



Alterações hematológicas induzidas por medicamentos convencionais e alternativos

Hematological changes induced by conventional and alternative medicines

Recebido em 05/10/2012

Aceito em 01/04/2013

Adriana Lopes Ferreira¹, Caroline Penido Rocha², Lauro Mello Vieira², Luci Maria Sant'Ana Dusse², Daniela Rezende Garcia Junqueira³, Maria das Graças Carvalho^{2*}

¹ SENAC - Serviço Nacional de Aprendizagem Comercial: Unidade Patos de Minas, MG, Brasil

² Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, MG, Brasil

³ Centro de Estudos do Medicamento- Departamento de Farmácia Social da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, MG, Brasil

RESUMO

Um grande número de medicamentos tem sido associado ao aparecimento de reações adversas, principalmente às discrasias sanguíneas. Além disso, alterações significativas em exames laboratoriais, implicando em interferências no diagnóstico clínico, tem sido também associadas ao uso de medicamentos. Anticoagulantes orais, antipsicóticos, quimioterápicos, antibióticos, analgésicos e até mesmo medicamentos alternativos podem induzir discrasias sanguíneas. Portanto, o conhecimento acerca de suas utilizações e das possíveis reações adversas aos medicamentos (RAMs), como as hematológicas, é de suma importância para que sejam adotadas medidas de prevenção, ou para a detecção precoce das mesmas e/ou manejo dessas alterações para que se evitem complicações. No presente estudo, teve-se como objetivo geral revisar os efeitos adversos mais comumente citados na literatura, consequentes ao uso de certos medicamentos sobre o sistema hematopoiético, bem como algumas interferências provocadas pelo uso de tais medicamentos sobre os resultados das análises laboratoriais.

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

ABSTRACT

A large number of drugs have been associated with the onset of adverse reactions, mainly to blood dyscrasias. In addition, significant changes in laboratory tests, resulting in interference in clinical diagnosis, have also been associated with drugs use. Oral anticoagulants, antipsychotics, chemotherapy, antibiotics, painkillers and even alternative medicines can induce blood dyscrasias, so knowledge about their uses and possible adverse drug reactions (ADRs), such as hematological, is of paramount importance to be adopted prevention, early detection of the same and / or management of these changes to prevent complications. The present study had as main objective to review the adverse effects most commonly reported in the literature, consequent to the use of certain drugs on the hematopoietic system, as well as some interference caused by the use of such drugs on the results of laboratory tests.

Keywords: Blood dyscrasias, Hematological adverse reactions and Laboratory interferences

INTRODUÇÃO

As reações adversas a medicamentos (RAMs) são atualmente reconhecidas como importante problema de saúde pública nas diversas populações sendo responsáveis inclusive por significativo índice de internações hospitalares e mortalidade. 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, especialmente a trombocitopenia induzida por heparina, entre outras

* Contato: Maria das Graças Carvalho, Av Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, MG, Brasil, CEP 31270-910, Fone: (31) 34096881; Fax: (31) 34096985, E.mail: mgcarvalho@farmacia.ufmg.br

(Junqueira, 2012).

É válido ressaltar que a literatura encontrada sobre esse tema é bastante vasta, mas apresenta resultados inconsistentes e carece de revisões sistemáticas que ajudem na melhor compreensão das RAMs. Na prática clínica, há necessidade de se conhecer a ocorrência de discrasia sanguínea induzida por medicamento para que medidas adequadas sejam tomadas, como a monitoração do paciente ou a retirada do medicamento em uso. É também muito relevante o conhecimento acerca dos tratamentos farmacológicos que podem induzir alterações *in vitro*, acarretando em comprometimento do resultado de exames laboratoriais e consequente interpretação incorreta dos mesmos.

O presente estudo teve como objetivo geral revisar os efeitos adversos mais comumente citados na literatura, consequentes ao uso de certos medicamentos sobre o sistema hematopoiético, bem como algumas interferências provocadas pelo uso de tais medicamentos sobre os resultados das análises laboratoriais, com a finalidade de alertar os profissionais que militam na área sobre a possível ocorrência de tais interferências.

Revisão da Literatura

Para a elaboração desta revisão foi realizada uma busca sistemática sobre alterações hematológicas induzidas por medicamentos, por meio das bases de dados PubMed, Google, Capes e Scielo, no período de fevereiro de 2010 a agosto de 2012. Foram usadas como palavras chave “reações adversas a medicamentos”, “discrasias sanguíneas”, “reações adversas hematológicas”, “medicamentos e interferências laboratoriais” e “farmacovigilância”. Foram considerados aqueles artigos com acesso disponível, cujo contexto era diretamente relacionado ao tema deste trabalho, tendo sido referenciado artigos desde 1965 até os dias atuais. Os estudos realizados exclusivamente com animais foram excluídos. Após concluída a busca sobre discrasias sanguíneas em função do uso de medicamentos, foram resgatados aproximadamente 130 artigos publicados, dos quais 55 foram empregados na elaboração desta revisão.

Reações adversas a medicamentos

Dentro deste contexto, torna-se oportuno definir o conceito de efeito adverso relacionado a medicamentos como qualquer efeito inesperado ou inconveniente causado ao paciente por uma intervenção plausivelmente relacionada à utilização de medicamentos. Os efeitos adversos incluem uma série de situações como as interações medicamentosas, os erros de administração de medicamentos, os erros de prescrição, entre outros. Já as reações adversas a medicamentos constituem um tipo de efeito adverso relacionado a medicamentos definidas como uma resposta nociva e não intencional que ocorre após a administração de um medicamento em doses usualmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma enfermidade (Edwards & Biriell, 1994; WHO, 2012, citado por Junqueira, 2012).

A identificação de reações adversas a medicamentos depende diretamente dos profissionais de saúde que as prescrevem e acompanham o tratamento, e sua notificação pode decorrer da ação voluntária dos mesmos, ou a partir

da busca ativa de casos. Estas duas atividades compreendem a farmacovigilância, definida pela OMS como a ciência e as atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão dos efeitos adversos e/ou outros problemas relacionados aos medicamentos (Ghirlinzoni *et al.*, 2012).

Um medicamento quando chega ao mercado, pode provocar algum tipo de reação adversa medicamentosa, até então não diagnosticada. Sendo assim, a farmacovigilância funciona através de notificações que podem ser espontâneas ou por busca ativa, objetivando a identificação precoce de RAMs e interações desconhecidas até o momento, a identificação do aumento na frequência de RAMs conhecidas, identificação de fatores de risco e possíveis mecanismos subjacentes às RAMs, estimativa de aspectos quantitativos da análise benefício/risco e disseminação de informações necessárias para aprimorar a prescrição e regulação de medicamentos, promovendo assim o uso racional e seguro de medicamentos, educando e informando os pacientes, efetuando a avaliação e comunicação dos riscos e benefícios dos medicamentos no mercado (Ghirlinzoni *et al.*, 2012).

Incidência e possíveis mecanismos de discrasias sanguíneas induzidas por medicamentos

A incidência de RAMs em pacientes hospitalizados pode variar de 1,2% a 24,1%. Também verifica-se uma incidência de reações adversas fatais entre 0,23% e 0,41% e as RAMs se encontram entre a 4ª e a 6ª causa de morte nos Estados Unidos (Lieber & Ribeiro, 2012).

A supressão da medula óssea é provavelmente o mecanismo mais frequente para discrasias sanguíneas induzidas por drogas (Stübner *et al.*, 2004).

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).

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

Os diuréticos tiazídicos podem causar trombocitopenia, habitualmente moderada que se recupera rapidamente após a suspensão da droga e que volta a aparecer com sua reintrodução. O mecanismo pode ser a inibição da trombopoese em alguns casos, mas na maioria dos pacientes existe trombocitopenia induzida por drogas (TID) mediada por anticorpo. Esta corre rapidamente no indivíduo suscetível, que se recupera prontamente após a suspensão da droga. A trombocitopenia é geralmente intensa abaixo de 30.000/ μ L e podem ocorrer outras manifestações como leucopenia, anemia hemolítica autoimune e síndrome similar ao lúpus (Lourenço, 2004).

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

O etanol pode causar trombocitopenia, habitualmente após a ingestão aguda de grandes quantidades de álcool. O mecanismo mais provável é a trombopoese ineficaz. O tratamento com interferon também pode causar trombocitopenia, que se desenvolve gradual e progressivamente ao longo das semanas (Biosintética, s.d.; Schering, s.d.; Lourenço, 2004).

A maioria dos casos de agranulocitose segundo o *Internacional Agranulocytosis and Anemia Aplástica Study* (IAAAS) aconteceu após o uso de drogas como tireostáticos, antiinflamatórios não esteroides, sulfonamidas, dipirona, entre outros (Hamerschlak *et al.*, 2008).

Nos últimos 20 anos, a incidência de agranulocitose idiossincrática induzida por drogas ou neutropenia aguda tem se mantido estável, apesar do surgimento de novas drogas causadoras como antibióticos (β -lactâmicos e cotrimoxazol), agentes antiplaquetários (ticlopidina), drogas antitireoidianas, sulfassalazina, neurolépticos (clozapina), agentes antiepilépticos (carbamazepina), agentes antiinflamatórios não esteroidais e dipirona (Andrès & Maloïsel, 2008).

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

A seguir serão apresentadas algumas considerações sobre algumas importantes classes de medicamentos, com uma breve alusão aos alternativos, e discrasias sanguíneas reportadas na literatura.

Uso de antibióticos e antivirais, e discrasias sanguíneas

"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 (Greer, 2002).

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 (Greer, 2002).

Antibióticos contendo o anel beta-lactâmico como penicilina, meticilina, ampicilina e uma série de cefalosporinas podem causar discrasias em raras situações

(Lourenço, 2004). A Quemicetina (cloranfenicol) pode provocar reações adversas, como depressão da medula óssea e discrasias sanguíneas graves e fatais (anemia aplástica, anemia hipoplástica, trombocitopenia, granulocitopenia, pancitopenia, leucopenia, entre outros) (Pfizer, s. d.).

A linezolida é um antimicrobiano com excelente eficácia contra cocos gram-positivos, como *Staphylococcus aureus*. No entanto, uma grande preocupação com este antibiótico é sua segurança, especialmente quando utilizado por mais de quatro semanas. Os eventos adversos mais importantes são os distúrbios hematológicos, especialmente trombocitopenia e anemia (Gerson *et al.*, 2002; Soriano *et al.*, 2007).

As drogas contendo sulfa podem causar trombocitopenia. Existe uma forma em que ocorre grave redução da contagem de plaquetas algumas semanas após a ingestão da droga, com manifestações hemorrágicas (Lourenço, 2004).

Agentes antivirais também podem ser associados a alterações hematológicas graves. É possível citar, como exemplo, a trombocitopenia induzida por interferon- α -2a peguado, em pacientes sob terapia com estes imunomoduladores para tratamento de hepatite C. A trombocitopenia moderada, resultante da supressão da medula óssea é um efeito adverso comum, embora também tenham sido relatadas, de forma mais rara, trombocitopenia severa, como trombocitopenia auto-imune e púrpura trombocitopênica trombótica (Li *et al.*, 2010).

A literatura relata também a associação entre uso de antirretrovirais (abacavir, nevirapina, efavirenz) e a síndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) ou Reação a Medicamentos com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos), caracterizada hematologicamente por eosinofilia e linfocitose com atípicas e que manifesta-se clinicamente como erupções cutâneas, com possível envolvimento sistêmico causando hepatites, cardite, nefrite e serosite (Zhang *et al.* 2011; Ensina *et al.* 2009).

Uso de antipsicóticos e anticonvulsivantes, e discrasias sanguíneas

Embora as drogas antipsicóticas tenham um alto índice terapêutico, estas estão associadas a uma variedade de efeitos adversos na maioria dos pacientes que as utilizam (Umbricht & Kane, 1996).

Quase todas as classes de agentes psicotrópicos têm sido relatadas por causar discrasias sanguíneas. Os mecanismos incluem efeitos tóxicos diretos sobre a medula óssea, a formação de anticorpos contra precursores hematopoiéticos ou envolvem a destruição de células periféricas. A agranulocitose é provavelmente a mais importante discrasia sanguínea relacionada com medicamentos. A mortalidade por agranulocitose induzida por drogas é de 5% a 10% nos países ocidentais. Das drogas encontradas em psiquiatria, antipsicóticos, incluindo a clozapina, as fenotiazinas e antiepilépticos, são as causas mais comuns de neutropenia/agranulocitose relacionada a drogas. Drogas conhecidas por causar neutropenia não devem ser usadas concomitantemente com outros medicamentos conhecidos por causar esse mesmo problema (Flanagan & Dunk, 2007).

A clozapina foi o primeiro antipsicótico atípico introduzido nos Estados Unidos em 1990, sendo sua eficácia superior em comparação com outros antipsicóticos. É também bem documentado que a clozapina pode induzir a uma rara, mas potencialmente fatal discrasia sanguínea chamada agranulocitose em cerca de 1,3% dos pacientes durante o primeiro ano da terapia com este fármaco. A clozapina é contra-indicada em combinação com outros medicamentos com potencial para causar agranulocitose (isto é, agentes de carbamazepina e anti-cancerígenos), devido à possibilidade de uma interação sinérgica farmacodinâmica (Demler & Trigoboff, 2011).

O ácido valpróico, um fármaco anticonvulsivante, é capaz de causar depressão da atividade da medula óssea, resultando em aplasia medular ou síndrome mielodisplásica, ocorrendo citopenia periférica que pode afetar uma ou mais linhagens celulares. Como resultado, é possível observar plaquetopenia, neutropenia e/ou macrocitose eritrocitária, com ou sem anemia. A plaquetopenia é a alteração mais frequente, com incidência variável entre 5% e 60% nos usuários desse medicamento. O uso de ácido valpróico também associa-se à redução dos níveis plasmáticos de folato e de vitamina B12, embora a associação dos níveis desta com a terapia com ácido valpróico ainda não esteja bem estabelecida (Garanito *et al.* 2009). O uso de ácido valpróico é ainda associado a 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 aplásica (Handoko *et al.* 2006).

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 vermelhos. Dados da literatura revelam que pacientes em uso de fenitoína tem um risco 3,5 vezes maior de desenvolver anemia aplásica (Soto *et al.* 2011).

Uso de dipirona e discrasias sanguíneas

O balanço entre eficácia e risco de dipirona vem sendo amplamente discutido há vários anos (Wannmacher, 2005). A dipirona (metamizol) é um derivado pirazolônico (antipirina) sintetizado pela primeira vez na Alemanha pela Hoechst AG em 1920 e teve seu início de comercialização em 1922 com o nome de novalgina (Lucchetti *et al.*, 2010). Seus principais efeitos são o antitérmico e o analgésico. Há evidências que quando administrada por via venosa, ocasiona efeito antitérmico mais intenso que o paracetamol. Entretanto, relatos de agranulocitose relacionada à sua administração, têm sido divulgados desde 1935, motivando diversos estudos que levaram a suspensão da comercialização em alguns países como Estados Unidos, Reino Unido, Austrália, Suécia, Noruega entre outros (Lucchetti *et al.*, 2010).

No Brasil, Índia, Rússia, Portugal e outros países, o uso da dipirona é permitido sem restrições. Segundo a Gazeta Mercantil, a dipirona é o principal analgésico da terapêutica brasileira ocupando 31,8% do mercado;

seguido de paracetamol (29,7%) e ácido acetilsalicílico (AAS) (27,1%) (Lucchetti *et al.*, 2010).

Desde 1922, quando a dipirona foi introduzida no Brasil, sua comercialização tornou-se mundialmente crescente até a década de 70, quando foram relatados casos graves de agranulocitose, exigindo suspensão do tratamento e atendimento médico de urgência com potentes antibióticos. Todavia, existem drogas com maior risco de provocar agranulocitose como o antipsicótico clozapina com incidência de 8:1000/paciente após seis meses de tratamento (Lucchetti *et al.*, 2010).

Segundo um estudo realizado em 2005, a dipirona ocupa o 4º lugar na etiologia da agranulocitose, depois de ticlopidina, clozapina e metamizol. A ocorrência de aplasia medular é rara no uso intensivo de dipirona (Lucchetti *et al.*, 2010).

Uso de Heparina e discrasias sanguíneas

A heparina tem sido utilizada há mais de setenta anos na prática médica, e continua sendo a substância anticoagulante mais empregada em pacientes hospitalizados. Um dos mais importantes efeitos adversos do uso da heparina é a trombocitopenia induzida por essa droga anticoagulante (Longhi *et al.*, 2001; Souza & Elias, 2009; Arepally & Ortel, 2010; Junqueira *et al.*, 2012).

A trombocitopenia induzida por heparina (TIH) é uma reação imunológica mediada por anticorpos contra o fator plaquetário 4 (PF4), cuja formação é induzida pela administração de heparina exógena. Essa reação imunológica pode ser grave e resultar na formação de trombos arteriais ou venosos. A TIH é significativamente mais comum em pacientes tratados pela heparina bruta, não fracionada, de baixo peso molecular. O uso mais frequente da heparina de baixo peso molecular na profilaxia e na prevenção das trombozes contribuiu para redução na incidência de TIH (Lourenço, 2004; Souza & Elias, 2009; Arepally & Ortel, 2010).

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 drogas comuns. O diagnóstico de TIH é baseado em características clínicas (trombocitopenia com ou sem trombose e relação temporal com a terapia com heparina) e demonstração laboratorial de anticorpos PF4/heparina utilizando testes funcionais ou imunológicos (Arepally & Ortel, 2010).

Uso de metildopa e discrasias sanguíneas

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

esferocitose e hemólise que podem ser intensas (Pérez *et al.*, 2009).

Dados na literatura sobre o presente tema são inconsistentes. No entanto, para efeito de complementação dos dados já apresentados, é apresentada a seguir o Quadro 1 que ilustra de forma sumarizada alguns medicamentos que podem provocar reações adversas (RAMs), tais como agranulocitose e anemia aplástica.

Quadro 1. Tipos de discrasias induzidas por fármacos

<p>A) Drogas associadas à agranulocitose Amitriptilina, amoxicilina, bumetanida, carbenecilina, cefalexina, cefaloridina, cefalotina, cefapirina, clindamicina, clofibrato, clomifênio, clordiazepóxido, clorpromazina, clorpropamida, clortalidona, clozapina, colchicina, diazepam, dipirona, disopiramida, espironalactona, flufenazina, furosemida, gentamicina, gliseofulvina, hidralazina, hidroclorotiazida, ibuprofeno, imipramina, isoniazida, lincomicina, mebendazol, meclofenato, mefenamato, metaqualona, metimazol, metronidazol, mirtazapina, nifedipina, itrofurantoina, paracetamol, penicilina, pentazocina, primidona, propranolol, quinidina, quinina, ranitidina, rifampicina, sulfametiazol, sulfametoxazol, tetraciclina, ticarcilina, trimetoprim, valproato, vancomicina.</p>	
<p>B) Drogas associadas à agranulocitose e à anemia aplástica Acetazolamida, alopurinol, anfetamina, captopril, carbamazepina, carbimazol, cimetidina, cloranfenicol, cloroquina, dapsona, estreptomina, etosuximida, fenilbutazona, fenitoina, indometacina, lisinopril, meprobamato, metimazol, mianserina, naproxeno, <i>pesticidas</i>, pirimetamina, piroxicam, sais de ouro, salicilatos, <i>solventes orgânicos</i>, sulfadiazina, sulfanilamida, sulfasalazina, sulfatiazol, , ticlopidina, tioridazina, trimetoprim+sulfametoxazol.</p>	

Fonte: Vale, 2005.

Uso de quimioterápicos e discrasias sanguíneas

Drogas anti-câncer têm relativamente baixas taxas efetivas e altas frequências de reações adversas, por vezes levando à cessação de seu uso (Saito, 2011).

As alterações hematológicas estão entre os efeitos mais comumente observados na quimioterapia com 5-fluorouracil (5-FU) e ácido folínico (AF). A maioria das drogas quimioterápicas induz à depressão da medula óssea em diferentes graus, dependendo do agente e da dose utilizada. Devido a este efeito, os pacientes devem ser monitorados constantemente para se determinar a duração da mielodepressão e o tempo de recuperação (Roque & Forones, 2006; Ferdinandi & Ferreira, 2009).

No quadro 2, estão relacionados os fármacos antineoplásicos alquilantes que provocam leucopenia/neutropenia, trombocitopenia e anemia, segundo Ferdinandi & Ferreira (2009).

A neutropenia é a primeira alteração importante a ser observada com o uso de quimioterápicos, devido à curta meia vida dos neutrófilos que apresentam meia vida de 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).

Quadro 2. Complicações hematológicas relacionadas com os agentes alquilantes

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

(Fonte: Ferdinandi & Ferreira, 2009)

Uso de medicamentos alternativos (plantas medicinais e fitoterápicos), suplementos nutricionais, alimentos e bebidas, e discrasias sanguíneas

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

adverso destes são verdadeiramente raros (Royer *et al.*, 2010).

O uso de plantas medicinais é amplamente difundido e encontra-se em expansão pelo mundo. A toxicidade de medicamentos preparados com plantas pode parecer trivial, quando comparada com os tratamentos convencionais, entretanto é um problema sério de saúde pública. Plantas medicinais podem desencadear reações adversas pelos seus próprios constituintes, devido a interações com outros medicamentos ou alimentos, ou ainda relacionados a características do paciente (idade, sexo, condições fisiológicas, características genéticas, entre outros) (Balbino & Dias, 2010).

Há uma dificuldade de identificar eventos adversos a plantas medicinais, tanto pelo usuário como por profissionais de saúde, porque não se faz uma correlação direta de seu uso ao sintoma desenvolvido (Balbino & Dias, 2010).

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

Uso de medicamentos e interferências nos exames laboratoriais

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

Fármacos e xenobióticos podem afetar resultados de exames laboratoriais por interferir com seus sistemas analíticos, ou por influenciar seus constituintes endógenos. Estes efeitos de fármacos sobre os testes laboratoriais podem ser classificados como puramente analíticos, quando o fármaco e/ou seus metabólitos poderiam influenciar a análise de um componente em algum estágio do processo analítico; ou biológico, quando o fármaco e/ou seus metabólitos poderiam ser responsáveis pela modificação de um componente biológico, por meio de um mecanismo fisiológico, farmacológico ou toxicológico. Assim, tanto o médico, quanto o analista clínico devem estar cientes da potencial influência dos fármacos nos resultados de exames laboratoriais (Sobral & Pereira, 2012).

De acordo com relatos encontrados na literatura, o uso prolongado de plantas medicinais contendo compostos cumarínicos (camomila e guaco) pode interferir (falso aumento) na determinação do tempo de sangramento, tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada. O sangramento ocasionado, mesmo que reduzido,

pode interferir em exames, tais como exame de urina (hemoglobinúria ou hematúria) e pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) (falso positivo). O uso de tais plantas deve ser considerado ainda, como causa de interferência em hemogramas (pancitopenia) (Passos *et al.*, 2009).

Os anticoagulantes também provocam interferência relevante em exames hematológicos, visto que podem aumentar os efeitos anticoagulantes e, conseqüentemente, aumentam o tempo de protrombina e outros testes que avaliam o sistema hemostático (Ferreira *et al.*, 2009). Por outro lado, o uso de aspirina e agentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) afetam a função plaquetária provocando uma interferência significativa no resultado de testes de função plaquetária e tempo de sangramento (Ferreira *et al.*, 2009).

Discussão e conclusão

O uso indiscriminado de medicamentos propicia uma maior susceptibilidade dos pacientes a reações adversas, podendo aumentar o tempo de internação e o uso de outras classes de medicamentos para tratamento de tais reações. Sabe-se que fármacos comumente utilizados por boa parte da população brasileira como dipirona, por exemplo, podem causar importantes reações adversas, fato bastante preocupante devido ao seu uso indiscriminado. Outro fármaco que pode causar uma importante discrasia sanguínea é a heparina, amplamente empregada em ambiente hospitalar e responsável pela ocorrência de TIH. Cumpre ressaltar que discrasias sanguíneas também podem ser causadas por outros medicamentos conforme descrito anteriormente, como também podem ser causadas por metabólitos de algumas plantas medicinais, que são utilizadas constantemente como associações farmacológicas no tratamento de câncer e SIDA, dentre outras afecções, sem conhecimento médico.

Deve-se ressaltar também que várias classes de medicamentos, além da possibilidade de causarem discrasias sanguíneas, podem interferir em exames laboratoriais e, conseqüentemente, no diagnóstico clínico. As alterações hematológicas induzidas por medicamentos podem ser evitadas por meio de medidas como monitoração de medicamentos, consistindo em uma prática da Farmacovigilância que pode ser otimizada através da cooperação mútua de diferentes profissionais da área da saúde, visando sempre o bem estar dos pacientes.

A literatura abordando as RAMs é bastante vasta, mas com resultados esparsos provenientes de pequenos estudos, portanto, este importante tema carece de revisões sistemáticas que ajudem na melhor compreensão das RAMs. Na prática clínica, o conhecimento acerca dos medicamentos utilizados e as possíveis RAMs, como as hematológicas, é de suma importância para que sejam adotadas medidas de prevenção, para a detecção precoce das mesmas e/ou manejo dessas alterações para que se evitem complicações. Sabe-se que muitos aspectos são importantes no desencadeamento de RAMs, tais como características demográficas, *status* sócioeconômico, hábitos e estilo de vida, comorbidades, etc. À luz deste conhecimento e diante da escassez de estudos enfocando este tema em nosso país, seria altamente desejável que novas e amplas abordagens fossem delineadas visando

obter novos conhecimentos acerca desta importante questão, aspecto fundamental para a implantação de novas estratégias de controle das RAMs.

Deve-se ressaltar ainda que diante da inconsistência dos dados pertinentes às RAMs, urge o delineamento de projetos de pesquisa aliados a ações no campo da Farmacovigilância, como estratégia para o avanço do conhecimento sobre o uso de medicamento e seus potenciais efeitos deletérios. Em paralelo, deve-se ressaltar também a possibilidade de ocorrência de interferências em exames clínicos laboratoriais, o que poderá repercutir em interpretações errôneas com desdobramentos desfavoráveis aos respectivos pacientes.

Neste contexto e em conformidade com o objetivo proposto, deve-se admitir que este estudo apresenta suas limitações no que se refere às fontes pesquisadas e, certamente, não pretende de forma alguma, esgotar o tema. Todavia, pretende alertar os profissionais da área de saúde envolvidos quanto ao possível risco de RAMs e sua importância clínica no sucesso terapêutico dos pacientes.

Concluindo, os autores do presente tema abordado nesta revisão pretendem alertar os profissionais da saúde quanto ao risco do uso de medicamentos, inclusive os alternativos, bem como a interferência destes em exames laboratoriais. Neste contexto, espera-se que a presente leitura possa suscitar especial interesse na proposição de novos estudos, bem como favorecer o desenvolvimento do espírito crítico dos profissionais em situações específicas, evitando interpretações errôneas e, dessa forma, minimizando prejuízos aos pacientes.

REFERÊNCIAS

Andrès E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr. Opin. Hematol.* 15: 15-21, 2008.

Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu. Rev. Med.* 61: 77-90, 2010.

Balbino EE, Dias MF. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. *Revista Brasileira de Farmacognosia.* 20(6): 992-1000, 2010.

Biosintética. *Interferon alfa-2b*. Bula disponível em: <<http://www.bulas.med.br/bula/5265/interferon+alfa+2b.htm>>. Acesso em 22 nov. 2010.

Demler TL, Trigoboff E. Are clozapine blood dyscrasias associated with concomitant medications? *Innov. Clin. Neurosci.* 8(4):35-41, 2011.

Edwards, I. R.; Birielli, C. Harmonisation in pharmacovigilance. *Drug Safety*, v. 10 (2):93-102, 1994.

Ensina LF, Fernandes FR, Di Gesu G, Malaman MF, Chavarria ML, Bernd LAG. Reações de Hipersensibilidade a Medicamentos – Parte III. *Rev. Bras. Alerg. Imunopatol.* 32(5): 42-47, 2009.

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

Ferreira BC, Santos KL, Rudolph SC, Alcanfor JDX, Cunha LC. Estudo dos medicamentos utilizados pelos

pacientes atendidos em laboratórios de análises clínicas e suas interferências em testes laboratoriais: uma revisão da literatura. *Rev. Eletr. Farm.* 6(1): 33-43, 2009.

Flanagan RJ, Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp.* 23: 27-41, 2008.

Garanito MP, Rothschild C, Camlofski FGL, Cabral E. Valproato de sódio: efeitos colaterais em crianças. *Rev. paul. pediatr. [online].* 27(4): 456-460, 2009.

Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, Le V, Arellano FM, Hafkin B, Kuter DJ. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46(8): 2723-2726, 2002.

Ghirlinzoni C, Cruz FF, Costa E. Reações cutâneas a drogas em pacientes internados: relato de uma série de casos identificados pela farmacovigilância. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 35(1): 30-38, 2012.

Greer M. Antibiotic treatment can increase blood dyscrasia risk. *Blood Weekly.* 25 July 2002: 5. (Abstract).

Hamerschlak N, Maluf E, Cavalcanti AB, Avezum Jr. A, Eluf-Neto J, Falcão RP, Gyongyvér I, Lorand-Metze H, Goldenberg D, Santana CL, Rodrigues DOW, Passos LNM, Coelho EOM, Pintão MCT, Souza MH, Borbolla JR, Pasquini R. Incidence and risks factors for agranulocytosis in Latin American countries – the Latin study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 64(9): 921-929, 2008.

Handoko KB, Souverein PC, Van Staa TP, Meyboom RH, Leufkens HG, Egberts TC, Van Den Bemt PM. Risk of aplastic anemia in patients using antiepileptics drugs. *Epilepsia.* 47(7):1232-1236, 2006.

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. 2012. Belo Horizonte. 147p. Tese de Doutorado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.

Junqueira, DRG, Perini, E., Penholati, RRM. ; Carvalho, M G. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparin for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, 9, p. Art. No.: CD007, 2012.

Lee YH, Lee HB, Kim JY, Lim YJ, Shin SA, Han TH. Antibiotic-induced severe neutropenia with multidrug-dependent antineutrophil antibodies developed in a child with *Streptococcus pneumoniae* infection. *J. Korean Med. Sci.* 24: 975-978, 2009.

Li L, Han DK, Lu J. Interferon-alpha induced severe thrombocytopenia: a case report and review of the literature. *World J. Gastroenterol.* 16(11):1414-1417, 2010.

Lieber NSR, Ribeiro E. Reações adversas a medicamentos levando crianças a atendimento na emergência hospitalar. *Rev. Bras. Epidemiol.* 15(2): 265-274, 2012.

Longhi F, Laks D, Kalil NGN. Trombocitopenia induzida por heparina. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 23(2): 93-99,

- 2001.
- Lourenço DM. Defeitos da Hemostasia Primária. Defeitos da Hemostasia de Origem Vascular. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu, 2004. cap. 67, p. 759-762.
- Lourenço DM. Trombocitopenias. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu, 2004. cap. 68, p. 763-770.
- Lucchetti G, Granero AL, Almeida LGC, Battistella VM. Pancitopenia associada ao uso de dipirona: relato de caso. *Rev. Bras. Clin. Med.* 8: 72-76, 2010.
- Oliveira RAG. Hemograma: como fazer e interpretar. São Paulo: Editora Livraria Médica Paulista, 2007. 544 p.
- Passos AM, Alexandre RF, Sander R, Jacques A, Carloto MS, Simões CMO, Spada C. Potenciais interferências nos resultados de exames laboratoriais causadas pelo uso de plantas medicinais por pacientes HIV+ e/ou com AIDS. *Lat. Am. J. Pharm.* 8(1): 196-202, 2009.
- Pérez RP, Peláez RP, Basulto MP. Anemia hemolítica secundária a metildopa. *Arch. Med. Camagüey*, 13(6): 1-7, 2009.
- Pfizer. *Quemacetina cloranfenicol*. Bula disponível em <<http://www.neurolab.com.br/bulasdocs/BM%5B26044-1-0%5D.PDF>> e <www.google.com.br>. Acesso em 1 mar. 2010.
- Roque VMN, Forones NM. Avaliação da qualidade de vida e toxicidade em pacientes com câncer colorretal tratados com quimioterapia adjuvante baseada em fluoropirimidinas. *Arq. Gastroenterol.* 43(2): 94-101, 2006.
- Royer DJ, George JN, Terrell DR. Thrombocytopenia as an adverse effect of complementary and alternative medicines, herbal remedies, nutritional supplements, foods and beverages. *Eur. J. Haematol. Online.* 84(5): 421-429, 2010.
- Saito, Y. Pharmacogenomic research for avoiding adverse reactions by anti-cancer drugs. *Yakugaku Zasshi.* 131(2):239-246, 2011.
- Schering. *Betaferon*. Bula disponível em: <<http://www.bulas.med.br/?C=A&V=66506F737449443D35343330266163743D7072696E74>>. Acesso em 22 nov. 2010.
- Sobral APO, Pereira PF. O Estudo dos Interferentes da Fase Pré-Analítica em Relação ao Preparo de Pacientes nos Exames Clínicos Laboratoriais. *NewsLab.* 111: 118-126, 2012.
- Soriano A, Ortega M, García S, Peñarroja G, Bové A, Marcos M, Martínez JC, Martínez JÁ, Mensa J. Comparative study of the effects of pyridoxine, rifampin, and renal function on hematological adverse events induced by linezolid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51(7): 2559-2563, 2007.
- Soto AV, Lavados MM, Araya FD. Rash y anemia aplásica inducidos por fenitoína: caso clínico. *Rev. chil. neuro-psiquiatr. [online]*. 49(2): 171-176, 2011.
- Souza MHL, Elias DO. A CEC no terceiro milênio. *Perf. Line Bol.* 7(4): 1-6, 2009.
- Stübner S, Grohmann R, Engel R, Bandelow B, Ludwig WD, Wagner G, Müller-Oerlinghausen B, Möller HJ, Hippus H, Rütther E. Blood discrasias induced by psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry.* 37(1): S70-S78, 2004.
- Teich M, Longin E, Dempfle CE, König S. Factor XIII deficiency associated with valproate treatment. *Epilepsia.* 45(2): 187-189, 2004.
- Umbricht D, Kane JM. Medical complications of new antipsychotic drugs. *Schizophr. Bull.* 22(3): 475-483, 1996.
- Vale, N. Desmistificando o uso da dipirona. In: Cavalcanti, I.L.; Cantinho, F.A.F.; Assad, A. *Medicina perioperatória*. Rio de Janeiro: Editora da Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2006. [s.v.], p. 1107-1124.
- Wannmacher L. Paracetamol versus Dipirona: como mensurar o risco? *Uso racional de medicamentos: temas selecionados.* 2(5): 1-6, 2005.
- World Health Organization. Uppsala Monitoring Centre. *Glossary terms in pharmacovigilance.* [S.I] 2011. Disponível em: <who-umc.org/Graphics/24729.pdf>. Acesso em: 03 de set. 2012.
- Zhang KS, Modi GM, Hsu S. DRESS syndrome associated with raltegravir. *Dermatol. Online J.* 17(8):14, 2011.