



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE

UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE

CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

**ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS ASSOCIADAS AO USO DE
MEDICAMENTOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA.**

**Cuité - PB
2015**

FERNANDA ARACELLY DIAS DE FARIAS

**ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS ASSOCIADAS AO USO DE
MEDICAMENTOS: UMA REVISÃO 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 a
obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Márcio Moura Ponce de Leon

**Cuité - PB
2015**

F224a Farias, Fernanda Aracelly Dias de.

Alterações hematológicas associadas ao uso de medicamentos: uma revisão da literatura. / Fernanda Aracelly Dias de Farias. – Cuité: CES, 2015.

46 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2015.

Orientador: Dr. Carlos Marcio Moura Ponce de Leon.

1. Medicamentos. 2. Alterações hematológicas. 3. Reação adversa. I. Título.

CDU 615.4

FERNANDA ARACELLY DIAS DE FARIAS

**ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS ASSOCIADAS AO USO DE MEDICAMENTOS:
UMA REVISÃO DA LITERATURA.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Bacharelado em
Farmácia, como forma de obtenção do
título de bacharel em Farmácia pela
Universidade Federal de Campina Grande.

Aprovada em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Márcio Moura Ponce de Leon/UFCG/CES
Orientador

Prof. MSc. Andrezza Duarte de Farias/UFCG/CES
Examinadora

Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira/UFCG/CES
Examinadora

Aos meus pais. Por toda a confiança em mim investida, por sempre acreditarem em mim. Por todo apoio, força e amor que nunca faltaram. Por sempre estarem comigo, apesar da distância. Eu amo vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, pelo dom da vida, por sempre estar em meu coração, me guiando pelos caminhos certos e sempre renovar a minha fé. A Ele por sempre me dar forças e sabedoria para aguentar as voltas que a vida dá.

Ao meu orientador, Dr. Carlos Márcio Moura Ponce de Leon, pela confiança depositada, por ter aceitado me orientar. Por toda paciência, sabedoria e conselhos passados ao longo do trabalho, pelos ensinamentos transmitidos desde o primeiro momento, muito obrigada.

A banca examinadora, professores Andrezza e Fernando, obrigada por aceitarem avaliar este trabalho. Agradeço desde já todas as correções que venham a melhorar e consequentemente enriquecer este trabalho.

A todos os professores que participaram e contribuíram para a minha formação, obrigada.

A minha mãe, Auricelia, minha heroína, palavras nunca vão ser suficientes para agradecer por tudo. Se não fosse por ti, eu não estaria aqui agora, e sei que sabe do que estou falando. Mainha, posso viver mil vidas e em nenhuma delas eu conseguirei ser grata o suficiente por todo o amor, carinho e dedicação que sempre teve comigo. Obrigada por sempre me ensinar o certo, pela preocupação, por sempre acreditar e confiar em mim. Obrigada por cada conselho, por ser meu espelho e a minha base. Obrigada por tudo o que representa na minha vida.

Ao meu pai, Humberto, gratidão é muito pouco para expressar o que eu sinto porque você nunca mediu esforços para me dar uma boa educação, e que assim, eu fosse “alguém”. Obrigada, pai, por sempre acreditar em mim, és também a razão por eu estar aqui, porque você sempre me disse que eu era capaz. Obrigada pelas risadas, por tanto carinho e amor, por todo incentivo e apoio. Obrigada por ser o melhor do mundo, cara.

Aos meus irmãos, Herberth e Irviane, que assim como meus pais, viveram cada saudade, cada data comemorativa que eu não pude estar e cada sorriso que perdi. Não há palavras para agradecer a vocês por tudo o que representam em minha vida. Obrigada por sempre estarem aqui para mim, por cada risada, cada piada e por toda a força que vocês me dão. Obrigada por nossa irmandade e amizade.

As minhas três jainhas, minhas sobrinhas lindas, Maria, que chegou primeiro, assim que eu fui embora, Deus sabe o que faz, chegou para preencher um vazio que eu nem sabia

que existia, Luíza que veio logo depois trazendo sorrisos e peraltices, e Sofia, que veio por último como um presente divino, os meus três anjinhos na Terra, que só chegaram para abrilhantar mais a minha vida e deixar ainda mais completa a nossa família.

A toda a minha família, tios, primos, avós, por acompanharem essa jornada e por toda a preocupação. Em especial aos meus avós, que infelizmente não estão mais aqui, vó Maria e vô Fernando, mas tenho certeza que me acompanham aonde quer que estejam.

A minha amiga Patricia Melo, parceira de todas as horas, foram cinco anos de companheirismo e amizade pura e sincera, maionese. Foram cinco anos dividindo tudo: quarto, comida, angustias, sorrisos, lágrimas, aperreios, estresses, conselhos, segredos e essa amizade que virou irmandade. Obrigada, migs, por tudo. E você sabe o que se inclui neste tudo!

A Emanuell Santos, você foi embora na metade da caminhada, mas não me abandonou, e eu só posso agradecer por isso, Uellzinho! Saiba que seu lugar (até aquele que você sentava ao meu lado no fundão da sala), nunca foi tomado. Eu agradeço por tudo o que você fez e representa para mim. E a Isadora Freitas, aquela amiga que nunca tem tempo ruim e que é a responsável por boa parte das risadas, obrigada, Isa, por dividir um pouco de si e me deixar dividir com você, um pouco de mim. Aos amigos e colegas que fiz ao longo desta caminhada, que sempre contribuíram de alguma forma para o meu crescimento, em especial a Luciana Pinheiro, Tatiane Neli, Lívia Arruda, Wilton Maravilha e Fabiano Rocha, muito obrigada.

As minhas amigas de toda a vida que deixei em Natal quando parti nessa jornada para Cuité, Fernanda Veras, Dayse Lopes, Jéssica Villaverde e Thais Adamy. Obrigada por que, apesar da distância, dos contratempos da vida, vocês sempre estiveram aqui para mim e não deixaram nossa amizade morrer, cada uma a sua maneira. Obrigada por tantos anos, pela força, pela torcida e por tudo.

As minhas amigadas a distância, mas não menos importante. Cada uma contribuiu de uma maneira com a minha vida e crescimento, e eu sou muito grata por isso, Anne Othoni, Regina Sousa, Aline Cassemiro, Thais Ferreira, Luana Lima, Ana Clara, Mayara Rocha, Jaqueline Granato, Anna Cláudia, Izabella Luiza e Juliana Pinheiro, muito obrigada, meus amores.

A cidade de Cuité e a Universidade Federal de Campina Grande, assim como a minha turma, por terem me proporcionado os melhores cinco anos da minha vida.

*“As nuvens mudam sempre de posição, mas são sempre nuvens no céu.
Assim devemos ser todo dia, mutantes, porém leais com o que pensamos
e sonhamos; lembre-se, tudo se desmancha no ar, menos os pensamentos”.*
(Paulo Beleki)

RESUMO

A compreensão das características e do padrão de ocorrência de reações adversas aos medicamentos é informação essencial para a segurança dos usuários destes, atividade intrínseca aos interesses da Farmacoepidemiologia. Os medicamentos podem causar uma variedade de discrasias sanguíneas, através da interferência da hematopoese na medula óssea ou danificando as células sanguíneas maduras por anticorpos. Os mecanismos fisiopatológicos podem ser por toxicidade direta sobre a medula óssea ou as células periféricas, por anomalias no metabolismo de alguns fármacos, por hipersensibilidade, por defeitos imunológicos secundários a infecções virais ou por mecanismos mistos ou desconhecidos. Os mais frequentes transtornos hematológicos induzidos por medicamentos são a trombocitopenia, a neutropenia e a agranulocitose. O diagnóstico laboratorial é indispensável e o hemograma é o exame que avalia quantitativa e qualitativamente os elementos celulares do sangue. O presente trabalho teve como objetivo realizar uma pesquisa bibliográfica a fim de identificar as possíveis alterações hematológicas induzidas por medicamentos, sendo escolhidas algumas classes destes. Durante a revisão foram encontrados artigos que compreenderam o tema do trabalho de forma abrangente e clara, publicados principalmente entre 2004 a 2014, compreendendo o período dos últimos 10 anos. Os fármacos antipsicóticos e anticonvulsivantes foram os que apresentaram indução de mais alterações hematológicas. O acompanhamento clínico e a monitoração são de suma importância para se evitar problemas em relação a medicamentos.

Palavras-chave: Alterações hematológicas; Reação Adversa aos Medicamentos; Exames Laboratoriais.

ABSTRACT

Understanding the characteristics and the pattern of adverse drug reactions is essential information for the safety of these users, intrinsic activity to the interests of Pharmacoepidemiology. The drugs can cause a variety of blood dyscrasias, through interference with hematopoiesis in bone marrow or mature blood cell damaging antibody. The pathophysiological mechanisms can be by direct toxicity on bone marrow or peripheral cells by abnormalities in the metabolism of some drugs, hypersensitivity, immunologic defects by secondary to viral infections or mixed or unknown mechanisms. The most frequent hematological disorders induced by drugs are thrombocytopenia, neutropenia and agranulocytosis.

Laboratory diagnosis is essential and the blood test is the test that assesses quantitatively and qualitatively the cellular elements of the blood. This study aimed to carry out a literature search to identify possible hematological changes induced by drugs, being chosen some of these classes.

During the review found articles that comprised the theme of the work comprehensively and clearly, published mainly between 2004-2014, including the period of the last 10 years. Antipsychotic drugs and anti-convulsants showed the induction of more hematological disorders. Clinical follow-up and monitoring are of paramount importance to avoid issues regarding drugs.

Keywords: Hematological; Adverse reactions to medications; Laboratory examinations.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Formação das células sanguíneas pela hematopoese.....	16
----------	---	----

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Tipos de discrasias induzidas por algumas classes de fármacos.....	24
Quadro 2	Tipos de alterações hematológicas induzidas por fármacos.....	25
Tabela 1	Complicações Hematológicas relacionadas com os agentes alquilantes.....	35
Tabela 2	Alterações hematológicas e medicamentos.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE's	Anti-inflamatórios não-esteroidais
FC	Fator de Coagulação
NIM	Neutropenia Induzida por Medicamentos
OMS	Organização Mundial de Saúde
RAM	Reação Adversa a Medicamentos
TIH	Trombocitopenia Induzida por Heparina

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	13
2.	OBJETIVOS.....	15
2.1	Objetivo geral	15
2.2	Objetivo específico	15
3.	REFERENCIAL TEÓRICO	16
3.1	Hematopoese	16
3.2	Alterações hematológicas	17
3.3	Principais alterações hematológicas devido a medicamentos.....	18
3.3.1	Dipirona e discrasias sanguíneas	20
3.3.2	Antibióticos e Discrasias sanguíneas	21
3.3.3	Quimioterápicos e Discrasias sanguíneas	22
3.3.4	Antipsicóticos e anticonvulsivantes e discrasias sanguíneas	23
3.3.5	Heparina e Discrasias sanguíneas	24
3.4	Principais exames para diagnóstico laboratorial em hematologia.....	29
4.	MEDODOLOGIA	29
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
6.	CONCLUSÕES.....	38
	REFERÊNCIAS.....	39

1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) tem definido reação adversa a medicamentos (RAM) como: "qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não intencional, que aparece após a administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas no homem para a profilaxia, o diagnóstico e o tratamento de uma enfermidade" (KAWANO et al., 2006). A compreensão das características e do padrão de ocorrência desses efeitos é informação essencial para a segurança dos usuários de medicamentos, atividade intrínseca aos interesses da Farmacoepidemiologia. Os estudos realizados nessa área de investigação dedicaram especial atenção às reações adversas hematológicas, eventos adversos de extrema importância, mesmo quando pouco comuns, dado o potencial de ameaça a saúde das alterações hematológicas induzidas por fármacos, como a agranulocitose, aplasia de medula óssea, trombocitopenias, entre outras (JUNQUEIRA, 2012).

Os medicamentos podem causar uma variedade de alterações hematológicas, através da interferência da hematopoese na medula óssea ou danificando as células sanguíneas maduras por anticorpos (STÜBNER, 2004).

Uma ampla lista de medicamentos apresenta, entre os seus efeitos colaterais, alterações hematológicas. A relação de causa-efeito das alterações hematológicas encontradas nem sempre é fácil de ser identificada, pois podem ocorrer imediatamente após a administração de um medicamento ou vários dias depois. Também é comum pacientes utilizarem mais de um medicamento no mesmo período de tempo (HAMERSCHLAK, 2005).

A agranulocitose, por exemplo, é uma doença hematológica e é principalmente induzida por uso medicamentos, com dois terços ou mais da incidência explicadas por associações identificadas. Em contraste, apesar de 25-40% da ocorrência de anemia aplástica possa ser explicada pelo uso de fármacos, produtos químicos, e outros fatores externos, grande parte de sua etiologia é indeterminada e a maioria dos casos são designados como idiopática (KAUFMAN et. al., 2006).

O diagnóstico de trombocitopenia induzida por fármacos pode ser sustentado apenas pela resposta da mesma após a descontinuação da terapia com o medicamento suspeito. Para evitar uma interrupção inútil da terapia necessária, o médico muitas vezes tem que decidir se suspender o tratamento com um ou mais dos medicamentos do paciente através da avaliação

da probabilidade de que um agente está causando a trombocitopenia. Avaliações de trombocitopenia induzida por medicamentos resultaram em extensas listas de fármacos que foram relatados por causar trombocitopenia. No entanto, estas listas incluem tantos medicamentos comumente usados que eles não ajudam os médicos a decidir qual o medicamento seria adequado para interromper primeiro (AL-NOURI&GEORGE, 2012; FERREIRA et al., 2013).

No entanto, segundo Hamerschlak (2005) para que não haja um julgamento clínico apressado, algumas considerações de ordem geral devem ser ressaltadas: (1) Medicamentos, em geral, produzem efeitos colaterais. Basta analisarmos a bula da maioria dos medicamentos existentes para constatar essa realidade; (2) Geralmente, a certeza de uma ação adversa só é possível através de nova exposição intencional do paciente a um mesmo fármaco, o que seria inviável; (3) Existem fatores individuais e raciais na resposta e nos efeitos colaterais de medicamentos; (4) Toda prescrição medicamentosa, ou mesmo qualquer procedimento médico diagnóstico ou terapêutico, só deve ser realizado após minuciosa análise do binômio risco-benefício.

2. OBJETIVOS

Objetivo geral

- Realizar uma revisão bibliográfica a respeito de alterações hematológicas laboratoriais devido ao uso de medicamentos.

Objetivo específico

- Avaliar as alterações hematológicas laboratoriais como efeitos adversos a medicamentos.
- Descrever classes farmacológicas e medicamentos relacionados a alterações hematológicas.
- Identificar os mecanismos que causam alterações hematológicas medicamentosas.

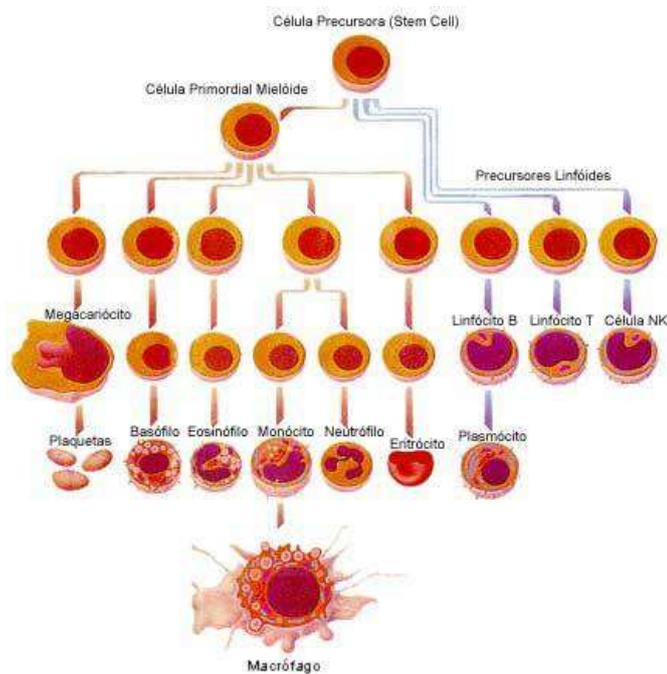
3. REFERENCIAL TEÓRICO.

3.1. HEMATOPOESE.

O sangue é um dos principais líquidos corpóreos. Devido à sua complexidade e ao fato de ser composto por células que exercem funções específicas é, do ponto de vista funcional, designado de tecido. É tecido conjuntivo vivo, porção líquida do meio interno, de cor vermelha, que circula rapidamente dentro de um circuito fechado de vasos (sistema circulatório), que o mantém em movimento regular e unidirecional. É constituído por células e fragmentos de células, rodeadas por uma matriz líquida, o plasma (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013; SEELEY et al., 2007). Estas células são importantes para manutenção orgânica e execução de atividades como: coagulação, transporte de nutrientes e oxigênio para as células, controle da temperatura corporal, dentre outras (SOUZA, *et. al.*, 2008).

Este tecido é produzido pelo processo de hematopoese ou hemopoese. Hematopoese é a produção de células sanguíneas a partir de uma única população de células indiferenciadas, as células tronco, ou *stem cells* (figura 1). Estas são células precursoras com capacidade de se autorreplicarem produzindo células filhas capazes de se diferenciarem noutros tipos de células maduras presentes no sangue periférico (SILVEIRA, 2000).

Figura 1 – Formação das células sanguíneas pela hematopoese, fonte: INCA <http://www.inca.gov.br/cancer/imagens/leucemia_fig4.jpg>



O sistema hematopoético caracteriza-se por um aumento contínuo de células e um constante efeito reparativo, necessário para manter a população de eritrócitos, leucócitos e plaquetas. Ocorre no embrião e no feto em tecidos como saco vitelino, fígado, timo, baço, nódulos linfáticos e medula óssea vermelha. Depois do nascimento, alguns tecidos linfoides participam na produção de linfócitos, sendo a medula óssea vermelha, a principal configurada na produção das células sanguíneas (SEELEY et al., 2007).

A medula óssea é um dos maiores órgãos do corpo humano, correspondendo de 4 a 5% do peso corporal total, nela ocorre a hematopoese. Na medula encontramos células primitivas, chamadas de células-tronco ou células-matriz, que quando estimuladas para a autoduplicação, iniciam o processo de diferenciação em células-tronco mielóide (eritrócitos, leucócitos e plaquetas) ou linfóide (linfócitos T e B) (SMELTZER&BARE, 2004).

3.2. ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS

É um termo amplo para toda desordem sanguínea, em que qualquer um dos componentes do sangue fica, qualitativa ou quantitativamente, anormal. Sendo todas as alterações hematológicas a nível das três séries sanguíneas de maneira global (pancitopenia), ou em uma alteração seletiva de cada uma das séries: Glóbulos vermelhos, plaquetas e glóbulos brancos (PEREZ, 2014).

3.2.1 Leucopenia

A diminuição do número de leucócitos se denomina leucopenia. Esta ocorre quando a contagem de glóbulos brancos é menor de 3.500/mm³ (MAZAIIRA, 2008).

3.2.2 Neutropenia

Neutropenia é a diminuição do número absoluto de neutrófilos. Deve ser interpretada com cautela, considerando-se a contagem global de neutrófilos. Valores inferiores a 1.600/mL são quase sempre anormais em pacientes brancos, mas, em negros, apenas quando inferiores a 1.200/mL. Neutropenias com contagem de neutrófilos entre 500 e 1.000/mL, geralmente são ditas moderadas; com contagens menor que 500/mL, severas (FAILACE, *et. al.*, 2009).

3.2.3 Agranulocitose.

Agranulocitose é a ausência de granulócitos (neutrófilos, basófilos e eosinófilos) circulantes. Define-se quando o número de neutrófilos é menor de 500/mm³. Geralmente (entre 70 e 90% dos casos) se associa ao uso de algum fármaco (MAZAIIRA, 2008). Assim se denomina uma neutropenia aguda severa, mas passageira, com preservação das demais séries do hemograma. A síndrome pode surgir sem causa aparente (idiopática), mas geralmente é efeito colateral idiossincrático do uso de fármacos (FAILACE *et. al.*, 2009).

3.2.4 Trombocitopenia

Considera-se trombocitopenia a contagem de plaquetas inferior a 150.000/mm³. A não ser que se associe com disfunção plaquetária, aparecem poucas manifestações clínicas no intervalo de 50.000 a 150.000/mm³. A trombocitopenia gerada por fármacos representa entre 5 e 20% dos casos (MAZAIIRA, 2008).

3.2.5 Anemia

Anemia é a diminuição da taxa de hemoglobina sanguínea, abaixo de 13 g/dL para homens adultos, 12 g/dL para mulheres adultas e 11 g/dL para gestantes e crianças de seis meses a seis anos. Como pode decorrer de múltiplas causas, a anemia é uma síndrome (FAILACE, *et. al.*, 2009).

3.2.6 Anemia aplástica

Decorre de lesão bioquímica ou imunológica das células primitivas da hematopoese, que se tornam insuficientes para a própria replicação e para a manutenção das cifras hematimétricas periféricas. Em 60-70% dos casos, é idiopática; nos demais, correlaciona-se com o uso de fármacos, exposição a tóxicos industriais e radiação ionizante, e com viroses (FAILACE, *et. al.*, 2009).

3.3. PRINCIPAIS ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS DEVIDO A MEDICAMENTOS.

Os mecanismos fisiopatológicos podem ser por toxicidade direta sobre a medula óssea ou as células periféricas, por anomalias no metabolismo de alguns fármacos, por

hipersensibilidade, por defeitos imunológicos secundários a infecções virais ou por mecanismos mistos ou desconhecidos. O risco de transtornos hematológicos por medicamentos é, em geral, remoto. Os mais frequentes são a trombocitopenia, a neutropenia e a agranulocitose (VALLES&CALLOL, 2000).

As alterações hematológicas induzidas por medicamentos são causadas pela interação entre o fármaco e as células hematopoéticas que contêm receptores específicos para o mesmo. (VALLES&CALLOL, 2000). A supressão da medula óssea é provavelmente o mecanismo mais frequente para discrasias sanguíneas induzidas por fármacos (STÜBNER et al., 2004).

Mecanismos de produção leucopenia são de vários tipos: efeito tóxico sobre a medula óssea, o mecanismo imunológico através da formação de anticorpos ou destruição periférica (MAZAIIRA, 2008).

A neutropenia induzida por medicamentos (NIM) é um distúrbio raro, esporádico e transitório. Os medicamentos mais comuns associados com NIM são antitireoidianos, anticonvulsivantes e antibióticos, embora a patogênese da NIM ainda não esteja esclarecida (LEE et al., 2009).

Agranulocitose é uma doença séria e rara, frequentemente causada por medicamentos. A letalidade é de aproximadamente 10%. As manifestações clínicas mais comuns são infecções como tonsilite, faringite, estomatite e pneumonia (HAMERSCHLAK, 2005). Ao longo dos últimos 20 anos, a incidência de agranulocitose induzida por fármacos idiossincráticos ou neutropenia aguda manteve-se estável em 2,4–15,4 casos por milhão, apesar do surgimento de novos medicamentos causadores: antibióticos (β -lactâmicos e cotrimoxazole), agentes antiplaquetários (ticlopidina), fármacos antitireoidianos, sulfassalazina, neurolépticos (clozapina), antiepilépticos (carbamazepina), agentes anti-inflamatórios não esteroidais e dipirona (ANDRÈS, 2008). A maioria dos casos de agranulocitose, segundo o Internacional Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (IAAAS), aconteceu após o uso de fármacos como tireostáticos, anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE's), sulfonamidas, dipirona, entre outros (HAMERSCHLAK et al., 2008).

A trombocitopenia induzida por fármaco pode ser causada por intoxicação direta da medula óssea, ou, mais comumente, por destruição plaquetária, seja por reação imunomediada ou não. Trombocitopenia induzida por medicamentos é reconhecida através das manifestações clínicas e pelas avaliações laboratoriais (VISENTIN&LIU, 2007; KENNEY&STACK,

2009). Há cinco mecanismos potencialmente envolvidos e conhecidos na trombocitopenia induzida por medicamentos, a saber: fármaco ligado ao anticorpo plasmático promove a captura do imunocomplexo pelo receptor do fragmento Fc da imunoglobulina, presente na membrana da plaqueta; anticorpo liga-se diretamente ao fármaco que está adsorvido à superfície da plaqueta; fármaco adsorvido à plaqueta sofre alterações da conformação, tornando-se imunogênica, o que promove a produção de anticorpos que se ligam à plaqueta; fármaco ligado à plaqueta promove alteração na conformação de constituintes normais da plaqueta, havendo a produção de anticorpos contra a plaqueta e o anticorpo reconhece novos epítomos na plaqueta e no fármaco adsorvido a ela (SOUZA et al., 2007; FERREIRA et al., 2013).

3.3.1 Dipirona e alterações hematológicas.

A dipirona é um dos medicamentos mais utilizados no Brasil. No manuseio da febre em pacientes internados é seguramente a mais empregada. Além de seu efeito antipirético, possui efeitos analgésico, anti-inflamatório e antiespasmódico. Há evidências que, quando administrado por via intravenosa, ocasiona efeito antitérmico mais intenso que o paracetamol. (HAMERSCHLAK & CAVALCANTI, 2005; LUCCHETTI et al., 2010). O efeito adverso da dipirona sobre a supressão da formação de glóbulos brancos, em particular os granulócitos (agranulocitose), foi descrito em 1934. A agranulocitose é uma doença rara, porém grave, com mortalidade de 9 a 10%. Tendo em vista que os sintomas e sinais da agranulocitose como febre, tremores, amigdalite e dor de cabeça são os mesmos que induzem ao uso de analgésicos e antipiréticos, tornando-se difícil interpretar qual evento ocorreu primeiro. (HAMERSCHLAK, 2005; PRADO et al., 2006). A dipirona administrada por via intravenosa pode ser uma causa de pancitopenia em pacientes internados. Sendo assim, é necessária especial atenção aos casos de distúrbios hematológicos induzidos por medicamentos. Apesar de não tão frequentes na prática clínica, a retirada imediata destes fármacos pode levar a reversão de quadros graves (LUCCHETTI et al., 2010).

3.3.2 Antimicrobianos e alterações hematológicas.

"Discrasias sanguíneas, embora raras, podem ser fatais", segundo Consuelo Huerta e colegas do Centro Espanhol de Investigação Farmacoepidemiológica em Almirante. "Muitos

medicamentos, incluindo antibióticos, estão associados a estas discrasias”. No entanto, a associação entre antibióticos e discrasia sanguínea é particularmente forte principalmente em pacientes tratados com várias classes de antibióticos (FERREIRA et al., 2013).

Os fármacos mais comumente associados com neutropenia são antibióticos (principalmente beta-lactâmicos e sulfametoxazol-trimetoprim), bem como fármacos antitireoidianos, antiplaquetários, AINE's. (LEE et al., 2009). A incidência global de doenças como a trombocitopenia, neutropenia, anemia hemolítica ou aplástica, ou agranulocitose foi de 3,3 casos por 100.000 pessoas/ano. Embora ainda seja baixo, o risco de discrasia sanguínea em pacientes tratados com qualquer antibiótico é o quádruplo da população em geral. Além disso, o aumento do risco é de quase 14 vezes maior para pacientes que tomam cefalosporinas e de quase 30 vezes maior para pacientes tratados com mais de uma classe de antibióticos (FERREIRA et al., 2013).

Diversos antibióticos beta-lactâmicos são associados a produção de hipoprotrombinemia, neutropenia, agranulocitose, anemia hemolítica e anemia aplástica. Aceftriaxona e outras cefalosporinas têm um anel N-metiltiotriazínico que pode ser o responsável pelos transtornos do tipo hipoprotrombinêmico. Os tratamentos prolongados ou com doses elevadas de trimetoprim podem produzir anemia megaloblástica, trombocitopenia, leucopenia por interferência no metabolismo do ácido fólico (VALLES & CALLOL, 2000).

3.3.3 Antineoplásicos e alterações hematológicas

Quase todos os quimioterápicos exercem toxicidade sobre a formação do tecido hematopoético, sendo assim chamados de mielossupressores ou mielotóxicos, e é esta a toxicidade mais importante relacionada ao uso destes fármacos. Sua consequência imediata é a incapacidade da medula óssea de repor os elementos figurados do sangue circulante, aparecendo assim a leucopenia, a trombocitopenia e a anemia (ÁVILA et al., 2013).

A maioria dos fármacos quimioterápicos induz à depressão da medula óssea em graus variáveis, dependendo do agente e da dose utilizada. As reações adversas mais observadas são referentes ao tecido hematopoiético, causando mielodepressão (leucopenia, trombocitopenia, anemia) (ROQUE & FORONES, 2006; FERDINANDI & FERREIRA, 2009).

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

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

3.3.4 Antipsicóticos e Alterações hematológicas.

Muitos distúrbios hematológicos podem ser encontrados na prática psiquiátrica. Estes incluem deficiências em vários constituintes: leucopenia, neutropenia, agranulocitose, trombocitopenia, anemia e leucocitose, trombocitose, eosinofilia e alterada função plaquetária (DUGGAL & SINGH, 2005). Os mecanismos incluem efeitos tóxicos diretos sobre a medula óssea, a formação de anticorpos contra precursores hematopoiéticos ou envolvem a destruição de células periféricas. Dos fármacos encontrados em psiquiatria, antipsicóticos, incluindo a clozapina, as fenotiazinas e antiepilépticos, são as causas mais comuns de neutropenia/agranulocitose relacionada a medicamentos. Fármacos conhecidos por causar neutropenia não devem ser usadas concomitantemente com outros medicamentos conhecidos por causar esse mesmo problema (FLANAGAN & DUNK, 2008; FERREIRA et al., 2013).

A clozapina é um agente de segunda geração a partir do grupo antipsicótico benzodiazepina indicado para a esquizofrenia resistente ao tratamento e outras condições psicóticas. Com o tratamento com clozapina, o risco de agranulocitose é maior nas primeiras 18 semanas e é significativamente reduzida após 1 ano, com a sua incidência caindo a 0,07% no segundo ano. A incidência de agranulocitose é reversível na grande maioria dos casos, uma vez que a clozapina é retirada imediatamente (VOULGARI et al., 2014).

O uso da clozapina é limitado pela ocorrência de agranulocitose em 0,5-2% dos pacientes. A olanzapina pode ser uma alternativa nestes casos; porém, alterações

hematológicas (leucopenia, neutropenia, agranulocitose) relacionadas ao uso de olanzapina têm sido descritas (ABDULLAH et al., 2004).

3.3.5 Anticonvulsivantes e alterações hematológicas.

Uma das grandes discussões quanto ao uso dos anticonvulsivantes são os seus potenciais efeitos colaterais, motivo de grande preocupação e de consultas frequentes aos médicos hematologistas (GARANITO et al., 2009). Nesse grupo de fármacos, destaca-se o valproato de sódio, usado habitualmente no controle de quadros de epilepsia refratária da infância, com boa eficácia clínica. Do ponto de vista hematológico, este medicamento pode causar depressão da medula óssea por ação direta, levando à aplasia medular ou à síndrome mielodisplásica – que pode resultar em citopenia periférica, afetando uma ou mais linhagens celulares –, observando-se, portanto, plaquetopenia, neutropenia e/ou macrocitose eritrocitária com ou sem anemia. A plaquetopenia é o efeito adverso mais frequente, com incidência entre 5 e 60% dos indivíduos que tomam o medicamento (GERSTNER et al., 2007; CANNIZZARO et al., 2007; GARANITO et al., 2009).

O uso de ácido valpróico é ainda associado à doença de von Willebrand tipo I, hipofibrinogenemia, redução dos níveis de fatores da coagulação dependentes de vitamina K e redução da atividade de fator XIII (TEICH et al., 2004). De maneira semelhante, a carbamazepina também pode ser associada ao aumento do risco de desenvolvimento de anemia aplástica (HANDOKO et al., 2006).

3.3.5 Heparina e Discrasias Sanguíneas

A heparina é um fármaco de ação antitrombótica, amplamente utilizada desde a década de 1930. Há vários efeitos adversos relacionados ao uso da heparina: hemorragias, osteoporose, eosinofilia, reações cutâneas, alopecia, alteração dos testes de função hepática e hipercalemia. Entretanto, um dos mais importantes efeitos adversos da heparina é a trombocitopenia (LONGHI et al., 2001; AREPALLY & ORTEL, 2010).

A trombocitopenia induzida por heparina (TIH) é uma síndrome comum com o uso de heparina não fracionada, frequentemente catastrófica, que produz um estado de hipercoagulabilidade, com complicações trombóticas em 30-75% dos pacientes. A frequência varia entre 0,2-5% dos pacientes expostos à heparina por mais de 4 dias e tem relação com o uso da heparina não fracionada, sexo feminino e cirurgias. Pode ser de 2 tipos. A TIH tipo I é a forma mais branda, com menor grau de plaquetopenia. A TIH tipo II representa a forma mais grave, com formação de anticorpos contra o complexo fator 4 heparina-plaqueta. (WHITLATCH & ORTEL, 2008; KAIBER et al., 2010).

A TIH se manifesta sob a forma de trombocitopenia inexplicada ou trombocitopenia que pode ser complicada por trombose. A tendência para trombose em TIH se distingue das trombocitopenias induzidas por fármacos comuns. O diagnóstico de TIH é baseado em características clínicas (trombocitopenia com ou sem trombose e relação temporal com a terapia com heparina) e demonstração laboratorial de anticorpos PF4/heparina utilizando testes funcionais ou imunológicos (CRIADO et al., 2008; WHITLATCH & ORTEL, 2008; AREPALLY & ORTEL, 2010).

No quadro 1, há a relação entre a classe medicamentosa e quais os fármacos da classe que causam discrasias induzidas por eles. Já no quadro 2a relação é entre a alteração hematológica e quais os fármacos que as induzem.

QUADRO1: Classes e fármacos relacionadas a alterações hematológicas.

Classe	Fármaco
Analgésicos	Acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, indometacina, diclofenac, dipirona, diflunisal, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, sulindac, fenilbutazona, tenoxicam
Cardiovasculares	Procainamida, quinidina, disopiramida, amiodarona, captopril, lisinopril, nifedipina, propranolol, tiazidas, espironolactona, furosemida
Antibióticos e antimicrobianos	Ampicilina, carbenicilina, cefotaxina, cefuroxina, flucitosina, ácido fusídico,

	imipenemcilastatina, penicilina G, aciclovir, cloranfenicol, rifampicina, norfloxacina, estreptomicina, vancomicina, zidovudina, cotrimoxanol, tetraciclina, macrólidos, metronidazol, etambutol
Antineoplásicos	Amigadalina
Antitireoidianos	Carbimazol, metimazol, perclorato de potasio, tiocianato de potasio, propitiouracilo
Antipsicóticos e Anticonvulsivantes	Carbidopa, levodopa, fenitoína, ácido valpróico
Outros	Acetazolamida, alopurinol, cimetidina, colchicina, metoclopramida, corticoides, ranitidina, tamoxifeno, clorpropamida, omeprazol

Fonte: Mazaira, 2008.

QUADRO2: Tipos de alterações hematológicas induzidas por fármacos

Fármacos associados à agranulocitoses e anemia aplástica	Acetazolamida, alopurinol, anfetamina, captopril, carbamazepina, carbimazol, cimetidina, cloranfenicol, cloroquina, dapsona, estreptomicina, etosuximida, fenilbutazona, fenitoína, indometacina, lisinopril, meprobamato, metimazol, mianserina, naproxeno, pesticidas, pirimetamina, piroxicam, sais de ouro, salicilatos, solventes orgânicos, sulfadiazina, sulfanilamida, sulfasalazina, sulfatiazol, ticlopidina, tioridazina, trimetopim+sulfametoxazol.
	Ácido Nalidixico, Álcool, Anfotericina-B, Amrinona, Carbamazepina, Cefalosporinas, Clorpropamida, Digitoxina, Digoxina,

Fármacos associados à Trombocitopenia	DiuréticosTiazídicos,	Fenilbutazona,	
	Fenotiazina,	Flucitosina,	Furosemida,
	Heparina,	Hidralazina,	Ibuprofeno,
	Interferon,	Levamisol,	Metildopa,
	Penicilamina,	Penicilinas,	Pirimetamina,
	Propanolol,	Quinidina,	Quinina,
	Rifampicina,	Sulfonamidas,	Tolbutamida,
	Trimetoprim.		

Fonte: VALLES&CALLOL, 2000; HUMV, 2010.

3.4.PRINCIPAIS EXAMES PARA DIAGNÓSTICO LABORATORIAL EM HEMATOLOGIA.

O hemograma é o exame que avalia quantitativa e qualitativamente os elementos celulares do sangue. É o exame complementar mais requerido nas consultas, fazendo parte de todas as revisões de saúde (FAILLACE et al., 2009). A diversidade de informações que o hemograma pode fornecer, embora em geral bastante inespecíficas, torna esse exame subsidiário um dos mais solicitados nas práticas clínica e cirúrgica(NAOUM&NAOUM, 2008; FAILLACE et al., 2009; GROTTTO, 2009). As informações fornecidas pela análise do sangue periférico pretendem responder a duas questões básicas: a medula óssea está produzindo um número suficiente de células maduras de diferentes linhagens? os processos de proliferação, diferenciação e aquisição de funções de cada tipo celular estão se desenvolvendo de maneira adequada em todas as linhagens celulares? Essa perguntas podem ser respondidas pelos parâmetros numéricos fornecidos pelos sistemas hematológicos automatizados e pelo exame morfológico das células à microscopia óptica (GROTTTO, 2009).

Durante as últimas décadas observou-se uma grande evolução tecnológica na realização do hemograma, e as técnicas manuais têm sido substituídas por sistemas automatizados que apresentam maior precisão nos resultados e em um menor intervalo de tempo (GROTTTO, 2009).O hemograma é composto por três determinações básicas que incluem as avaliações dos eritrócitos (ou série vermelha), dos leucócitos (ou série branca) e das plaquetas (ou série plaquetária). (NAOUM&NAOUM, 2008; GROTTTO, 2009)

A análise da série vermelha contempla a quantificação de eritrócitos, hematócrito, dosagem de hemoglobina e índices hematimétricos (VCM, HCM, CHCM, RDW), bem como

o exame microscópico da morfologia eritrocitária(GROTTO, 2009; FAILLACE et al., 2009). Esses dois conjuntos de análises fornecem subsídios para o diagnóstico das principais causas de anemias (NAOUM&NAOUM, 2008)

A análise da série branca, também conhecida por leucograma, avalia as contagens total e diferencial (valores relativo e absoluto) dos leucócitos, bem como a morfologia dos neutrófilos, linfócitos e monócitos, principalmente(NAOUM&NAOUM, 2008; FAILLACE et al., 2009; GROTTO, 2009). A primeira análise do leucograma se suporta na verificação da contagem total dos leucócitos: quando os mesmos estão acima do valor padrão para a idade denomina-se por leucocitose, e quando abaixo por leucopenia. A leucopenia muitas vezes se deve à diminuição dos neutrófilos e pode ser de causas fisiológica ou induzida por fármacos e poluentes, reativa e processos imunológicos (NAOUM&NAOUM, 2008)

As plaquetas são também produzidas na medula óssea e derivam da fragmentação do citoplasma dos megacariócitos. A atuação fisiológica das plaquetas é fundamental no processo inicial da hemostasia, promovendo a agregação dessas células e a adesividade delas com as células endoteliais próximas às lesões(FAILLACE et al., 2009; GROTTO, 2009). Durante essas atividades hemostáticas, as plaquetas funcionam como tampões e promovem o desencadeamento da coagulação sanguínea. Por essas razões a contagem total de plaquetas e a análise da sua morfologia são muito importantes. Situações que causam plaquetopenias induzem ao sangramento (NAOUM&NAOUM, 2008).

4. METODOLOGIA.

4.1 - Desenho do Estudo

O trabalho desenvolvido trata-se de um estudo do tipo descritivo, por meio de uma pesquisa bibliográfica, que segundo Gil (2006), a pesquisa bibliográfica é desenvolvida com base em material já elaborado, integrativa e artigos científicos. Embora em quase todos os estudos seja exigido algum tipo de trabalho dessa natureza, há pesquisas desenvolvidas exclusivamente a partir de fontes bibliográficas. Boa parte dos estudos exploratórios pode ser definida como pesquisas bibliográficas.

Pesquisas bibliográficas não costumam apresentar dados inéditos, porém estudos e dados publicados no passado servem de base para pensamentos e o desenvolvimento de ações futuras, contribuindo, para o desenvolvimento de reflexões e novos olhares sobre uma problemática, estando aí sua principal contribuição (PRESTES, 2003).

4.2 – Estratégia de Pesquisa.

Foram selecionados artigos que subsidiaram o estudo de forma abrangente e clara, da literatura nacional e internacional, utilizando periódicos e artigos científicos que demonstraram o tema abordado, sendo pesquisados em bancos de dados como Scielo, PubMed, Lilacs, Google e outras literaturas relacionadas.

Foram considerados aqueles artigos com acesso disponível, cujo contexto era diretamente relacionado ao tema deste trabalho, tendo sido referenciados artigos publicados principalmente no período de 2004 até 2014, onde estudos realizados com animais foram excluídos.

Para realizar a pesquisa nos bancos de dados disponíveis, foram utilizadas palavras chaves como: “reações adversas a medicamentos”, “discrasias sanguíneas”, “alterações hematológicas”, “medicamentos e alterações hematológicas” e “farmacovigilância”.

A coleta de dados foi feita a partir da leitura exploratória de todo o material selecionado, esta ocorrida de maneira rápida, apenas como critério de inclusão ou exclusão, servindo para saber se o material consultado era de interesse para o trabalho, após essa etapa,

foi feita a leitura seletiva, realizada maneira mais aprofundada e com mais atenção, para que fossem selecionadas as partes que realmente interessam.

Os dados coletados e inclusos foram sendo compilados para que a pesquisa bibliográfica pudesse ser realizada.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Embora muitos fármacos possam causar alterações hematológicas, tais distúrbios são responsáveis por uma minoria de RAM. Se em um exame de rotina de hemograma for observado alguma alteração nos componentes do sangue e este indivíduo não apresentar nenhum histórico clínico de nenhuma patologia sanguínea, pode-se desconfiar de alguma reação tóxica a medicamentos, caso o indivíduo tenha feito o uso de algum (FLANAGAN & DUNK, 2008; SOUZA et al., 2013). São muitos fármacos interferentes em exames laboratoriais, sendo as últimas também denominadas reações adversas à medicamentos. Estas reações podem atingir vários órgãos e sistemas, entre eles, podemos destacar as alterações hematológicas provocadas por medicamentos. Muitas dessas reações hematológicas, podem vir a ocorrer de maneira silenciosa provavelmente devido ao fato de que a monitorização através do hemograma em pacientes assintomáticos não é realizada diariamente (TOLEDO et al., 2010).

Dipirona.

O balanço entre eficácia e risco de dipirona vem sendo amplamente discutido há vários anos (WANNMACHER, 2005; MAGNI et al., 2013). A dipirona (metamizol) é um fármaco amplamente utilizado como antitérmico e analgésico (HINZ et al., 2007; LUCCHETTI et al., 2010).

A identificação do paciente com reações adversas medicamentosas muitas vezes é dificultada pela própria história clínica, acarretando por vezes em demora do diagnóstico e a falta de uma discussão a respeito de dipirona ser causa de agranulocitose prejudica as investigações clínicas com o fármaco (HINZ et al., 2007; LUCCHETTI et al., 2010). A questão agranulocitose e dipirona, com a agravante de que os sintomas e sinais da agranulocitose, como febre, tremores, amigdalite e dor de cabeça são os mesmos que induzem o uso de analgésicos e antipiréticos, torna difícil interpretar qual evento ocorreu primeiro e é frequentemente uma condição imunológica aguda e imprevisível, e nesta situação de vigilância a contagens de células de sangue deve ser realizada (HAMERSCHLAK, 2005; IBÁÑEZ et al., 2005). Os relatos de agranulocitose associados à dipirona são frequentes na literatura, porém na maioria das vezes com baixa incidência e embora a agranulocitose seja uma reação adversa muito rara de dipirona o número de relatórios em consequência, ainda

assim o número de relatos deve ser levado em conta (BENSEÑOR, 2005; IBAÑEZ et al., 2005; LUCCHETTI et al., 2010; STAMMSCHULTE et al., 2011).

Medicamentos devem ser utilizados com critérios claros, comparando-se a sua eficácia e efeitos adversos com outros utilizados para o mesmo fim. No caso da dipirona, cabe a análise de seus efeitos analgésico, antipirético e anti-inflamatório e o seu pequeno risco de causar agranulocitose em comparação com os efeitos terapêuticos de seus similares, o ácido acetilsalicílico e paracetamol (HAMERSCHLAK, 2005; IBAÑEZ et al., 2005).

Antibióticos.

As alterações hematológicas, induzidas pelo uso de antibióticos, que ocorrem mais comumente são: neutropenia, trombocitopenia, agranulocitose e anemia (LOURENÇO, 2004; LEE et al., 2009; RIBEIRO et al., 2011).

Antibióticos contendo o anel beta-lactâmico como penicilina, metilina, ampicilina e uma série de cefalosporinas podem causar discrasias sanguíneas em raras situações. Assim como antibióticos são frequentemente associados à neutropenia induzida por medicamentos (LOURENÇO, 2004; RIBEIRO et al., 2011). A neutropenia secundária ao uso de medicamentos pode ocorrer por mecanismos imunológicos e/ou tóxicos. A incidência anual de neutropenia induzida por medicamentos, sendo estes antibióticos, está entre 2,4 e 15,4 casos por milhão de pessoas por ano. Essa incidência aumenta com a idade, mais da metade desses episódios ocorrem em pessoas com idade superior a 60 anos (LEE et al., 2009; SOUZA et al., 2013).

A neutropenia relacionada a medicamentos está bem descrita para alguns fármacos como os inibidores da tireóide, sulfametoxazol e trimetoprima, sulfasalazina, clomipramina, dipirona, azitromicina e o grupo das penicilinas. Existe uma elevada incidência de neutropenia induzida por antibióticos entre os pacientes que recebem terapia com piperacilina-tazobactam prolongada para infecções (PERALTA et al., 2003; SOUZA et al., 2013)

Ligada a neutropenia, o uso de antibióticos também pode acarretar a agranulocitose. Agranulocitose é uma condição séria, com uma incidência estimada de 1,6: 1 milhão a 7,0: 1 milhão de habitantes por ano, mas isso pode depender em grande medida da disponibilidade de linha o tratamento com antibióticos. (IBAÑEZ et al., 2005). O intervalo de tempo entre a administração do medicamento e o aparecimento agranulocitose está relacionada, entre outros fatores, com o fármaco. Alguns pacientes em internação desenvolvem a

agranulocitose induzida por medicamentos, devido à necessidade prolongada da antibioticoterapia. A agranulocitose causada por antibióticos betalactâmicos é gradual (o declínio dura mais de 6 dias). Em geral, a contagem de neutrófilos é normalizada após 2-4 semanas após a retirada do fármaco, embora em pacientes tratados com antibióticos, esse tempo cai para 1-7 dias (VALLES&CALLOL, 2000; TESFA et al., 2009)

Tanto a agranulocitose quanto a neutropenia induzidas por medicamentos, sendo estes as penicilinas e outros antibióticos beta-lactâmicos, tais como piperacilina-tazobactam e cefepime, ocorre após aproximadamente 10 dias de terapia de alta dose. Muitas vezes a reação é precedida por erupção cutânea e febre, é paradoxalmente dose-dependente, e dura raramente mais de 10 dias (PERALTA et al., 2005; TESFA et al., 2009).

Distúrbios hematológicos que se desenvolvem durante o tratamento com antibióticos, são uma grande preocupação quando são administrados durante períodos de tempo prolongados (SORIANO et al., 2007). A trombocitopenia induzida por medicamentos é um efeito adverso comum (LOO et al., 2012; MANSOUR et al., 2014). Os antibióticos, em especial os betalactâmicos, têm sido estimados por causar supressão da medula óssea, subsequente trombocitopenia pode ocorrer, geralmente após pelo menos 10 dias de tratamento antimicrobiano (LOO et al., 2012). Anemia hemolítica imune induzida por medicamentos é uma condição rara, mas séria que pode ser causada por um largo espectro de antibióticos. Uma série de fármacos, entre eles, a nova geração de cefalosporinas, como causa frequente dessa doença (JOHNSON et al., 2007; SALAMA, 2009; GARBE et al., 2011).

O ciprofloxacino, por exemplo, pode precipitar trombocitopenia com risco de vida e anemia hemolítica, mesmo nas fases iniciais do tratamento e sem aparentes exposições anteriores (TUCCORI et al., 2008). A linezolida, causa trombocitopenia e anemia quando é utilizada por mais de três semanas (SORIANO et al., 2007; PASCOALHINHO et al., 2011).

É necessário estar atento à possibilidade de ocorrência dessas reações causadas por fármacos, especialmente antibióticos, principalmente se considerarmos medicações com uso em larga escala, nas últimas décadas (SOUZA et al., 2007). O tratamento consiste em interromper o uso do medicamento para evitar o agravamento do quadro clínico (SOUZA et al., 2013).

Antibióticos contendo o anel beta-lactâmico como penicilina, metilicina, ampicilina e uma série de cefalosporinas podem causar discrasias em raras situações (LOURENÇO, 2004). Antibióticos beta-lactâmicos, em geral, e piperacilina e piperacilina-tazobactam, em particular, pode levar a neutropenia reversível em pacientes que receberam tratamentos duradouros 110 dias (PERALTA et al., 2003).

A linezolida é um antibiótico com excelente eficácia contra cocos gram-positivos, como *Staphylococcus aureus*. No entanto, uma grande preocupação com este antibiótico é sua segurança, especialmente quando utilizado por mais de quatro semanas. Os eventos adversos mais importantes são os distúrbios hematológicos, especialmente trombocitopenia e anemia (GERSON et al., 2002; SORIANO et al., 2007). Os fármacos contendo sulfa podem causar trombocitopenia. Existe uma forma em que ocorre grave redução da contagem de plaquetas algumas semanas após a ingestão do medicamento, com manifestações hemorrágicas (LOURENÇO, 2004).

Antipsicóticos.

Embora os fármacos antipsicóticos tenham um alto índice terapêutico, estes estão associados a uma variedade de efeitos adversos na maioria dos pacientes que as utilizam (FERREIRA et al., 2013; CABALLERO et al., 2013). Quase todas as classes de agentes psicotrópicos têm sido relatadas por causar alterações hematológicas (FLANAGAN & DUNK, 2008; FERREIRA et al., 2013). Potenciais efeitos colaterais quanto ao uso de anticonvulsivantes causa muita discussão, grande preocupação e é motivo de consultas frequentes aos médicos hematologistas (FLANAGAN & DUNK, 2008; GARANITO, 2009; FERREIRA et al., 2013; CABALLERO et al., 2013).

A agranulocitose, provavelmente, a mais importante discrasia sanguínea relacionada com agentes psicotrópicos. A agranulocitose aparece normalmente por volta de 3-4 semanas depois o início do tratamento com antipsicóticos, é mais frequente e tende a ser mais grave nos idosos – isso poderia ser explicado pelo fato de tais pacientes tenderem a ter patologia múltipla (WANNMACHER, 2004; FLANAGAN & DUNK, 2008).

O uso da clozapina é limitado, pois traz risco importante de agranulocitose especialmente em crianças e adolescentes, mulheres na meia idade e pacientes idosos em geral e/ou fisicamente debilitados, que para seu controle, exige rigoroso e duradouro acompanhamento clínico-laboratorial com realização regular de hemogramas e suspensão imediata do tratamento, quando indicado. (FROTA et al., 2004; GÜZELCAN, 2009; MACHADO et al., 2009; BERNIK, 2013; CABALLERO et al., 2013; VOULGARIS et al., 2014).

A olanzapina tem a estrutura química similar a clozapina, mas não induz agranulocitose (ABDULLAH et al., 2004; CAIXETA & CAIXETA, 2005). Em contra partida,

a olanzapina pode induzir leucopenia e neutropenia. É uma reação pouco comum, e quando ocorre deve-se fazer a suspensão imediata (ABDULLAH et al., 2004; CAIXETA & CAIXETA, 2005; DUGGAN, et al., 2008; CABALLERO et al., 2013).

Anticonvulsivantes.

No grupo de anticonvulsivantes, destaca-se o valproato de sódio e seu efeito colateral mais frequente, a trombocitopenia. A trombocitopenia se caracteriza por ser dose dependente, com apresentação clínica que varia desde quadros leves até graves, pacientes tratados com este medicamento e com risco de trombocitopenia devem ser acompanhados com hemogramas completos diariamente (NASREDDINE & BEYDOUN, 2008; GARANITO, 2009; VASUDEV et al., 2010). A fenitoína é outro anticonvulsivante comumente associado a discrasias sanguíneas, sendo um dos principais fármacos causadores de granulocitopenia, anemia megaloblástica com deficiência de folato e aplasia de glóbulos vermelho (HANDOKO et al., 2006; SOTO et al., 2011; FERREIRA et al., 2013).

A leucopenia e/ou neutropenia podem ser observadas em pacientes tratados com quetiapina. Ocasionalmente, foi observada eosinofilia. No entanto, diversos casos de agranulocitose e leucopenia, provavelmente associados ao uso desse medicamento, já foram relatados, tendo sido encontrada na literatura uma frequência em torno de 1% com recuperação após a retirada do fármaco (CAIXETA & CAIXETA, 2005).

Antineoplásicos.

Apesar de na atualidade existirem várias terapias contra o câncer, a quimioterapia ainda é a conduta de escolha nos tratamentos, contudo tem o potencial de apresentar reações adversas (FERDINANDI & FERREIRA, 2009). Devido ao fato dos agentes antineoplásicos serem tóxicos para qualquer tecido de rápida proliferação, ocorre o desenvolvimento de reações adversas, em especial os efeitos hematológicos que englobam leucopenia, trombocitopenia e anemia. (ANDRADE & SILVA, 2007; FERDINANDI & FERREIRA, 2009; SAITO, 2011).

A neutropenia é efeito colateral da quimioterapia, que aumenta significativamente os riscos de morbidade e mortalidade por processos infecciosos, ela ocorre frequentemente,

como efeito secundário à mielossupressão induzida pela quimioterapia (FERDINANDI & FERREIRA, 2009; COSTA & LIMA, 2010; CARNEIRO et al., 2010).

A reação adversa mais comum ao uso de quimioterápico é depressão medular com leucopenia e trombocitopenia ou até mesmo lesão medular irreversível (ARRUDA et al., 2006; NATH et al., 2007; FERDINANDI & FERREIRA, 2009).

A trombocitopenia é um efeito colateral comum entre os indivíduos que se submetem à quimioterapia. Embora o termo trombocitopenia signifique redução quantitativa das plaquetas, deve-se ressaltar que a terapia também pode afetar qualitativamente a função plaquetária (CHABNER et al., 2006; FERDINANDI & FERREIRA, 2009; CARNEIRO et al., 2010).

Os precursores das células vermelhas na medula óssea são substituídos por células malignas, resultando em anemia, devido à redução das células vermelhas no sangue periférico (FERDINANDI & FERREIRA, 2009; CARNEIRO et al., 2010).

As alterações hematológicas induzidas pelo uso decorrente de quimioterápicos são leucopenia, trombocitopenia, anemia, já que eles possuem a capacidade de causar tais alterações (NATH et al., 2007; FERDINANDI & FERREIRA, 2009; CARNEIRO et al., 2010).

Na tabela 1 há uma relação de quais as classes causam alterações hematológicas, bem como, quais são elas.

TABELA 1: Complicações Hematológicas relacionadas com os agentes alquilantes.

Classe	Antineoplásico	Complicações Hematológicas
Mostardas Nitrogenadas	Ciclofosfamida	Leucopenia, Trombocitopenia, Anemia.
	Clorambucila	Leucopenia, Trombocitopenia, Anemia.
	Mecloretamina	Leucopenia, Trombocitopenia, Anemia.
	Melfalana	Leucopenia, Trombocitopenia, Anemia.
	Ifosfamida	Leucopenia,

		Trombocitopenia, Anemia.
Alquil Sulfonatos	Bussufano	Leucopenia, Trombocitopenia.
Etileneiminas e metilmelaminas	Alretamina	Leucopenia, Trombocitopenia, Anemia.
	Tiotepa	Leucopenia, Trombocitopenia, Anemia.
Derivados da metilidrazina	Procarbazina	Leucopenia, Trombocitopenia, Anemia.
Nitrosuréias	Carmustina	Neutropenia, Trombocitopenia.
	Estreptozocina	Leucopenia, Trombocitopenia, Anemia.
Triazenos	Decarbazina	Leucopenia, Trombocitopenia, Anemia.
	Temozolomida	Neutropenia, Trombocitopenia.

Fonte: Bonassa; Santana, 2005

Heparina

A heparina tem sido utilizada há muitas décadas por causa de sua ação antitrombótica, e continua sendo a substância anticoagulante mais empregada em pacientes hospitalizados. Um dos mais importantes efeitos adversos do uso da heparina é a trombocitopenia induzida por esse fármaco anticoagulante (LONGHI et al., 2001; SOUZA & ELIAS, 2009; AREPALLY & ORTEL, 2010).

A trombocitopenia induzida pela heparina (HIT) consiste em reação auto-imune ao fármaco que ocorre em 5% dos doentes em uso de heparina não fracionada (AREPALLY & ORTEL 2006; CRIADO et al., 2008; WHITLATCH & ORTEL, 2008; GREINACHER et al., 2010). Tipicamente ocorre na segunda semana de terapia com heparina, é uma reação adversa ao medicamento, mediada por anticorpos associados com aumento do risco trombótico (GREINACHER, 2009; KAIBER et al., 2010).

Na tabela 2 foram compilados todos os medicamentos pesquisados para realizar esta revisão e as alterações hematológicas que os mesmos podem vir a acarretar.

TABELA 2 – Alterações hematológicas e medicamentos

	Dipirona	Antimicrobianos	Antipsicóticos	Anticonvulsivantes	Antineoplásicos	Heparina
Agranulocitose	X	X	X			
Neutropenia		X	X		X	
Leucopenia			X	X	X	
Trombocitopenia		X		X	X	
Anemia		X		X	X	X

CONCLUSÃO

O uso sem restrição de medicamentos e até mesmo a automedicação, deixa a população mais susceptível a problemas relacionados a medicamentos, e dentre estes, as alterações hematológicas. Ainda que sejam raras, a neutropenia, agranulocitose, trombocitopenia, anemia e leucopenia, podem ser fatais e é de extrema importância a sua monitoração. O acompanhamento clínico do paciente e exames como o hemograma e a medida de sempre fazer a troca das classes dos fármacos, faz com que se tenha um melhor controle.

Os fármacos antibióticos, assim como os antipsicóticos e anticonvulsivantes, foram os que apresentaram indução de mais alterações hematológicas. Essa situação determina extrema atenção e cuidados, não apenas exclusivamente para estas classes, mas para todos os medicamentos. A importância da monitoração e a atenção às reações adversas do paciente faz-se necessária a avaliação laboratorial do paciente periodicamente. Uma Farmacovigilância na prática é um meio de se conseguir evitar problemas futuros, como também se ter certeza da ocorrência, já que muitas vezes as alterações hematológicas associadas ao uso de medicamentos acontecem, porém não são identificadas e/ou notificadas.

REFERÊNCIAS.

- ABDULLAH, N; VORONOVITCH, L; TAYLOR, S; LIPPMANN, S. **Olanzapine and haloperidol: potential for neutropenia?** Psychosomatics. 2003;44(1):83-4.
- AL-NOURI, Z. L.; GEORGE, J. N. **Drug-induced thrombocytopenia: an updated systematic review**, 2012. Drug Saf, v. 35, n. 8, p. 693-4.
- ANDRADE, M; SILVA, SR. **Administração de quimioterápicos: uma proposta de protocolo de enfermagem**. Revista Brasileira de Enfermagem mai-jun 2007; 60 (3): 331-35.
- ANDRÈS, E; MALOISEL, F. **Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia**. CurrOpinHematol. 2008 Jan;15(1):15-21.
- AREPALLY, GM; ORTEL, TL. **Heparin-induced thrombocytopenia**. Annu, 2010. Rev. Med. 61: 77-90.
- AREPALLY, GM; ORTEL, TL. **Heparin-Induced Thrombocytopenia**. Engl J Med 2006; 355:809-817.
- ARRUDA, FO; GUIMARÃES HP, FALCÃO LFR, LEAL, PHR, LOPES RD, SANTOS IDAO, AMARAL JLG. **Manifestações sistêmicas e adversas em medicina intensiva após realização de perfusão isolada de membro com mefalan e hipertermia. Relato de caso**. Revista Brasileira de Terapia Intensiva 2006; 18 (4):423-26.
- ÀVILA, FF, SOARES, MBO, SILVA, SR. **Perfil hematológico y bioquímico sérico de pacientes sometidas a Quimioterapia antineoplástica**. Revista de enfermagem e atenção à saúde – REAS, 2013.
- BENSEÑOR, IM. **Dipyrrone and blood dyscrasia revisited: “non-evidence based medicine”**. Sao Paulo Med J. 2005;123(3):99-100.
- BERNIK, Vladimir. **Demência: risperidona, um antipsicótico polivalente e seguro para a população idosa**. RBM rev. bras. med, v. 70, n. 4, n. esp, 2013.
- BONASSA, EMA; SANTANA, TR. **Enfermagem em Terapêutica Oncológica**. 3.ed. São Paulo: Atheneu, 2005.
- CABALLERO, JL; CONTRERAS, LG; FARRÉ, ML; PERDIGUES, SR; VILARRASA, AB. **Leucopenia y neutropenia de rápida evolución inducidas por olanzapina**. Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq. vol.33 no.119 Madrid jul.-set. 2013.
- CAIXETA M, CAIXETA L. **Leucopenia persistente provavelmente relacionada à quetiapina**. Rev Bras Psiquiatr. 2005;27(4):341-8.

CANNIZZARO E, ALBISETTI M, WOHLRAB G, SCHMUGGE M. **Severe bleeding complications during antiepileptic treatment with valproic acid in children.** *Neuropediatrics* 2007;38:42-5.

CARNEIRO, FM; DA SILVA, LCP; DE ALMEIDA CRUZ, R. **Manifestações bucais das leucemias agudas na infância.** *Arquivo Brasileiro de Odontologia*, 2010. v. 4, n. 1, p. 40-54.

CHABNER, BA et al. **Agentes Antineoplásicos.** In: Goodman LS, Gilman A. *As Bases farmacológicas de terapêutica.* 11 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2006.

COSTA JC; LIMA RAG. **Crianças/adolescentes em quimioterapia ambulatorial: implicações para a enfermagem.** *Rev Latino-am Enfermagem* 2002 maio-junho; 10(3):321-33.

CRIADO, PR; RIVITTI, E; VASCONCELLOS, C; VALENTE, NYS; MARTINS, JEC. **Manifestações cutâneas das trombofilias.** *An Bras Dermatol.* 2008;83(6):491-506.

DUGGAL HS, SINGH I. 2005. **Psychotropic drug-induced neutropenia.** *Drugs Today (Barc)* **41**: 517–526.

DUGGAN L, FENTON M, RATHBONE J, DARDENNES R, EL-DOSOKY A, INDRAN S. **Olanzapina para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida).** En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd.

FAILACE, R; FERNANDES, FB. **Hemograma: Manual de interpretação.** 5. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

FERDINANDI DM, FERREIRA AA. **Agentes alquilantes: reações adversas e complicações hematológicas.** *AC & T Científica*, 2009. 1(1): 1-12.

FERREIRA AL, ROCHA CP, VIEIRA LM, DUSSE LMS, JUNQUEIRA DRG, CARVALHO MG. **Alterações hematológicas induzidas por medicamentos convencionais e alternativos.** *Rev. Bras. Farm.* 2013. 94 (2): 94-101.

FLANAGAN, RJ; DUNK, L. **Haematological toxicity of drugs used in psychiatry.** *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2008; 23: 27–41.

Formulário, EA – Discrasias Sanguíneas. Hospital Universitário Marqués de Valdecilla – HUMV. 2010.

FROTA, LH. **Quetiapina: apoio à adoção e proposta de protocolo para um novo antipsicótico atípico no sistema único de saúde (SUS).** *Medicina UFRJ*, 2004.

GARANITO, MP; ROTHSCHILD, C; CAMLOFSKI, FGL; CABRAL, E. **Valproato de sódio: efeitos colaterais em crianças.** *Rev. paul. pediatr.* 2009.

GARBE, E; ANDERSOHN, F; BRONDER, E; KLIMPEL, A; THOMAE, M; SCHREZENMEIER, H; HILDEBRANDT, M; SPATH-SHWALBE, E; GRUNEISEN, A;

MAYER, B; SALAMA, A; KURTAL, H. **Drug induced immune haemolytic anaemia in the Berlin Case-Control Surveillance Study.** British Journal of Haematology, september 2011. V. 154, Issue 5, p. 644–653.

GERSTNER T, BAUER MO, LONGIN E, BELL N, KOENIG SA. **Reversible hepatotoxicity, pancreatitis, coagulation disorder and simultaneous bone marrow suppression with valproate in a 2-year-old girl.** Seizure 2007;16:554-6.

GIL, AC. **Métodos e Técnicas de Pesquisa Social** 5ª ed. São Paulo:Atlas, 2006.

GREINACHER, A. **Heparin-induced thrombocytopenia.** Journal of thrombosis and haemostasis, 2009. v. 7, n. s1, p. 9-12.

GREINACHER, A; ALTHAUS, K; KRAUEL, K; SELLENG, S. **Heparin-induced thrombocytopenia** .Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald Hämostaseologie 1/2010.

GROTTO, HZW. **O hemograma: importância para a interpretação da biópsia.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter, 2009. vol.31 no.3 São Paulo.

GÜZELCAN, Yener. **Clozapine-induced Agranulocytosis.** In: **Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease.** Springer Berlin Heidelberg, 2009. p. 364-366.

HAMERSCHLAK N, CAVALCANTI AB. **Agranulocitose e dipirona.** Einstein. 2005; 3(2):135

HAMERSCHLAK N, CAVALCANTI AB. **Neutropenia, agranulocytosis and dipyrone.** São Paulo Med J, 2005;123:247-249.

HANDOKO KB, SOUVEREIN PC, VAN STAA TP, MEYBOOM RH, LEUFKENS HG, EGBERTS TC, VAN DEN BEMT PM. **Risk of aplastic anemia in patients using antiepileptic drugs.** Epilepsia, 2006. 47(7):1232-1236.

HINZ, B; CHEREMINA, O; BACHMAKOV, J; RENNER, B; ZOLK, O; FROMM, MF; BRUNE, K. **Dipyrone elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic.** The FASEB Journal, August 2007. vol. 21 no. 10 2343-2351

IBÁÑEZ, L; VIDAL, X; BALLARIN, E; LAPORTE, JR. **Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol).** European Journal of Clinical Pharmacology; January 2005, V. 60, pp 821-829

IBÁÑEZ, L; VIDAL, X; BALLARIN, E; LAPORTE, JR. **Population-Based Drug-Induced Agranulocytosis.** Arch Intern Med. 2005;165(8):869-874.

J.A. VALLÈS I CALLOL. **Trastornos hematológicos inducidos por fármacos.** La medicina Hoy, 2000.

JOHNSON, S.T., FUEGER, J.T. & GOTTSCHALL, J.L. **One center's experience: the serology and drugs associated with drug-induced immune hemolytic anemia-a new paradigm.** *Transfusion*,2007. V. 47, p. 697–702.

JUNQUEIRA, DRG. **Desafios metodológicos em epidemiologia: uma abordagem com foco na reação adversa da trombocitopenia induzida por heparina e na condição clínica da dor lombar.** Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais. Tese de Doutorado. 2012.

JUNQUEIRA, L. C. & CARNEIRO, J. (2013). *Histologia básica* (12ª edição). Rio de Janeiro: Guanabara.

KAIBER, FL; MALUCELLI, TO; BARONI, ERV; SCHAFRANSKI, MD; AKAMATSU, HT; SCHMIDT, CF. **Trombocitopenia induzida por heparina e necrose cutânea por varfarina - relato de caso.** *An. Bras. Dermatol*, Nov./Dec. 2010 vol.85 no.6 Rio de Janeiro.

KAUFMAN, D. W. et al. **Relative incidence of agranulocytosis and aplastic anemia.** *Am JHematol*, Jan 2006. v. 81, n. 1, p. 65-7.

KAWANO, DF; PEREIRA, L. R. L; UETA, J. M; FREITAS, O. **Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los.** *RevBrasCiêncFarm*,2006. v. 42, n. 4.

KENNEY, Barton; STACK, Gary. **Drug-induced thrombocytopenia.** *Archives of pathology & laboratory medicine*,2009.v. 133, n. 2, p. 309.

LEE, YH; LEE HB, KIM JY, LIM YJ, SHIN SA, HAN TH. **Antibiotic-induced severe neutropenia with multidrugdependentantineutrophil antibodies developed in a child with Streptococcus pneumoniae infection.** *J. Korean Med. Sci*, 2009. 24: 975-978.

LONGHI, F; LAKS, D; KALIL, NGN. **Trombocitopenia induzida por heparina.** *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2001, 23(2): 93-99.

LOURENÇO, DM. Defeitos da Hemostasia Primária. **Defeitos da Hemostasia de Origem Vascular.** *Hematologia fundamentos e prática.* São Paulo: Atheneu, 2004. cap. 67, p. 759-762.

LUCCHETTI G, GRANERO AL, ALMEIDA LGC, BATTISTELLA VM. **Pancitopenia associada ao uso de dipirona: relato de caso.** *Rev. Bras. Clin. Med.*, 2010 8: 72-76.

MACHADO, FB ; POÇAS, CA ; MELLA, EAC. **Determinação dos antipsicóticos prescritos no Hospital Municipal de Maringá.** *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, Londrina, jan./jun. 2009. v. 30, n. 1, p. 67-76.

MAGNI, AM;SCHEFFER, DK; BRUNIERA ,P. **Comportamento dos antitérmicos ibuprofeno e dipirona em crianças febris.**

MANSOUR, H; SAAD, A; AZAR, M; KHOUEIRY, P. **Amoxicillin/Clavulanic Acid-Induced Thrombocytopenia.** *Hospital pharmacy* 11/2014; 49(10):956-960.

MAZAIRA, S. **Efectos adversos hematológicos de los psicofármacos.** Rev. Arg. de Psiquiat. 2008, Vol. XIX: 371-377

NAOUM, PC; NAOUM FA. **Interpretação laboratorial do hemograma.** São José do Rio Preto, 2008. AC&T Científica.

NASREDDINE, W; BEYDOUN, A. **Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study.** Epilepsia, 2008. v. 49, n. 3, p. 438-445.

NATH CE, SHAW PJ, MONTGOMERY K, EARL JW. **Population pharmacokinetics of melphalan in paediatric blood or marrow transplant recipients.** Br. J. Clin. Pharmacol 2007; 64 (2):151-64.

PASCOALINHO, D; VILAS, MJ; COELHO, L; MOREIRA, P. **Linezolid-related immune-mediated severe thrombocytopenia.** Int J Antimicrob Agents 2011;37(1):88–89

PERALTA G, SANCHEZ-SANTIAGO MB. **B-lactam-induced neutropenia. An old forgotten companion.** Enferm Infec Microb Clin 2005;23:485–491.

PERALTA, F. G.; SANCHEZ, M. B.; ROÍZ, M. P.; PENA, M. A.; TEJERO, M. A.; ARJONA, R. **Incidence of Neutropenia during Treatment of Bone-Related Infections with Piperacillin-Tazobactam.** Brief Report , 2003.

PEREZ, IT. **Discrasias sanguíneas inducidas por fármacos.** Universidade Privada Antonio Guillermo Urrello, 2014.

Perspectivas Médicas, vol. 18, núm. 2, julio-diciembre, 2007, pp. 47-50. Faculdade de Medicina de Jundiaí. São Paulo, Brasil

PRADO J, DAZA R, CHUMBES O. **Antipyretic efficacy and tolerability of oral ibuprofen, oral dipyron and intramuscular dipyron in children: a randomized controlled trial.** São Paulo Med J, 2006;124:135-140.

PRESTES, M. L. M. **A pesquisa e a construção do conhecimento científico: do planejamento aos textos, da escola a academia.** 2. ed. São Paulo: Respel, 2003.

RIBEIRO, L; COSTA E; CLETO, E; BARBOT, J. **Uma visão da abordagem da neutropenia.** Nascer e Crescer vol.20 no.4 Porto 2011

SAITO, Y. **Pharmacogenomic research for avoiding adverse reactions by anti-cancer drugs.** Yakugaku Zasshi., 2011 131(2):239-246.

SALAMA, A. (2009) **Drug-induced immune hemolytic anemia.** Expert Opinion on Drug Safety, 8, 73–79.

SEELEY, R. R., STEPHENS, T. D. & TATE, P. (2007). **Anatomia e Fisiologia** (6ª edição). Barcelona: Lusociência.

SILVEIRA, P. A. A. (2000). **Hematopoese: alguns aspectos**. Revista Brasileira de Nefrologia, 22:5-6.

SMELTZER, S.; BARE, B.G. BRUNNER & SUDDART: **Tratado de enfermagem médico cirúrgica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 703p.

SOUZA MHL; ELIAS DO. **A CEC no terceiro milênio**. Perf. Line Bol. 7(4): 1-6, 2009.

SOUZA, AB, GOMES, EB, LEANDRO, MLS. **Fatores contribuintes para a adesão à doação de sangue e medula óssea**. Cadernos de cultura e ciência, 2008.

SOUZA, JE; UCHIDA, M; OKUMURA, AC. **Trombocitopenia induzida por ciprofloxacino**.

SOUZA, KJ; OLIVEIRA, JMC; GOMES, RD; BRESSA, RC; BRESSA, JAN. **Agranulocitose relacionada à oxacilina. Relato de caso**. Colloquium Vitae, jan/jun 2013 5(1): 77-82. DOI: 10.5747/cv.2013.v005.n1.v077

STAMMSCHULTE, T; PACHL, H; GUNDERT-REMY, U. **Metamizole (dipyrone) and agranulocytosis in germany: longterm consequences of a regulatory measure in 1986**. Drug Commission of the German Medical Association (DCGMA), Berlin, Germany

STÜBNER S, GROHMANN R, ENGEL R, BANDELOW B, LUDWIG WD, WAGNER G, MÜLLER-OERLINGHAUSEN B, MÖLLER HJ, HIPPIUS H, RÜTHER E. **Blood discrasias induced by psychotropic drugs**. Pharmacopsychiatry., 2004. 37(1): S70-S78.

TEICH, M; LONGIN, E; DEMPFLÉ, CE; KÖNIG S. **Factor XIII deficiency associated with valproate treatment**. Epilepsia, 2004 45(2): 187-189.

TESFA, D; KEISU, M; PALMBLAD, J. **Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: Possible mechanisms and management**. Am. J. Hematol, 2009 84:428-434.

TUCCORI, M; GUIDI, B; CARULLI, G; BLANDIZZI, C; DEL TACCA, M; DI PAOLO, M. **Severe thrombocytopenia and haemolytic anaemia associated with ciprofloxacin: A case report with fatal outcome**. pages 384-387, 10 May 2015.

VASUDEV, K et al. **Hematological effects of valproate in psychiatric patients: what are the risk factors?**. Journal of clinical psychopharmacology, v. 30, n. 3, p. 282-285, 2010.

VISENTIN, Gian Paolo; LIU, Chao Yan. Drug-induced thrombocytopenia. **Hematology/oncology clinics of North America**, v. 21, n. 4, p. 685-696, 2007.

VOULGARI, C; GIANNAS, R; PATERAKIS, G; KANELLOU, A; ANAGNOSTOPOULOS, N; PAGONI, S. **Clozapine-Induced Late Agranulocytosis and Severe Neutropenia Complicated with Streptococcus pneumoniae, Venous Thromboembolism, and Allergic Vasculitis in Treatment-Resistant Female Psychosis**. Case Rep Med. 2014, Feb 10.

WANNMACHER, L. **Antipsicóticos atípicos: mais eficazes, mais seguros?.** ISSN 1810-0791 Vol. 1, Nº12 Brasília, Novembro de 2004.

WHITLATCH NL, ORTEL TL. **Thrombophilias: when should we test and how does it help?** SeminRespirCritCare Med. 2008; 29:25-39.