor de referência: $0,5 \times 10^9/L$) em uso de Levetiracetam.

A trombocitopenia, como um efeito adverso de medicamentos, é definida por Giffhorn *et al.* (2002), quando o número de plaquetas está abaixo de $150.000/mm^3$ (Valor de referência: $150.000\sim 400.000/mm^3$ (Junqueira *et al.*, 2013). Essa alteração hematológica se destacou entre as encontradas nos artigos, se tornando alvo para estudarmos quais fármacos podem induzir essa trombocitopenia (Figura 16).

Após está desordem hematológica ser destacada, foram informadas as classes medicamentosas descritas nos artigos que tinham como efeito adverso a trombocitopenia. Aparecem os anticonvulsivantes (n=14), anticoagulantes (n=13), anti-hipertensivos (n=7), e hipoglicemiantes (n=6) (Figura 17).

Figura 17: Classes medicamentosas que causam trombocitopenia

Fonte: Autoria própria,2024

Quadro 3: Medicamentos que causam trombocitopenia e os tipos (Imune, Não Imunes, Anticorpos e dependentes de fiban).

Classe	Medicamentos pesquisados	Artigos	Tipo de reação
Anticoagulante	Ticlopidina	Ito <i>et al.</i> (2003) Zakarija <i>et al.</i> (2009) Lorga Filho <i>et al.</i> (2013)	Imune
Anticoagulante	Tirofiban	Rawala <i>et al.</i> (2020) Wang e Zou (2023)	Anticorpos dependentes de fiban
Anticoagulante	Heparina	Warkentin <i>et al.</i> (1998) Daneschvar <i>et al.</i> , (2006) Oliveira (2008) Pimenta <i>et al.</i> (2016)	Não imune, Imune
Anticoagulante	Clopidogrel	Guo <i>et al.</i> (2010) Távora <i>et al.</i> (2023)	Imune
Anticonvulsivante	Carbamazepina	Aster <i>et al.</i> (2009) Quintero-Martínez <i>et al.</i> (2015) Xiao <i>et al.</i> (2021)	Imune

Classe	Medicamentos pesquisados	Artigos	Tipo de reação
Anticonvulsivante	Ácido Valpróico	Szupera <i>et al.</i> (2000) Verrotti <i>et al.</i> (2014) Nasreddine <i>et al.</i> (2022)	Imune
Anticonvulsivante	Fenitoína	Giffhorn <i>et al.</i> (2002) Ghamdi <i>et al.</i> (2020)	Imune
Anticonvulsivante	Lamotrigina	Ural <i>et al.</i> (2005) Diaz <i>et al.</i> (2009)	Imune
Anti-hipertensivo	Metildopa	Manohitharajah <i>et al.</i> (1971) Pérez <i>et al.</i> (2009)	Imune
Anti-hipertensivo	Hidroclorotiazida	Avila <i>et al.</i> , (2020) Gaspar Júnior <i>et al.</i> (2023)	Imune
Hipoglicemiante	Clorpropamida	Cunliffe <i>et al.</i> (1977) Araújo <i>et al.</i> (2000)	Imune
Hipoglicemiante	Tolbutamida	Lee <i>et al.</i> (1998) Noda <i>et al.</i> (2017)	Imune
Hipoglicemiante	Rosiglitazona	Liu <i>et al.</i> (2006) Gomes (2006)	Imune

Fonte: Autoria própria, 2024

Aster *et al.* (2009), explicam que um mecanismo autoimune foi postulado como a causa da baixa contagem de plaquetas, pois observa-se que pacientes em uso de carbamazepina desenvolvem anticorpos plaquetários reativos dependentes de drogas. Quintero-Martínez *et al.* (2015), informam que entre as alterações causadas pela carbamazepina, a trombocitopenia está entre as frequentes. Xiao *et al.* (2021), demonstra que as plaquetas sofrem apoptose após o tratamento com carbamazepina. As plaquetas apoptóticas induzidas pela carbamazepina são rapidamente removidas *in vivo*, o que é responsável pela trombocitopenia.

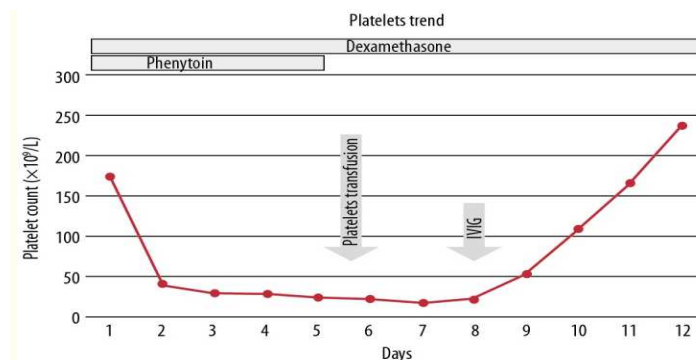
A trombocitopenia é uma das descobertas mais frequentes no uso do anticonvulsivante ácido valpróico, conforme Szupera *et al.* (2000), ela é causada com uma incidência de 5 a 60% secundária. O mecanismo exato pelo qual o valproato pode causar trombocitopenia é desconhecido, estimam Verrotti *et al.* (2014) que pode ser causada por um aumento da ruptura das plaquetas, bem como pela formação de anticorpos que destroem as plaquetas ou pela

diminuição da produção devido a um efeito tóxico direto na medula óssea. No estudo de Nasreddine *et al.* (2022), dos 264 pacientes em uso do ácido valpróico, 82 pacientes (31,1%) tiveram 150 ocorrências com uma contagem média de plaquetas de $100.600/\mu\text{L}$ (variação de $16.000/\mu\text{L}$ - $150.000/\mu\text{L}$) e um nível médio correspondente de ácido valpróico livre de $33,8 \mu\text{g/mL}$.

Segundo o que Giffhorn *et al.* (2002) explica, a causa mais comum de trombocitopenia pré-operatória é aquela relacionada a medicamentos usados antes da operação, incluindo o anticonvulsivante fenitoína. De acordo com Ghamdi *et al.* (2020), mielossupressão ocorre em um curso lento, enquanto relatos de casos de trombocitopenia induzida por fenitoína descobriram que a depleção plaquetária ocorreu 1 a 4 semanas após o início da terapia e, em alguns casos raros, ocorreu dentro de 24 horas, sendo ela um efeito imune. Eles exemplificam um caso em que a fenitoína foi iniciada desde o primeiro dia de internação. Dentro de 12 dias, a contagem de plaquetas demonstrou uma tendência decrescente gradual.

A fenitoína foi iniciada desde o primeiro dia de internação. Dentro de 12 dias, a contagem de plaquetas demonstrou uma tendência decrescente gradual. Após administração de transfusão de plaquetas e imunoglobulina intravenosa (IVIG) (1 mg/kg) por 5 dias consecutivos, houve recuperação progressiva e completa (Figura 18).

Figura 18: Contagem de plaquetas no uso da fenitoína



Fonte: Ghamdi *et al.*, 2020

Segundo Diaz *et al.* (2009), a trombocitopenia, que é bastante rara e têm sido descritas como reações isoladas, é uma reação hematológica observada durante o tratamento com o anticonvulsivante lamotrigina. Em um estudo realizado por Ural *et al.* (2005) revelam que as contagens de plaquetas, juntamente com as características da medula óssea, levaram à sugestão de trombocitopenia relacionadas à lamotrigina. A ausência de um agente infeccioso e de etiologia imune, e a recuperação das plaquetas após a interrupção da lamotrigina, sugerem uma relação causal entre a lamotrigina e a trombocitopenia.

Partindo para os anti-hipertensivos, a metildopa, tem como uma de suas reações adversas hematológicas a trombocitopenia. Os anticorpos contra esse medicamento geralmente aparecem por volta de seis meses de uso deste medicamento, de acordo com Pérez *et al.* (2009). Manohitharajah *et al.* (1971), relatam um paciente que apresentou trombocitopenia grave durante terapia com metildopa. O achado significativo foi um teste de fixação de complemento positivo para anticorpos plaquetários, que se tornou negativo quando foi retirado o medicamento. A descoberta de anticorpos plaquetários inespecíficos em um paciente que toma este medicamento pode anunciar o início de trombocitopenia aguda.

No caso do anti-hipertensivo hidroclorotiazida, que é um diurético tiazídico, nos estudos de Gaspar Júnior *et al.* (2023), citam que pode causar trombocitopenia, geralmente moderada que volta aos parâmetros normais ligeiramente logo depois da interrupção desses medicamentos dessa classe farmacológica. Os autores tentam explicar esse fato por dois pontos: O primeiro é a inibição da trombopoese em alguns casos, e o segundo que ocorre na maioria dos acontecimentos é a TIF mediada por anticorpos. Além disso, Avila *et al.* (2020), completam que hidroclorotiazida tem sido relacionada à trombocitopenia neonatal.

Ao falarmos da classe hipoglicemiante, Araújo *et al.* (2000), que pacientes (de 3 a 5%) em uso de clorpropamida podem apresentar como efeito adverso a trombocitopenia. Cunliffe *et al.* (1977), provaram em seu estudo que o mecanismo pelo qual surgiu a trombocitopenia foi presumivelmente periférico, na medida em que a medula óssea continha megacariócitos abundantes. Contudo, os dados apresentados não distinguem entre as possíveis reações imunológicas que podem ter sido responsáveis.

Lee *et al.* (1998) explicam que há produção insuficiente e ineficaz de plaquetas pela medula óssea decorrente de fármacos como a hipoglicemiante tolbutamida. Essa supressão pode ser generalizada ou atingir apenas a série megacariocítica, causando a trombocitopenia. Além disso, Noda *et al.* (2017) citam que a supressão seletiva da produção de megacariócitos mediada por tolbutamida pode ocasionalmente levar à trombocitopenia e à trombocitopenia grave secundária a mecanismos imunológicos.

Gomes (2006), identificou a expressão de gene do receptor ativado por proliferadores de peroxissomo gama (PPAR γ) em células hematopoiéticas, o que poderia estar associado com os relatos de trombocitopenia nos pacientes diabéticos em uso da rosiglitazona. Por outro lado, Liu *et al.* (2006), demonstra em seus testes que o anticorpo se liga ao complexo de GP IIb-IIIa e ao complexo GP Ib/IX pelo ensaio de Imobilização específica de MAIPA utilizando cinco anticorpos monoclonais diferentes contra os complexos GP Ib/IX, GPIIb/IIIa ou GPIa/IIa.

Estudos de imunoprecipitação mostraram que tanto o complexo GPIIb/IIIa como o complexo GP Ib/IX foram precipitados pelo anticorpo na presença, mas não na ausência de rosiglitazona.

Conforme cita Lorga Filho *et al.* (2013), a ticlopidina, que é um anticoagulante, tem como efeito adverso hematológico a trombocitopenia imune. Auxiliado a isso, o estudo de caso de Ito *et al.* (2003) nos demonstra que a trombocitopenia está diretamente relacionada aos pacientes que utilizam da ticlopidina. Ainda podemos adicionar o estudo de Zakarija *et al.* (2009), que cita que a associação da ticlopidina com o clopidogrel pode ocasionar a púrpura trombocitopênica trombótica, que é um distúrbio oclusivo microvascular caracterizado pela agregação sistêmica ou intra-renal de plaquetas, levando à trombocitopenia e lesão mecânica aos eritrócitos.

A trombocitopenia é um efeito adverso raro, mas perigoso, do anticoagulante clopidogrel. Em seu estudo, Távora *et al.* (2023), determina que o tempo entre a ingestão do medicamento e o início da trombocitopenia, e o tempo entre a retirada do medicamento e a recuperação da contagem de plaquetas, torna muito provável o diagnóstico de trombocitopenia induzida pelo clopidogrel. Guo *et al.* (2010), relatam um caso raro de trombocitopenia profunda após administração de clopidogrel previamente exposto com segurança a esse mesmo medicamento. Isto nos lembra que a trombocitopenia pode ser induzida pelo clopidogrel mesmo com uma história prévia e segura de administração a longo prazo.

Segundo Pimenta *et al.* (2016) a trombocitopenia induzida por heparina (TIH), é uma síndrome imuno-hematológica que cursa com ativação plaquetária na presença de heparina, induzindo à sua agregação e podendo provocar graves complicações trombóticas. Oliveira (2008), nos diz que a frequência de TIH nos pacientes que recebem heparina por mais de 5 dias é de 1 a 6%, com maior probabilidade de ocorrer com a HNF quando comparada com a HBPM.

Daneschvar *et al.* (2006), corrobora que a TIH tipo I, uma trombocitopenia não imune associada à heparina, é a forma mais frequente, podendo ocorrer em até 30% dos pacientes. Caracteriza-se por uma supressão não imunológica, benigna, transitória e moderada, da produção e do número de plaquetas. O diagnóstico clínico e laboratorial é definido nos 2 primeiros dias após o início da terapia com heparina, quando ocorre uma moderada trombocitopenia.

Em contrapartida, Warkentin *et al.* (1998), nos diz que a TIH tipo II, também denominada trombocitopenia imunológica induzida por heparina, é uma síndrome imuno-hematológica mediada por um anticorpo que causa ativação plaquetária na presença de heparina e induz à agregação plaquetária. Após a primeira exposição à heparina, entre o quinto e o 14º

dia de terapia, a contagem plaquetária pode sofrer redução igual ou superior a 50% em relação à contagem plaquetária pré-heparina (geralmente inferior a 100.000/mm³) e pode estar associada a graves complicações trombóticas, com chance de levar à morte.

O anticoagulante tirofiban, causa o tipo de trombocitopenia por anticorpos dependentes da droga. De acordo com Rawala *et al.* (2020), a tirofiban inibe a agregação plaquetária *in vivo* de maneira dose e concentração-dependente. É um fator de risco para trombocitopenia grave. A trombocitopenia induzida por tirofiban é uma complicação rara, porém grave. A maioria dos pacientes que apresentaram trombocitopenia após terapia com tirofiban se recuperaram sem intercorrências, mas foram relatados sangramentos graves e mortes, que foram associados a tempos de internação hospitalar mais longos, aumento dos custos de saúde, morbidade e até mortalidade relatam ainda Wang e Zou (2023).

Para auxiliar nesse diagnóstico, o estudo de Arnold *et al.* (2013) propõe uma abordagem a partir de algoritmos para o diagnóstico e a manutenção do paciente com trombocitopenia de início recente em que há suspeita da TIF, mostrado na figura A1 (Apêndice A).

A assistência farmacêutica nesses casos acrescentaria bastante ao utilizar estudos como este, e analisar o perfil do paciente e suas predisposições. Esse aspecto é necessário para assegurar o acesso da população aos medicamentos de qualidade e com uma segurança que só o farmacêutico, com seu estudo relacionado aos efeitos adversos, poderá contribuir. Além disso, o papel do mesmo nos laboratórios deve ser sempre importante quando um exame der alterado e o farmacêutico analisar na anamnese quais medicamentos tomam e relacionar com a alteração.

Por fim, a importante contribuição desses resultados aos profissionais de saúde, ao se atentarem às prescrições, no que se diz ao nível de plaquetas e ao nível de agregação plaquetária. A TIF mostrou um certo índice de raridade, mas que se não for bem difundida, pode causar risco à vida de pacientes que estão procurando tratamento para outro tipo de comorbidade.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A trombocitopenia se destaca entre os outros achados hematológicos, como um efeito adverso às classes. Todas as discrasias são eventos hematológicos raros, mas a trombocitopenia entre elas, podendo até ocasionar uma série de hemorragias. Quando se relaciona a medicamentos, e seja qual tipo seja desenvolvida, imune, não imune ou a de anticorpos dependentes da droga, demonstra o quão a assistência farmacêutica deve ser segura e precisa, para que pacientes que tenham a predisposição a baixa contagens de plaquetas, ou até mesmo o caso da polifarmácia e as interações medicamentosas sejam estudadas pelo bem do paciente.

As classes medicamentosas que se destacaram a partir da metodologia foram os anticonvulsivantes, anti-hipertensivos, anticoagulantes e hipoglicemiantes. Vale salientar que todas essas classes e seus medicamentos são de uso a longo prazo, e pergunta que fica é: Se em uso unitário essas classes já podem induzir a trombocitopenia, o que acontecerá se forem usadas concomitantemente por um só paciente?

A forma para se diagnosticar o paciente com a TIF, é suspeitando se a trombocitopenia surgiu logo após a entrada de um novo medicamento, e dependendo do comportamento farmacológico da droga, ela pode ser encontrada pela contagem plaquetária ou pelo teste de agregação plaquetária. Porém, há uma certa escassez de estudos que comparem as classes medicamentosas causadoras da TIF, acarretando em uma dificuldade para indicar aos profissionais de saúde que podem prescrever medicamentos, qual escolha fazer ao tratar o problema do paciente e não acarretar a TIF.

É necessário ressaltar a relevância no que se diz a respeito das maneiras de corrigir a TIF. A maioria dos estudos usam a retirada da droga como a saída principal para esse acometimento, o que pode reverter o quadro. Quando os níveis de plaquetas estão extremamente baixos, a retirada do fármaco pode parar a queda, necessitando de uma transfusão de plaquetas para melhorar a situação do paciente. Em último caso, mesmo sem o uso da droga e com a transfusão, as plaquetas continuam sendo destruídas, dessa forma faz se necessária o uso de imunoglobulina intravenosa, regulando o sistema e subindo os níveis de plaquetas, aliado ao uso de corticosteroides.

Por fim, vale salientar que os estudos sobre o tema são de grande importância, uma vez que esses artigos e os seus resultados podem ajudar a guiar na execução de novas práticas de saúde pública visando à manutenção e a prevenção da trombocitopenia induzida por fármacos, além de ressaltar o destaque no cuidado da prescrição farmacêutica, e a assistência farmacêutica

durante todo o processo de administração de medicamentos do paciente, sempre se atentando as queixas e o nível plaquetário nos exames laboratoriais.

7. REFERÊNCIAS

ABBAS, K. A. LICHTMAN, A. H.; PILLAI S. *IMUNOLOGIA: Celular e Molecular*; Rio de Janeiro; Elsevier, 2008.

ALVES, M. C., *et al.* **Estudo comparativo de preparações orais sólidas contendo carbamazepina: teste e perfil de dissolução.** 1 out. 2012. Foto. Disponível em: https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Estrutura-quimica-da-carbamazepina-CZP-C-15-H-12-N-2-O-Alem-disso-a-CZP_fig1_274639878. Acesso em: 16 abr. 2024.

ARAÚJO, D. S. *et al.* Carbamazepina: Uma Revisão De Literatura. **Revista Eletrônica de Farmácia**, [s. l.], 2010. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/13230>. Acesso em: 16 fev. 2024.

ARAÚJO, L. M. B. *et al.* Tratamento do diabetes mellitus do tipo 2: novas opções. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s. l.], 2000. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/VVbkRYkksT6M5m6HkkNtFhd/#>. Acesso em: 13 jan. 2024.

ARNOLD, D. M. *et al.* Abordagem para o diagnóstico e tratamento da trombocitopenia imune induzida por medicamentos. **Transfusion Medicine Reviews**, [S. l.], p. 137-145, 27 jul. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23845922/>. Acesso em: 13 mar. 2024.

ASTER, R. H. Citopenias imunes induzidas por drogas. **Toxicology**, [s. l.], 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15767027/>. Acesso em: 1 mar. 2024.

ASTER, R. H. *et al.* Trombocitopenia imune induzida por drogas. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17687133/>. Acesso em: 1 mar. 2024.

ASTER, R. H. *et al.* Trombocitopenia Imune Induzida Por Drogas: Patogênese, Diagnóstico E Tratamento. **HHS Public Access**, [s. l.], 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2935185/>. Acesso em: 1 mar. 2024.

AVILA, W. S. *et al.* Posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Gravidez e Planejamento Familiar na Mulher Portadora de Cardiopatia: 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/G44cMS57LdN9g65nyqYSg6m#>. Acesso em: 15 mar. 2024.

BAHIA, L. *et al.* Efeitos da Rosiglitazona sobre a Função Endotelial em Indivíduos Não-Diabéticos com Síndrome Metabólica. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, [s. l.], 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/Jp5kFKJsHYdDS6gkzqcqNQ4S/?format=pdf>. Acesso em: 13 jan. 2024.

BARRETO-ACEVEDO, E. *et al.* Síndrome de reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) associada ao levetiracetam: relato de caso. **Acta Médica Peruana**, [s. l.], 2022. Disponível em: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172022000300276. Acesso em: 21 mar. 2024.

BETTING, L. E. *et al.* Tratamento das epilepsias generalizadas idiopáticas. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, [s. l.], 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jecn/a/xHBz877CYyFBP6yFttwLHH/#>. Acesso em: 1 fev. 2024.

BOECHAT, T. O. *et al.* Trombocitopenia na sepse: um importante marcador prognóstico. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, [s. l.], 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/QL8vkBzmHM6zC3zXdnZvvRy/?format=pdf#:~:text=A%20trombocitopenia%20foi%20definida%20como,dias%20de%20interna%C3%A7%C3%A3o%20e%20desfecho>. Acesso em: 3 abr. 2024.

BRUM A. K. R. *Fisiopatologia Básica*. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2005

CARBAMAZEPINA: Comprimido. Responsável técnica Flávia ReginaS Pegorer. São Paulo: Anovis Industrial Farmacêutica Ltda., 2023. Disponível em: <https://consultaremedios.com.br/tegretol/bula>. Acesso em: 4 fev. 2024.

CAQUET, R. 250 exames de laboratório: prescrição e interpretação. 12. Ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações, 2017.

CHAUFFAILLE, M. L. L. F. Eosinofilia reacional, leucemia eosinofílica crônica e síndrome hipereosinofílica idiopática. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [s. l.], 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/XS3FC83XJqRSSd4xLp8SvHx/#>. Acesso em: 13 fev. 2024.

CHENIAUX, E. *et al.* A lamotrigina pode induzir virada maníaca? **Revista Psiquiátrica do Rio Grande do Sul**, [s. l.], 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rprs/a/8RdyG9nV4NPqJQ6CyxPzxdj/#>. Acesso em: 18 fev. 2024.

CHIOU, C. C. *et al.* Características clínico-patológicas e prognóstico de erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos: um estudo de 30 casos em Taiwan. **JEADV**, [s. l.], 2008. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1468-3083.2008.02585.x>. Acesso em: 24 mar. 2024.

CHONG W, *et al.* A multicenter validation of recombinant b3 integrin-coupled beads to detect human platelet antigen-1 alloantibodies in 498 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. **Transfusion** 2015; 55:2742-2751.

CLARA, A. *et al.* Trombocitopenia Grave Induzida por Fenofibrato. **Revista Científica da Ordem dos Médicos**, [s. l.], 1 jan. 2020. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/11354/5833>.

Acesso em: 16 fev. 2024.

CRIADO, P. R. *et al.* Reações cutâneas graves adversas a drogas: aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento - Parte II. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [s. l.], 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/BxzpyjLKByRTbZ4fR7rtL8w/#>. Acesso em: 18 mar. 2024.

CREAGER, M. A. Resultados do ensaio CAPRIE: eficácia e segurança do clopidogrel. Clopidogrel versus aspirina em pacientes com risco de eventos isquêmicos. **Vascular medicine**, [s. l.], 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21726458/>. Acesso em: 1 abr. 2024.

CUNLIFFE, D. J. *et al.* Trombocitopenia induzida por clorpropamida. **Postgraduate Medical Journal**, [s. l.], 1977. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/876927/>. Acesso em: 15 mar. 2024.

DANESCHVAR, H. L. *et al.* Trombocitopenia induzida por heparina (uma visão geral). **The International Journal of Clinical Practice**, [s. l.], 2006. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1742-1241.2006.00874.x>. Acesso em: 20 mar. 2024.

DÍAZ, A. G. *et al.* Alteraciones hematológicas asociadas al síndrome de hipersensibilidad por anticonvulsivantes en una paciente tratada con lamotrigina. **Revista Médica Eletrônica**, [s. l.], 2009. Disponível em: <https://revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/627/html>. Acesso em: 1 fev. 2024.

DORMANDY, J. A. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. **The Lancet**, [s. l.], 2005. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)67528-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)67528-9/abstract). Acesso em: 12 jan. 2024.

EDGAR. **Estrutura química da hidroclorotiazida**. 9 mai. 2009. Foto. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Hidroclorotiazida#/media/Ficheiro:Hydrochlorothiazide.png>. Acesso em: 16 abr. 2024.

FAJARDO, A. *et al.* Ácido valproico y riesgo de sangrado perioperatorio. Reporte de caso y revisión de la literatura. **Revista Colombiana de Anestesiología**, [s. l.], 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120334712000494>. Acesso em: 17 fev. 2024.

FLEURY, M. K. A COVID-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente. **RBAC**, v. 52, n. 2, p. 131-137, 2020.

FERREIRA, A. L. Alterações Hematológicas Induzidas Por Medicamentos. 2010. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas) - **Universidade Federal de Minas Gerais**, [s. l.], 2010. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-97JQ3A/1/monografia2011.pdf>. Acesso em: 2 fev. 2024.

FERREIRA, B. *et al.* Estudo Dos Medicamentos Utilizados Pelos Pacientes Atendidos Em Laboratório De Análises Clínicas E Suas Interferências Em Testes Laboratoriais: Uma Revisão Da Literatura. **Revista Eletrônica de Farmácia**, [s. l.], 2009. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/5859>. Acesso em: 2 abr. 2024.

FERREIRA, L. *et al.* Educação Permanente em Saúde na atenção primária: uma revisão integrativa da literatura. **Saúde em Debate**, v. 43, p. 223-239, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/0103-1104201912017>. Acesso em: 5 out. 2022.

FERREIRA, M. F. Interpretação Do Hemograma Frente A Suspeita De Dengue. **Revista Acadêmica Oswaldo Cruz**, [s. l.], 1 nov. 2016. Disponível em: https://oswaldocruz.br/revista_academica/content/pdf/Edicao_12_Ferreira_Milena_Fonseca.pdf. Acesso em: 15 fev. 2024.

FUJIMORI, E. *et al.* Anemia in Brazilian pregnant women before and after flour fortification with iron. **Revista de Saúde Pública**, vol. 45(6), 2011 <https://www.scielo.br/j/rsp/a/mgn3zx3YRgmN5y8VMYH4YqL/?lang=en#ModalTutors>

GAUER, R. L. *et al.* Trombocitopenia. **American Family Physician**, [s. l.], 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22534274/>. Acesso em: 4 abr. 2024.

GHAMDI, R. M. A. *et al.* Terapia de profilaxia contra convulsões com fenitoína resultando em trombocitopenia grave após cirurgia de redução de volume de tumor cerebral. **The American Journal of Case Reports**, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7006599/>. Acesso em: 25 mar. 2024.

GIFFHORN, H. *et al.* Trombocitopenia adquirida e cirurgia cardíaca: relato de caso. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, [s. l.], 2002. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rbccv/a/Y4V68dkwtyWjSBtvpywC4Wk/?lang=pt#>. Acesso em: 25 jan. 2024.

GOMES, M. B. Glitazonas e síndrome metabólica: mecanismos de ação, fisiopatologia e indicações terapêuticas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s. l.], 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/qvCBBXYGTdMNq8Q3C4mgf8F/?lang=pt#>. Acesso em: 12 jan. 2024.

GUERREIRO, C. A. M. História do Surgimento e Desenvolvimento das Drogas Antiepilépticas. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, [s. l.], 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jecn/a/r6LLRhWDBFW4sfnXCtdWyQ/?format=pdf>. Acesso em: 17 fev. 2024.

GUO, Y. *et al.* Trombocitopenia profunda induzida por clopidogrel com história prévia de administração segura a longo prazo. **World Journal of Cardiology**, [s. l.], 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21160734/>. Acesso em: 1 abr. 2024.

HARBIN. **Lamotrigine**. 4 jan. 2009. Foto. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Lamotrigina#/media/Ficheiro:Lamotrigine.svg>. Acesso em: 16 abr. 2024.

HARBIN. **Phenytoin structure**. 25 dez. 2008. Foto. Disponível em: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/99/Phenytoin_structure.svg/200px-Phenytoin_structure.svg.png. Acesso em: 16 abr. 2024.

HARBIN. **Valproic acid**. 1 set. 2009. Foto. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/Valproato#/media/Ficheiro:Valproic_acid.svg. Acesso em: 16 abr. 2024.

HIDROCLOROTIAZIDA: Comprimido. Responsável técnico Ricardo Jonsson. Suzano– SP: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda, 2023. Disponível em: <https://consultaremedios.com.br/depakene/bula>. Acesso em: 2 abr. 2024.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P.A.H. Fundamentos em Hematologia (Portuguese Edition) (p. 318). Edição do Kindle.2013

ITO, E. *et al.* Ticlopidina sozinha versus ticlopidina mais aspirina para prevenção de acidente vascular cerebral recorrente. **Internal Medicine**, [s. l.], 2003. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine1992/42/9/42_9_793/_pdf/-char/en. Acesso em: 19 mar. 2024.

JÜ. **Rosiglitazone Enantiomers Structural Formulae**. 19 dez. 2008. Foto. Disponível em:

https://pt.wikipedia.org/wiki/Rosiglitazona#/media/Ficheiro:Rosiglitazone_Enantiomers_Structural_Formulae.png. Acesso em: 16 abr. 2024.

JÜ. **(S) -Methyldopa Structural Formulae V.1**. 12 jul. 2010. Foto. Disponível em: [https://pt.wikipedia.org/wiki/Metildopa#/media/Ficheiro:\(S\)-Methyldopa_Structural_Formulae_V.1.svg](https://pt.wikipedia.org/wiki/Metildopa#/media/Ficheiro:(S)-Methyldopa_Structural_Formulae_V.1.svg). Acesso em: 16 abr. 2024.

GASPAR JUNIOR, P. J. Plaquetopenia Em Pacientes De Hemodiálise. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-Graduação em Hematologia Laboratorial e Clínica.) - **Faculdade Metropolitana do estado de São Paulo**, [S. l.], 2023. Disponível em: https://ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/plaquetas_coagulopatias/alteracao_plaquetas/Plaquetopenia%20em%20pacientes%20de%20hemodi%20C3%A1lise%20-%20Pascoal%20Jose%20Gaspar%20Junior.pdf. Acesso em: 11 jan. 2024.

JUNQUEIRA, L. C. U. Histologia básica I L.C.Junqueira e José Carneiro.12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

KARAZAWA, E. H. I. *et al.* Parâmetros hematológicos normais. **Revista de Saúde Pública** **23**, [s. l.], 1989. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/wB9WZ99DB4CtR9z6LgzzHxP/#>. Acesso em: 15 fev. 2024.

KENNEY, B. *et al.* Trombocitopenia induzida por drogas. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, [S. l.], p. 309-314, 1 fev. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19195976/>. Acesso em: 13 mar. 2024.

KINDLOVITS, L. M. *et al.* Aspectos morfológicos e ultraestruturais de células sanguíneas de *Crotalus durissus terrificus*. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [s. l.], 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pvb/a/PJdg8NfYn4CcXXhgXzDYzfL/?format=pdf>. Acesso em: 14 fev. 2024.

LEE, G. R. *et al.* Wintrobe's Clinical Hematology. 2. ed. rev. [S. l.]: **Lippincott Williams & Wilkins**, 1998. Disponível em: <https://oncology.lwwhealthlibrary.com/book.aspx?bookid=1155>. Acesso em: 19 mar. 2024.

LIU, X. *et al.* Trombocitopenia imune induzida por rosiglitazona. **Platelets**, [s. l.], 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16702039/>. Acesso em: 20 mar. 2024.

LONDOÑO-ARCILA, H. F. *et al.* Anticonvulsivantes induzem síndrome de reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) com insuficiência hepática

fulminante. **Revista de la Facultad de Medicina**, [s. l.], 2017. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112017000100165.

Acesso em: 19 mar. 2024.

LOPES, M. I. **USO LABORATORIAL DO TESTE DE AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA**. 2012. Artigo Científico de Conclusão de Curso (Especialização em Hematologia Avançada) - Academia De Ciência E Tecnologia Hematologia Avançada, [S. l.], 2012. Disponível em:

https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/plaquetas_coagulopatias/alteracao_plaquetas/19.pdf. Acesso em: 14 abr. 2024.

LORGA FILHO, A M. *et al.* Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, [s. l.], 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/BHqJP3FZGGSSf6Lcnqw6JRH/?lang=pt>. Acesso em: 11 jan. 2024.

LOURENÇO, D.M. *et al.* Hematologia fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu, 2004 a. p. 760-762.

LUNA, R. L. *et al.* Eficácia e Tolerabilidade da Associação Bisoprolol/Hidroclorotiazida na Hipertensão Arterial. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, [s. l.], 1998. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/abc/a/6d6kGj3vQw9HqRGpv7B4NMM/#:~:text=CONCLUS%C3%83O%3A%20A%20combina%C3%A7%C3%A3o%20bisoprolol%2Fhidroclorotiazida,hipertens%C3%A3o%20arterial%20leve%20ou%20moderada>. Acesso em: 25 jan. 2024.

MA, B. Leucopenia hiperaguda associada à furosemida. **BMJ Case Reports**, [s. l.], 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5720266/>. Acesso em: 21 mar. 2024.

MANOHITHARAJAH, S. M. *et al.* Metildopa e trombocitopenia associada. **British Medical Journal**, [s. l.], 1971. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1795213/?page=1>. Acesso em: 21 mar. 2024.

MARÍN, J. A. Síndrome de hipersensibilidade a medicamentos com erupção cutânea, eosinofilia induzida por carbamazepina e sintomas sistêmicos. **Revista Biomédica**, [s. l.], 2017. Disponível em: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3170/3518>. Acesso em: 21 mar. 2024.

MARTINS *et al.* Tratamento e Controle Da Anemia Ferropriva No Período Gestacional. **Revista Acadêmica Conecta FASF**, v. 2, n. 1, 2017. <https://revistamultisert1.websiteseuro.com/index.php/revista/article/view/530>

MENDES, K. D. S. *et al.* Revisão Integrativa: Método De Pesquisa Para A Incorporação De Evidências Na Saúde E Na Enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, [s. l.], 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/XzFkq6tjWs4wHNqNjKJLkXQ/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 25 mar. 2024.

METILDOPA: Comprimido. Responsável técnico Ewerton Luiz Favoretti. São Paulo: Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda., 2023. Disponível em: <https://consultaremedios.com.br/aldomet/bula>. Acesso em: 4 fev. 2024.

NASREDDINE, W. *et al.* Prevendo a ocorrência de trombocitopenia a partir dos níveis de valproato livre: um estudo prospectivo. **Seisure - European Journal of Epilepsy**, [s. l.], 2022. Disponível em: [https://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311\(21\)00376-9/fulltext](https://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311(21)00376-9/fulltext). Acesso em: 21 mar. 2024.

NOBRE, L. N. *et al.* Anemia ferropriva entre pré-escolares do município de Diamantina, Minas Gerais e fatores associados. **Revista de Nutrição**, v. 30, n. 2, p. 185-196, 2017. <https://puccampinas.emnuvens.com.br/nutricao/article/view/7844>

NODA, G. S. *et al.* Trombocitopenia inducida por fármacos. **Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia**, [s. l.], 19 fev. 2017. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892017000300006. Acesso em: 2 fev. 2024.

OLIVEIRA, G. M. M. Antiagregantes plaquetários. **Revista SOCERJ**, [s. l.], 2001. Disponível em: http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2001_01/a2001_v14_n01_art02.pdf. Acesso em: 11 jan. 2024.

OLIVEIRA, L. P. Tecido sanguíneo e hematopoiético. *In: Laboratório de Anatomia Animal*. [S. l.], 2015. Disponível em: <https://laan.jatai.ufg.br/p/13179-tecido-sanguineo-e-hematopoietico>. Acesso em: 25 jan. 2024.

OLIVEIRA, S. C. **Trombocitopenia Induzida por Heparina: Aspectos Clínicos e Laboratoriais**. 2008. Tese de Doutorado (Doutorado em Alergia e Imunopatologia) - Universidade de São Paulo, [S. l.], 2008. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5146/tde-04112008-155406/publico/SamanthaCOLiveria.pdf>. Acesso em: 22 mar. 2024.

OSORIO, E. R. G. *et al.* Síndrome de reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos induzidos por carbamazepina de liberação prolongada: relato de caso. **Horizonte Médico (Lima)**, [s. l.], 2021. Disponível em: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2021000300011. Acesso em: 22 mar. 2024.

PEREIRA, M. G. *et al.* Etapas de busca e seleção de artigos em revisões sistemáticas da literatura. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], 2014. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742014000200019. Acesso em: 3 abr. 2024.

PÉREZ, R. P. *et al.* Anemia hemolítica secundária a metildopa. **Revista Archivo Médico de Camagüey**, [s. l.], 2009. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552009000600015&lng=es&nrm=iso&tlng=es. Acesso em: 25 jan. 2024.

PIMENTA, R. E. F. *et al.* Trombocitopenia induzida por heparina em paciente com oclusão arterial aguda. **Jornal Vascular Brasileiro**, [s. l.], 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jvb/a/TJt4ynbqgvT59WZ9wF8tHnH/?lang=pt#>. Acesso em: 13 jan. 2024.

QUINTERO-MARTÍNEZ, D. C. *et al.* Síndrome de DRESS associado com carbamazepina. **Boletín Médico del Hospital Infantil de México**, [s. l.], 2015. Disponível em: <https://www.elsevier.es/es-revista-boletin-medico-del-hospital-infantil-401-articulo-sindrome-dress-asociado-con-carbamazepina-S166511461500057X>. Acesso em: 17 fev. 2024.

RAMOS, L. R. *et al.* Avaliação de variáveis pré-analíticas em exames laboratoriais de pacientes atendidos no Laboratório Central de Vitória da Conquista, Bahia, Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/LjppWtDZP6HtLbdL9ckRF9j/?lang=pt#>. Acesso em: 14 fev. 2024.

RAWALA, M. S., *et al.* Trombocitopenia induzida por tirofiban: um efeito adverso raro, mas grave. **Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives**, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7426711/>. Acesso em: 12 jan. 2024.

SANTOS, M. A. O., *et al.* Trombocitopenia induzida por heparina: do diagnóstico ao tratamento. **Revista Médica**, [s. l.], 2018. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/141673/140788>. Acesso em: 13 jan. 2024.

SHIOHARA, T. *et al.* Síndrome de hipersensibilidade induzida por medicamentos (DiHS)/reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS): uma atualização em 2019. **Allergology International**, [s. l.], 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31000444/>. Acesso em: 23 mar. 2024.

SILVA, A. V. *et al.* Ictogênese, epileptogênese e mecanismo de ação das drogas na profilaxia e tratamento da epilepsia. **Aspectos teóricos e práticos no manejo de drogas antiepiléticas**, [s. l.], 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jecn/a/FyL6KysWLnV9cYDkpktWWDq/#>. Acesso em: 17 fev. 2024.

SILVA, R. S. *et al.* Interferência dos medicamentos nos exames laboratoriais. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [s. l.], 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/RHdW59V7rQFJQmy3dkRhwSp/?format=pdf&lang=pt#:~:text=V%C3%A1rios%20medicamentos%20podem%20causar%20interfer%C3%AAs,ou%20rea%C3%A7%C3%A3o%20adversa%20ao%20medicamento>. Acesso em: 23 mar. 2024.

SOUSA, A. B. V. G. *et al.* O Hemograma Em Processos Infeciosos Por Bactérias, Vírus, Fungos E Parasitas. **XXVIII Encontro de Iniciação à Docência**, [s. l.], 1 jan. 2019. Disponível em: <http://www.periodicos.ufc.br/eu/article/view/57838>. Acesso em: 15 fev. 2024.

SOUSA, J. M. *et al.* Síndrome DRESS em pacientes oftalmológicos. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, [s. l.], 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abo/a/xZkBY5mM6HpZQS5w9SSCpWp/#>. Acesso em: 13 fev. 2024.

SOUZA, M. T. *et al.* Revisão integrativa: o que é e como fazer?. **Revista Einstein**, [s. l.], 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 3 abr. 2024.

SZUPERA, Z *et al.* He effects of valproate on the arachidonic acid metabolism of rat brain microvessels and of platelets. **European Journal of Pharmacology**, [s. l.], 2000. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299999007645?via%3Dihub>. Acesso em: 13 fev. 2024.

TÁVORA, C. *et al.* Trombocitopenia induzida por Clopidogrel: um efeito adverso raro. **European Journal of Case Reports in Internal Medicine**, [s. l.], 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37920219/>. Acesso em: 1 abr. 2024.

TIROFIBAN: Injetável. Responsável técnico Dante Alario Junior. São Paulo: Sidnei Bianchini Junior, 2023. Disponível em: <https://consultaremedios.com.br/cloridrato-de->

tirofibana-monoidratado-abl-brasil/0-25mg-ml-frasco-com-50ml-de-solucao-diluida-injetavel/p?queryId=#leaflet_description. Acesso em: 4 fev. 2024.

VACCINATIONIST. **Heparin**. 28 nov. 2016. Foto. Disponível em: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Heparin.svg>. Acesso em: 16 abr. 2024.

VALPROATO DE SÓDIO: Comprimido. Responsável técnico Marcia C. Corrêa Gomes. Rio de Janeiro – RJ: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda., 2023. Disponível em: <https://consultaremedios.com.br/depakene/bula>. Acesso em: 2 abr. 2024.

VASCONCELLOS, F. **Chlorpropamide**. 2 ago. 2008. Foto. Disponível em: <https://es.wikipedia.org/wiki/Clorpropamida#/media/Archivo:Chlorpropamide.svg>. Acesso em: 16 abr. 2024.

VASCONCELLOS, F. **Structural diagram of tirofiban**. 29 set. 2006. Foto. Disponível em: <https://pt.m.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Tirofiban.svg>. Acesso em: 16 abr. 2024.

VASCONCELLOS, F. **Ticlopidine**. 24 jul. 2010. Foto. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Ticlopidina#/media/Ficheiro:Ticlopidine.svg>. Acesso em: 16 abr. 2024.

VASCONCELLOS, F. **Tolbutamide**. 2 ago. 2008. Foto. Disponível em: <https://en.wikipedia.org/wiki/Tolbutamide#/media/File:Tolbutamide.svg>. Acesso em: 16 abr. 2024.

VERROTTI, A. *et al.* Medicamentos anticonvulsivantes e doenças hematológicas. **Neurological Sciences**, [s. l.], 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24619070/>. Acesso em: 26 mar. 2024.

Uppsala Monitoring Centre; Organización Mundial de la Salud. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos: guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de farmacovigilancia. Uppsala: Uppsala Monitorin Centre/Organización Mundial de la Salud; 2002.

URAL, A. U. *et al.* Leucopenia e trombocitopenia possivelmente associadas ao uso de lamotrigina em um paciente. **Epileptic disorders**, [s. l.], 2005. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1684/j.1950-6945.2005.tb00097.x>. Acesso em: 20 mar. 2024.

WARKENTIN, T. E. *et al.* Trombocitopenia induzida por heparina: rumo a um consenso. **Thrombosis and Haemostasis**, [s. l.], 1998. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-1614206>. Acesso em: 23 mar. 2024.

WANG, J.; ZOU, D. Trombocitopenia induzida por tirofiban. **Annals of Medicine**, [s. l.], 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10348023/#CIT0010>. Acesso em: 25 mar. 2024.

WAZNY, L. D. *et al.* Avaliação e manejo da trombocitopenia induzida por medicamentos no paciente com doença aguda. **Pharmacotherapy**, [s. l.], 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10730685/>. Acesso em: 23 mar. 2024.

WENDEL, R.C.L.F. Avaliação de diferentes metodologias laboratoriais para detecção de aloanticorpos plaquetários. Determinação da prevalência e importância clínica destes aloanticorpos em pacientes transfundidos. 2008. Tese (Doutorado) - **Universidade de São Paulo**. São Paulo, SP, 2008.

XAVIER R. M. ALBUQUERQUE G. C. BARROS. E. Laboratório na Prática Clínica. Consulta rápida. Porto Alegre. Artmed, 2005.

XIAO, W. *et al.* Carbamazepina induz apoptose plaquetária e trombocitopenia por meio da proteína quinase A. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34658890/>. Acesso em: 26 mar. 2024.

YIKRAZUUL. **S-Clopidogrel structure**. 19 nov. 2008. Foto. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/Clopidogrel#/media/Ficheiro:S-Clopidogrel_structure.svg. Acesso em: 16 abr. 2024.

YOON, Y. *et al.* A Case of Phenytoin-Induced Early Onset Isolated Thrombocytopenia. **Journal of Korean Epilepsy Society**, [s. l.], 2002. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/wpr-174105>. Acesso em: 18 fev. 2024.

ZAKARIJA, A. *et al.* Púrpura trombocitopênica trombótica associada à ticlopidina e ao clopidogrel (PTT): revisão dos achados clínicos, laboratoriais, epidemiológicos e de farmacovigilância (1989–2008). **HHS Public Access**, [s. l.], 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500614/>. Acesso em: 25 mar. 2024.

ZULLINO, D. F. *et al.* Anticonvulsant drugs in the treatment of substance withdrawal. **Drugs Today**, [s. l.], 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15510234/>. Acesso em: 17 fev. 2024.

APÊNDICE A

Quadro A1: Descrição dos artigos incluídos nesta revisão.

Autor /Título	Ano	Tipo de Estudo/ Local	Objetivos
ARAÚJO, L. M. B. <i>et al.</i> Tratamento do diabetes mellitus do tipo 2: novas opções	2000	Artigo de revisão/ Bahia	Apresentar as novas drogas no tratamento do DM estão surgindo, tornando possíveis múltiplas opções terapêuticas
ASTER, R. H. <i>et al.</i> Trombocitopenia Imune Induzida Por Drogas: Patogênese, Diagnóstico E Tratamento	2009	Artigo de revisão/ Estados Unidos	Fazer um estudo revisando patogênese, diagnóstico e tratamento da trombocitopenia imune induzida por drogas
AVILA, W. S. <i>et al.</i> Posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Gravidez e Planejamento Familiar na Mulher Portadora de Cardiopatia – 2020	2020	Posicionamento/ São Paulo	O objetivo desta publicação é uniformizar condutas e disponibilizar mais uma ferramenta que seja útil no cotidiano da prática clínica. O DCM deseja que as recomendações e sugestões aqui contidas tenham repercussão em nível nacional, contribuindo para o melhor tratamento e consequente benefício na redução do risco cardiovascular da mulher portadora de cardiopatia durante o período reprodutivo
BARRETO-ACEVEDO, E. <i>et al.</i> Síndrome de reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) associada ao levetiracetam: relato de caso	2022	Relato de Caso/ Peru	Descrevemos o primeiro caso em nosso país de um paciente com DRESS induzido por levetiracetam e revisamos os relatos pouco frequentes de DRESS em pacientes expostos ao levetiracetam descritos na literatura.
CHIOU, C. C. <i>et al.</i> Características clínico-patológicas e prognóstico de erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos: um estudo de 30 casos em Taiwan	2008	Relato de casos/ Taiwan	Investigamos as características clínicas e patológicas e o prognóstico do DRESS e esperamos que este estudo forneça dados sobre este distúrbio em Taiwan.
CRIADO, P. R <i>et al.</i> Reações cutâneas graves adversas a drogas: aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento - Parte II	2024	Artigo de revisão/ São Paulo	Descrever as reações cutâneas graves adversas à droga facilitando o seu reconhecimento e tratamento

CUNLIFFE, D. J. <i>et al.</i> Trombocitopenia induzida por clorpropamida.	1977	Relato de caso/ Inglaterra	Descrever o mecanismo para a trombocitopenia induzida pela clorpropamida a partir de um caso.
DANESCHVAR, H. L. <i>et al.</i> Trombocitopenia induzida por heparina (uma visão geral).	2006	Artigo de revisão/ Estados Unidos	Revisar uma visão geral da Trombocitopenia induzida por heparina, e descrever os seus tipos.
DÍAZ, A. G. <i>et al.</i> Alterações hematológicas associadas à síndrome de hipersensibilidade a anticonvulsivantes em paciente tratado com lamotrigina	2009	Relato de Caso/ Cuba	Apresentar caso de paciente de 5 anos com história de lesão estática e epilepsia, tratada há dois anos com politerapia anticonvulsivante com valproato de magnésio e topiramato, e introdução recente de lamotrigina em altas doses.
GASPAR JUNIOR, P. J. Plaquetopenia Em Pacientes De Hemodiálise.	2023	Trabalho de conclusão de curso/ São Paulo	O objetivo do presente trabalho foi analisar as possíveis causas da ocorrência de trombocitopenia em pacientes com doença renal crônica que realizam o tratamento de hemodiálise.
GHAMDI, R. M. A. <i>et al.</i> Terapia de profilaxia contra convulsões com fenitoína resultando em trombocitopenia grave após cirurgia de redução de volume de tumor cerebral	2020	Relato de caso/ Arábia Saudita	Relatamos um evento adverso raro após terapia profilática com fenitoína após uma cirurgia de cito redução de tumor cerebral, que resultou em trombocitopenia grave e imprevista.
GIFFHORN, H. <i>et al.</i> Trombocitopenia adquirida e cirurgia cardíaca: relato de caso	2002	Relato de Caso/ Santa Catarina	Relatar casos de trombocitopenia pré e pós-operatória
GOMES, M. B. Glitazonas e síndrome metabólica: mecanismos de ação, fisiopatologia e indicações terapêuticas	2006	Artigo de revisão/ Rio de Janeiro	Descrever a partir da revisão os mecanismos de ação, fisiopatologia e indicações terapêuticas das glitazonas.
GUO, Y. <i>et al.</i> Trombocitopenia profunda induzida por clopidogrel com história prévia de administração segura a longo prazo.	2010	Relato de caso/ China	Relatamos aqui um caso raro de trombocitopenia profunda após administração de clopidogrel previamente exposto com segurança a esse mesmo medicamento.
ITO, E. <i>et al.</i> Ticlopidina sozinha versus ticlopidina mais aspirina para prevenção de acidente vascular cerebral recorrente	2003	Artigo de pesquisa/ Japão	Para comparar a eficácia e segurança de dois regimes antiplaquetários, apenas ticlopidina (200 mg por dia) e ticlopidina (100 mg por dia)

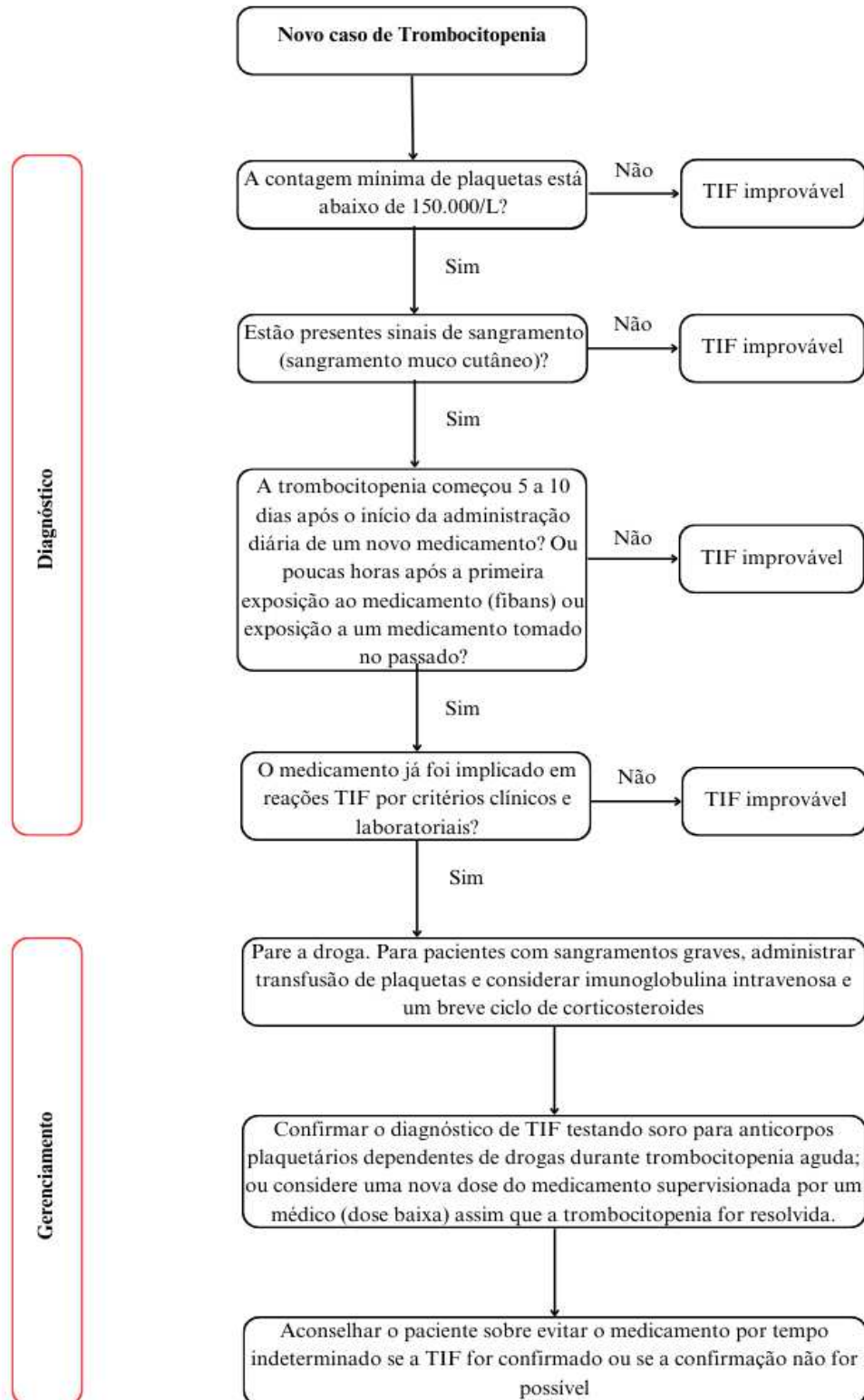
			mais aspirina (81 mg por dia), em ticlopidina administrada (100 mg por dia) mais aspirina (81 mg por dia), em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico do distrito de Tokai Japão.
LEE, G. R. <i>et al</i> Hematologia Clínica de Wintrobe	1998	Revista/ Estados unidos	Apesar de seu título, essa obra aborda tanto a ciência básica da hematologia quanto a prática clínica. Os primeiros 22 capítulos fornecem uma base científica para parte considerável do material presente nas seções clínicas seguintes.
LIU, X. <i>et al.</i> Trombocitopenia imune induzida por rosiglitazona	2006	Relato de caso/ Estados Unidos	Estudamos o soro de um paciente que desenvolveu trombocitopenia aguda e grave após exposição ao maleato de rosiglitazona (Avandia) e propusemos os mecanismos para a trombocitopenia induzida pela rosiglitazona.
LONDOÑO-ARCILA, H. F. <i>et al.</i> Anticonvulsivantes induzem síndrome de reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) com insuficiência hepática fulminante	2017	Relato de caso/ Colômbia	Este artigo apresenta um caso clínico de síndrome DRESS associada à terapia anticonvulsivante que evoluiu para insuficiência hepática fulminante
LORGA FILHO, A. M. <i>et al.</i> Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia	2013	Diretriz/ Rio de Janeiro	A Diretoria da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), no ensejo da relevância desse fato para a cardiologia brasileira, propôs desenvolver uma diretriz acerca das recomendações de uso de medicamentos anticoagulantes e antiplaquetários.
MA, B.-J. Leucopenia hiperaguda associada à furosemida	2017	Relato de Caso/ Estados Unidos	Este artigo apresenta um caso de leucopenia hiperaguda transitória associada ao uso de furosemida intravenosa, fenômeno ainda não relatado
MANOHITHARAJAH, S. M. <i>et al.</i>	1971	Relato de caso/ Inglaterra	Relatar paciente com uso da metildopa apresentou leucopenia e trombocitopenia reversíveis.

MARÍN, J. A. <i>et al.</i> Síndrome de hipersensibilidade a medicamentos com erupção cutânea, eosinofilia e sintomas sistêmicos induzidos pela carbamazepina	2017	Relato de caso/ Bolívia	Apresentar o caso de um paciente jovem com síndrome DRESS associada à carbamazepina, bem como a revisão dos principais achados relatados em artigos científicos sobre os aspectos mais relevantes da doença.
NASREDDINE, W. <i>et al.</i> Prevenção da ocorrência de trombocitopenia a partir dos níveis de valproato livre: um estudo prospectivo	2022	Artigo de pesquisa/ Líbano	Avaliamos a relação entre os níveis séricos mínimos de VPA livre e a contagem concomitante de plaquetas e avaliamos os fatores de risco para o desenvolvimento de trombocitopenia.
NODA, G. S. <i>et al.</i> Trombocitopenia induzida por drogas	2017	Artigo de revisão/ Cuba	Relatar a partir da revisão, a trombocitopenia induzida por drogas e seus mecanismos.
OLIVEIRA, S. C. Trombocitopenia Induzida por Heparina: Aspectos Clínicos e Laboratoriais.	2008	Tese de doutorado/ São paulo	Avaliar em pacientes com tratamento anticoagulante por heparina a frequência de trombocitopenia induzida por heparina (TIH), caracterizada isoladamente ou em associação por trombocitopenia; 2. Presença do anticorpo anti-fator 4 plaquetário/heparina e 3. Trombose;
OSORIO, E. R. G. <i>et al.</i> Síndrome de reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos induzidos por carbamazepina de liberação prolongada: relato de caso	2021	Relato de caso/ Peru	Apresentamos um caso de síndrome DRESS induzida por carbamazepina de liberação prolongada em paciente epilético tratado com múltiplas drogas.
PÉREZ, R. P. <i>et al.</i> Anemia hemolítica secundária à metildopa	2009	Relato de caso/ Cuba	Apresentado paciente que após tratamento com metildopa, dois gramas diários durante quatro meses, apresentou anemia hemolítica e trombocitopenia, com teste de Coombs direto positivo.
PIMENTA, R. E. F. <i>et al.</i> Trombocitopenia induzida por heparina em paciente com oclusão arterial aguda.	2016	Relato de caso/ São Paulo	Apresentamos um caso de paciente portador de síndrome do anticorpo antifosfolípide, com quadro de oclusão arterial aguda, que foi tratado cirurgicamente e recebeu heparina não fracionada no intra e pós-operatório. No

			quinto dia de tratamento anticoagulante, apresentou queda maior de 50% da contagem de plaquetas em relação à contagem pré-heparina.
QUINTERO-MARTÍNEZ, D. C. <i>et al.</i> Síndrome DRESS associada à carbamazepina	2015	Relato de Caso/ México	Relatar caso de paciente com síndrome DRESS associada à carbamazepina
RAWALA, M. S., <i>et al.</i> Trombocitopenia induzida por tirofiban: um efeito adverso raro, mas grave	2020	Relato de caso/ Estados Unidos	Apresentamos o caso de uma mulher de 69 anos, ela recebeu tirofiban durante a angiografia que causou trombocitopenia aguda grave
SHIOHARA, T. <i>et al.</i> Síndrome de hipersensibilidade induzida por medicamentos (DiHS) /reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS): uma atualização em 2019	2019	Artigo de revisão/ Japão	O objetivo desta revisão foi fornecer uma visão geral atualizada da síndrome de hipersensibilidade induzida por medicamentos (DiHS) /reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS).
SILVA, R. S. <i>et al.</i> Interferência dos medicamentos nos exames laboratoriais.	2021	Artigo de revisão/ Minas Gerais	Realizar um levantamento sobre a interferência dos medicamentos nos exames laboratoriais.
SZUPERA, Z <i>et al.</i> Os efeitos do valproato no metabolismo do ácido araquidônico nos micros vasos cerebrais de ratos e nas plaquetas	2000	Artigo de pesquisa/ Hungria	Investigar os efeitos do valproato na cascata do ácido araquidônico dos capilares cerebrais e das plaquetas do rato.
TÁVORA, C. <i>et al.</i> Trombocitopenia induzida por Clopidogrel: um efeito adverso raro.	2023	Relato de caso/ Portugal	Relatamos o caso de um homem de 79 anos que desenvolveu púrpura trombocitopênica imunológica grave após início do tratamento com clopidogrel.
URAL, A. U. <i>et al.</i> Leucopenia e trombocitopenia possivelmente associadas ao uso de lamotrigina em um paciente	2005	Relato de caso/ Peru	Relatamos o caso de uma mulher de 25 anos com epilepsia que desenvolveu leucopenia e trombocitopenia combinadas oito semanas após o início da lamotrigina.
VERROTTI, A. <i>et al.</i> Medicamentos anticonvulsivantes e doenças hematológicas	2014	Artigo de revisão/ Itália	Esta revisão investiga os efeitos hematológicos associados aos DEAs clássicos e mais recentes: uma pesquisa no PubMed indexada no MEDLINE foi

			realizada para identificar estudos em adultos, crianças e animais.
WANG, J.; ZOU, D. Trombocitopenia induzida por tirofiban	2023	Artigo de revisão/ China	A presente revisão fornece uma visão geral da fisiopatologia, apresentação clínica, manejo e fatores de risco associados à trombocitopenia induzida por tirofiban.
WARKENTIN, T. E. <i>et al.</i> Trombocitopenia induzida por heparina: rumo a um consenso.	1998	Artigo de revisão/ Canadá	Revisar o consenso crescente sobre questões importantes como frequência, patogênese e testes diagnósticos, que resumiremos aqui.
XIAO, W. <i>et al.</i> Carbamazepina induz apoptose plaquetária e trombocitopenia por meio da proteína quinase A	2021	Artigo de pesquisa/ China	Esclarecer o mecanismo molecular da trombocitopenia isolada induzida por CBZ, investigamos o papel biológico da CBZ na apoptose plaquetária.
ZAKARIJA, A. <i>et al.</i> Púrpura trombocitopênica trombótica associada à ticlopidina e ao clopidogrel (PTT): revisão dos achados clínicos, laboratoriais, epidemiológicos e de farmacovigilância (1989–2008)	2009	Artigo de revisão/ Estados Unidos	Fazer uma revisão dos achados clínicos, laboratoriais, epidemiológicos e de farmacovigilância relacionando ticlopidina e clopidogrel com a púrpura trombocitopênica trombótica

Figura A1: diagnóstico e a manutenção do paciente com trombocitopenia de início recente.



Fonte: Adaptado de Arnold *et al.* (2013).