

Alterações hematológicas induzidas por anti-inflamatórios não-esteroidais

Angelo Giuseppe Xavier Mioti¹

Geane Freitas Pires de Castro²

RESUMO: Os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES) estão entre os medicamentos mais prescritos em todo mundo, sendo utilizados principalmente no tratamento da dor, febre e inflamações associadas com doenças artríticas. Este artigo tem como objetivo elucidar as principais alterações hematológicas provocadas pelo uso dos principais anti-inflamatórios não-esteroidais, bem como os principais métodos laboratoriais empregados na detecção de discrasias sanguíneas. A metodologia empregada neste artigo foi a pesquisa de literatura composta por informações de origem científica na área de Farmacologia e Hematologia, coletadas de forma direta e indireta, baseadas em fontes secundárias como: referências bibliográficas, sites, artigos científicos, teses e periódicos em bancos de dados. Os resultados obtidos na pesquisa bibliográfica demonstram que as ações dos anti-inflamatórios no sistema hematopoiético incluem leucopenia, anemia hemolítica e aplástica, como no caso dos fenamatos e dipirona, a dipirona concomitantemente por gerar agranulocitose. Já o ibuprofeno pode provocar como efeito adverso a trombocitopenia. O conhecimento das alterações hematológicas provocadas pelo uso de anti-inflamatórios é de grande importância para os farmacêuticos, outros profissionais de saúde e para população em geral, auxiliando o profissional farmacêutico na execução da atenção farmacêutica, diagnosticando possíveis reações adversas a medicamentos.

Palavras-chave: Hematologia. Medicamentos. Discrasias.

Introdução

Os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES) estão entre os medicamentos mais prescritos em todo mundo, sendo utilizados principalmente no tratamento da dor, febre e inflamações associadas com doenças artríticas. Em sua maioria, devido ao mecanismo de ação farmacológico, manifestam também atividades analgésicas, antipiréticas e

¹ Bacharel em Farmácia do Centro Universitário Fundação São José (UNIFSJ), de Itaperuna/RJ. E-mail: angelofarmaciasfj@gmail.com

² Mestranda em Ciências das Religiões. Especialista em Gestão Escolar. Bacharel em Farmácia. Coordenadora e Professora do Curso de Farmácia do Centro Universitário Fundação São José (UNIFSJ), em Itaperuna/RJ. E-mail: geane@fsj.edu.br

antitrombótica (BATLOUNI, 2010, p.556; KOROLKOVAS, 2014, p.21.1; BRENOL *et al.*, 2000).

O uso dos AINES para o tratamento da dor e febre vem sendo difundido desde os primórdios da origem humana. Em 1827, o farmacêutico Francês Henri Leroux, isolou a salicina da casca do salgueiro (*Salix Alba vulgaris*). Em 1838, o químico Italiano Raffael e Piria, isolou o ácido salicílico da salicina. A partir do óleo de gaultéria, em 1844, foi isolado o ácido salicílico pelo químico Frances Cahours. Em 1860, Kolbe e Leutemann, obtiveram o ácido acetilsalicílico (AAS) através de síntese. Por fim, em 1899, o AAS foi inserido na prática clínica (CARVALHO, 2010, p. 439). Pelo fato destes medicamentos apresentarem efeitos tóxicos, principalmente gastrointestinais, em 1950, foi desenvolvido o primeiro anti-inflamatório não-salicilato, a fenilbutazona. Entretanto, foram observados efeitos adversos distintos, como agranulocitose, levando ao continuo abandono, o qual é raramente utilizado.

A partir de 1960, foram desenvolvidos outros derivados acídicos ou não, com ações analgésicas e anti-inflamatórias cada vez mais eficazes e menos efeitos indesejáveis (SILVA, 2014). Contudo, o mecanismo de ação do AAS foi esclarecido em 1971, quando John Vane, premiado com o Nobel pela sua descoberta, sugeriu que os anti-inflamatórios similares à aspirina extinguíssem o processo inflamatório pela inibição da ciclooxigenase (COX), evitando assim a síntese de prostaglandinas (PG), principais mediadores pró-inflamatórios (CARVALHO *et al.*, 2004, p.448).

As prostaglandinas estão bioquimicamente relacionadas com os sinais da inflamação, como dor, calor, rubor e edema local.

Os principais efeitos terapêuticos dos AINEs resultam de sua capacidade de inibir a produção de PG. A primeira enzima na via sintética das PG é a ciclooxigenase (COX), que converte o ácido araquidônico nos intermediários instáveis PGG₂ e PGH₂, além de promover a produção de tromboxano A₂ (TXA₂) e de uma variedade de PG. Entretanto, existem duas formas de ciclooxigenase, a COX1, principal isoforma constitutiva, e a COX 2, induzida por citocinas e mediadores inflamatórios que acompanham a inflamação (GOODMAN e GILMAN, 2010, p. 603).

As ações farmacológicas dos AINES, são decorrentes da inibição da síntese de PG pela cessação das atividades das enzimas ciclooxigenase 1 (COX1) e ciclooxigenase 2 (COX2) (SILVA, 2014). Isso leva à redução da síntese de PG, com efeitos desejados e indesejados (CLARK *et al.*, 2013).

Os AINES são drogas seguras quando usadas sob prescrição médica. O grande problema é a automedicação, sendo uma das classes de medicamentos mais automedicadas, existindo inúmeros efeitos colaterais e interações com outros medicamentos que devem ser analisados antes do uso (INTERATIVAS, 2014).

Este artigo tem como objetivo elucidar as principais alterações hematológicas provocadas pelo uso dos principais anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES), bem como os principais métodos laboratoriais empregados na detecção de discrasias sanguíneas, por meio de pesquisa de literatura composta por informações de origem científica na área de Farmacologia e Hematologia, coletadas de forma direta e indireta, baseadas em fontes secundárias como: livros, sites, artigos científicos, teses e revistas em bancos de dados.

2. Principais anti-inflamatórios não-esteroidais

2.1. Dipirona

A dipirona, também conhecida como metamizol, é um dos medicamentos mais consumidos no Brasil. Além de seu efeito antipirético, possui efeitos analgésico, anti-inflamatório e antiespasmódico, sendo indicada para patologias como cefaleias, neuralgias e dores reumáticas, cólica renal, dores pós-operatórias e de outras origens (KNAPPMANN e MELO, 2010, p. 3468; HAMERSCHLAK, 2005, p.134).

A dipirona é totalmente hidrolisada, durante sua administração oral, em sua porção ativa, 4-N-metilaminoantipirina (principal metabólito). A biodisponibilidade deste metabólito é de aproximadamente 90%, contribuindo para seus efeitos clínicos, bem como o 4-aminoantipirina. A dipirona possui meia-vida plasmática de 14 minutos e seus metabólitos são totalmente eliminados pelos rins (PEREIRA, 2014, p. 47).

Em relação a atividade analgésica da dipirona, ainda não há estudos elucidando completamente o seu mecanismo de ação. Entretanto, alguns pesquisadores atribuem seus efeitos a uma diminuição direta da atividade dos nociceptores, além de diminuir a

sensibilidade gerada pelas prostaglandinas. Esta diminuição da atividade do nociceptor está relacionada com a capacidade da dipirona em reduzir a entrada de cálcio neuronal, diminuindo assim os níveis de AMP cíclico citoplasmático nas terminações nervosas sensitivas (QUEIROZ *et al.*, 2013, p. 79).

O efeito adverso da dipirona sobre a supressão da formação de leucócitos, em especial os granulócitos, foi descrito em 1934, por Madison e Squier. A agranulocitose é uma doença rara, no entanto grave, com mortalidade de 9 a 10%(HAMERSCHLAK, 2005, p. 134; MADISON e SQUIER, 1934, p.755).

As neutropenias³ causadas por drogas constituem um efeito adverso de incidência relativamente alta, devido à sensibilidade à própria droga ou a um dos seus metabólitos e pelo seu uso excessivo ou prolongado (LORENZI, 2006, p. 228; LEITE e COUTINHO, 1998, p. 993).

O uso da dipirona vem sendo muito debatido, sendo até mesmo proibido em alguns países como nos Estados Unidos, pelo seu suposto efeito depressor da medula óssea causando agranulocitose e anemia aplástica (DANIELI e LEAL, 2003, p. 17).

2.2. Ácido Acetilsalicílico(AAS)

O ácido acetilsalicílico é mais conhecido como AAS ou Aspirina®. É utilizado para tratar a dor branda a moderada, a febre e a inflamação (em altas concentrações). Pode também ser empregado para reduzir o risco de ataque cardíaco ou diminuir significativamente a coagulação do sangue (ACOSTA, 2011).

O AAS é o medicamento mais utilizado da classe dos salicilatos. Sua ação primária é a inativação da ciclooxigenase por acetilação irreversível da prostaglandina sintase (KOROLKOVAS, 2014, p.132).

A adesão plaquetária é diminuída pela inibição da produção de prociclinas que são necessárias para a ativação plaquetária. O processo de acetilação enzimática irreversível da COX-1, promovida pelo ácido acetilsalicílico, inibe a agregação plaquetária. Este efeito persiste em torno de 10 a 12 dias, até que plaquetas acetiladas sejam substituídas por novas plaquetas que não foram expostas ao AAS. Esta propriedade possibilitou que

³ Pequena quantidade de neutrófilos no sangue.

baixas doses diárias deste medicamento fossem utilizadas para diminuir a agregação plaquetária e embolia em pacientes predispostos a eventos isquêmicos. Entretanto, aumenta o risco de sangramento de úlceras pépticas ou de outras causas.

A inibição da ciclooxigenase pelos outros AINES se dá de forma reversível. Ou seja, seus efeitos sobre as plaquetas são transitórios e somente duram enquanto a droga estiver presente (BRENOL *et al.*, 2000).

O AAS pode ter efeitos adversos que não são encontrados com outros salicilatos, como: leucopenia, tempo de sangramento prolongado e trombocitopenia. Deste modo, o uso de aspirina e agentes anti-inflamatórios não esteroidais afetam a função plaquetária provocando uma interferência significativa no resultado de testes de função plaquetária e tempo de sangramento (ACOSTA, 2011; FERREIRA *et al.*, 2013, p. 99).

2.3. Ibuprofeno

O ibuprofeno é derivado do ácido fenilpropionico (KOROLKOVAS, 2014, p.138). Este fármaco é utilizado para combater a dor, a inflamação ou a febre e, nos casos de reumatismo e em lesões dos tecidos moles, para controlar a dor e a inflamação. É empregado também para controlar a dor em múltiplas situações como a dismenorreia (dores menstruais), traumatismos com entorses, luxações e fraturas, em dores de dentes, em dor associada a qualquer processo inflamatório e em situações de febre de diversas etiologias (MARQUES, 2009). Seus efeitos adversos mais comuns são no trato gastrointestinal, vôo de dispepsia até sangramentos, no sistema nervoso central podem causar cefaleia, tontura e zumbidos.

O Ibuprofeno tem ainda propriedades anticoagulantes, diminuindo a formação de coágulos sanguíneos. Juntamente com o AAS e o paracetamol, o ibuprofeno faz parte da lista de fármacos essenciais da Organização Mundial de Saúde (OMS), pois são medicamentos que satisfazem às necessidades de atenção à saúde da maioria da população em quantidades adequadas e em formas farmacêuticas apropriadas (SCHALLEMBERGER e PLETSCHE, 2014).

2.4. Fenamatos

Os fenamatos consistem nos ácidos mefenâmico, meclofenâmico e flufenâmico. O ácido mefenâmico e o meclofenamato não apresentam vantagens sobre os outros AINEs, como anti-inflamatórios. Seus efeitos adversos, como diarreia, podem ser graves e eles estão associados à inflamação do intestino podendo ocorrer casos de anemia hemolítica, agranulocitose, púrpura trombocitopênica e anemia megaloblástica. (CLARK *et al.*, 2013, p. 535; SILVA, 2010, p. 452). Estes medicamentos devem ser empregados como analgésicos para dores de pequena e moderada intensidade, e o tratamento não deve exceder uma semana, devido a maior probabilidade de ocorrer efeitos adversos (SILVA, 2010, p. 452).

Aproximadamente 25% dos usuários desenvolvem efeitos colaterais gastrointestinais (GI) em doses terapêuticas, e mais ou menos 5% dos pacientes desenvolvem uma elevação reversível das transaminases hepáticas. Portanto, são contraindicados aos pacientes com histórico de doença GI, devendo-se interromper imediatamente o tratamento com esses anti-inflamatórios, com o surgimento de diarreia e exantema, sendo necessário manter vigilância sobre os sinais e sintomas de anemia hemolítica (BRUNTON *et al.*, 2014, p. 449).

3. Efeitos adversos sanguíneos dos AINES x Resultados laboratoriais

As reações adversas a medicamentos (RAMs) são atualmente reconhecidas como um importante problema de saúde pública nas diversas populações sendo responsáveis inclusive por significativo índice de internações hospitalares e mortalidade (FERREIRA *et al.*, 2013, p. 94).

A supressão da medula óssea é provavelmente o mecanismo mais frequente para discrasias sanguíneas induzidas por drogas (FERREIRA *et al.*, 2013, p. 95).

Embora os anti-inflamatórios não hormonais sejam geralmente bem tolerados, eles estão associados com um grande espectro de potenciais efeitos tóxicos.

Os principais efeitos tóxicos dos AINES ocorrem no TG, sistema nervoso central, sistema hematopoiético, rim, pele e fígado. É importante salientar que, geralmente, os efeitos adversos tendem a ser dose-dependente. Pode-se, ainda, ocorrer anemia devido às perdas sanguíneas pelo trato gastrointestinal relacionadas, provavelmente, às úlceras silentes (BRENOL *et al.*, 2000).

Fonseca (2002, p.532) faz o seguinte esclarecimento:

Alterações na hemostasia são alguns dos efeitos colaterais produzidos pelo uso indiscriminado dos AINEs, os quais induzem a um desequilíbrio na liberação de prostaglandinas e tromboxanos, que se reflete na adesividade e agregação plaquetária.

Os AINEs podem prolongar o tempo de sangramento em aproximadamente 30-50%, isto ocorre mediante sua ação antiagregante plaquetária, assim como faz o ácidoacetilsalicílico, portanto promove a inibição reversível da COX -1, resultando no aumento do tempo de sangramento, observado apenas na vigência de níveis plasmáticos e teciduais terapêuticos, necessitando de maior cuidado durante a realização de procedimentos cirúrgicos, especialmente de grande porte, devido ao risco de maior perda sanguínea transoperatória (FUCHS e WANNMACHER, 2010, p. 416).

As ações dos AINES no sistema hematopoiético incluem leucopenia, anemia hemolítica e aplástica, como no caso dos fenamatos e dipirona, a dipirona concomitantemente por gerar agranulocitose. Já o ibuprofeno pode provocar como efeito adverso a trombocitopenia (TEIXEIRA, 2001, p.194).

A anemia aplástica (AA) e a agranulocitose são doenças raras, entretanto frequentemente letais. Muitas vezes são causadas por medicações e outras exposições ambientais (HAMERSCHLAK *et al.*, 2005, p. 101).

A anemia aplástica são doenças caracterizadas por pancitopenia em sangue periférico, decorrentes da substituição da medula hematopoiética por tecido gorduroso, sem fibrose ou infiltração por células leucêmicas. Clinicamente são caracterizadas pela tríade: anemia grave, maior susceptibilidade a infecções e/ou sangramentos, consequentes a menor produção de eritrócitos, neutrófilos e plaquetas (OLIVEIRA, 2007, p.260).

A agranulocitose é um termo comumente utilizado para caracterizar contagem abaixo de 500 neutrófilos/mm³ de sangue. Em tais casos, o risco de infecção é eminente. Além disso, quando essa diminuição for rápida acompanhada da diminuição das contagens absolutas de monócitos e linfócitos, o risco a infecções é aumentado (OLIVEIRA, 2007, p.323).

A agranulocitose é manifestada por febre, calafrios, dor de cabeça, ulcerações na garganta, no trato gastrointestinal e outras mucosas, já a anemia aplástica apresenta

sintomas como fadiga, hematomas em excesso, hemorragias e infecções (DANIELI e LEAL, 2003, p. 17).

A síndrome pode regredir com a interrupção da exposição , porém, a mortalidade significativa é atribuída à neutropenia nos pacientes de mais idade e , com frequência, previamente debilitados (LONGO, 2015, p. 108).

Os termos leucopenia (diminuição do número de leucócitos) e granulocitopenia (diminuição do número de neutrófilos, basófilos e eosinófilos) são frequentemente utilizados como sinônimos de neutropenia (LEITE e COUTINHO, 1998, p. 989).

A trombocitopenia é definida pela contagem de plaquetas circulantes no sangue abaixo de 100.000-150.000/mm³ podendo se manifestar com sangramentos espontâneos variando desde simples equimoses ou petéquias, à hemorragias graves. A trombocitopenia induzida por fármaco pode ser causada por intoxicação direta da medula óssea, ou, mais comumente, por destruição plaquetária, quer por reação imunomediada ou não (SECO-MELANTUCHE *et al.*, 2013, p.28).

O tempo do curso das reações imunomediadas varia de acordo com tipo de reação, podendo-se desenvolver plaquetopenia após a primeira dose da medicação, após exposição prolongada, ou após a reexposição a essa medicação.

A trombocitopenia induzida por drogas é habitualmente revertida após a suspensão do medicamento; os níveis plaquetários começam a sofrer ascensão em torno de 24 horas após a descontinuação da medicação e acaba por se resolver em uma semana (SOUZA *et al.*, 2007, p. 47).

A Anemia Hemolítica Induzida por Medicamentos (AHIM) decorre da interação de certas drogas com a membrana dos glóbulos vermelhos, fazendo com que esta célula torne-se antigênica (o organismo identifica a célula como não pertencente ao corpo) (COTIAS, 2010).

A incidência da AHIM é de cerca de 0,61 ou 1,3:1.000.000/ano no ocidente, sendo ainda mais rara que a trombocitopenia autoimune. Apesar dos eventos de AHIM serem extremamente raros, quando presentes são de grande gravidade, levando frequentemente o paciente a óbito. As reações a medicamentos que causam anemia hemolítica tendem à ser citotóxica, por ligação inespecífica do medicamento a membrana do eritrócito, plaqueta e neutrófilo (COTIAS, 2010).

Drogas podem causar anemia hemolítica imunológica por três diferentes mecanismos: anticorpo dirigido contra um complexo droga-membrana do eritrócito ; deposição de complemento via complexo droga-proteína antígeno-anticorpo na superfície do eritrócito e anemia hemolítica autoimune verdadeira , na qual o papel da droga não é claro. Em todos os casos , a anemia hemolítica desaparece gradativamente quando a droga é suspensa. (HOFFBRAND *et al.*, 2011, p. 78).

A explicação da AHIM é dada por diversificados processos: segundo a droga, a dose ou a interação molecular e celular que ocorre no indivíduo que apresenta anemia hemolítica (COTIAS, 2010).

Segundo Lorenzi (2006, p. 236), “muitos pacientes com enfermidades crônicas ou em tratamento com drogas diversas (anti-inflamatórios, antibióticos etc.) podem ter anemia com componente hemolítico.”

4. Métodos diagnósticos

O hemograma expressa as condições do sangue periférico num certo momento da vida de um indivíduo . Nele aparecem registrados os valores quantitativos das diferentes células do sangue (eritrócitos, leucócitos e plaquetas). Fazem parte também algumas anotações relativas aos desvios qualitativos das várias células , que também podem orientar no diagnóstico de várias patologias (LORENZI e FERREIRA, 2006, p. 140). Assim, avaliam-se a presença de anemia, o número de leucócitos e a presença de células anômalas na circulação (leucemias). O grau da anemia mostra a duração e a intensidade das perdas sanguíneas (LORENZI, 2006, p. 500).

O exame da medula óssea, por aspiração ou biopsia, é usualmente indicado a partir de alterações do hemograma que exijam esclarecimento e/ou de situações clínicas que costumem acompanhar-se de comprometimento medular (FAILACE, 2003, p. 284).

O coagulograma é o exame de triagem para investigação de anormalidades da hemostasia incluindo testes como: tempo de coagulação (TC), tempo de sangramento (TS), prova do laço (PL), retração do coágulo (RC), tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial (TTP) e avaliação plaquetária (CRUZ *et al.*, 2011).

Os testes de coagulação podem estar alterados devido à plaquetopenia (tempo de sangramento, retração do coágulo) (LORENZI e FERREIRA, 2006, p. 218).

A agranulocitose é uma doença grave e muitas vezes é secundária a utilização de fármacos. O seu diagnóstico é efetuado pelo exame de sangue periférico, no qual os valores estão baixos para a contagem de neutrófilos e, na maioria das vezes, as outras séries são, em geral conservadas. O mielograma revela hipoplasia granulocítica, como diminuição dos mielócitos, metamielócitos, bastonetes e neutrófilos, porém, na maioria das vezes, com preservação do número de mieloblastos e promielócitos (SANTOS, 2012, p. 314).

Na agranulocitose, os sintomas rapidamente se manifestam, como febre, amigdalite, faringite, sepse, estomatite e pneumonia, podendo haver adenopatia regional (SANTOS, 2012, p. 314).

Segundo (Hoffbrand *et al.*, 2011, p. 249) “a anemia aplástica (hipoplástica) é definida como pancitopenia resultante de aplasia da medula óssea”.

Os principais métodos diagnósticos empregados para detecção de alterações hematológicas da anemia aplástica são: hemograma e contagem de reticulócitos, mielograma, biopsia de medula óssea, dosagem de ferro sérico, índice de saturação da transferrina e ferritina, e dosagem de vitamina B12 e folato.

No hemograma observa-se graus variáveis de pancitopenia e diminuição do número de reticulócitos, já o mielograma apresenta hipocelularidade global com substituição do tecido normal por gordura, sendo confirmado também pela biopsia de medula óssea.

As dosagens de ferro sérico podem estar aumentadas juntamente com os valores de ferritina e transferrina, pela diminuição do clearance urinário, ao contrário do que acontece com os valores de vitamina B12 e folato, sendo estes, diminuídos diferenciando assim da anemia megaloblástica que também podem cursar com pancitopenia periférica (SEBER e MALUF, 2008, p.4; LORENZI e FERREIRA, 2006, p.218).

A anemia hemolítica autoimune (AHAI), é uma doença autoimune em que auto anticorpos se ligam a antígenos eritrocitários específicos causando hemólise, via sistema complemento e Sistema Mononuclear Fagocitário (SMF).

A Contagem de Reticulócitos (CR) é um dos principais parâmetros analisados. Níveis acima de 5% apresentam forte evidência de anemia hemolítica, no entanto, 25% dos pacientes apresentam uma CR normal (BOLDWIN, 2012).

O teste de Coombs direto é o método comumente utilizado no diagnóstico da Anemia Hemolítica Autoimune (AHAI), porém, apresenta sensibilidade limitada,

apresentando positividade apenas quando o número de moléculas de IgG por glóbulo vermelho (IgG/GV) é superior a 200. Assim, a detecção do auto anticorpo pode necessitar de técnicas mais sensíveis, como o teste de consumo de anticorpos que fixam complemento, teste de formação de rosetas, teste por radioimunoensaio, teste imunoenzimático (ELAT) e citometria de fluxo (BRAGA *et al.*, 1998, p. 16; SANTOS, 2012, p. 279).

O uso da citometria de fluxo (CF) vem crescendo devido a sua precisão, reprodutibilidade e compatibilidade com outros ensaios, sendo a técnica mais sensível para detecção de auto anticorpos, com sensibilidade de 30-40 moléculas por eritrócito consistindo, portanto, em uma alternativa a ser praticada no diagnóstico da AHAI, sobretudo em pacientes que apresentam teste de Coombs negativo. (BOLDRIN, 2012).

Considerações Finais

O conhecimento das alterações hematológicas provocadas pelo uso de AINES é de grande importância para os farmacêuticos, outros profissionais de saúde e para população em geral, auxiliando o profissional farmacêutico na execução da atenção farmacêutica, diagnosticando possíveis RAM. Em relação a população em geral, o conhecimento das possíveis alterações sanguíneas mediada pelos AINES, será de grande valia para caso ocorra algum dos efeitos, procurar ajuda médica e/ou farmacêutica.

O hemograma é o principal método laboratorial utilizado para investigação de possíveis discrasias sanguíneas, sendo um exame simples e de baixo custo, podendo ser realizado na grande maioria dos estabelecimentos de saúde e laboratórios clínicos. Isto permite a realização em maior grau da farmacovigilância destes medicamentos.

É de grande necessidade a expansão de estudos relacionados a este tema, entre profissionais responsáveis, para que sejam aplicados clinicamente na promoção de saúde e bem estar no paciente, além da prevenção de outras doenças que podem ser induzidas por medicamentos AINES.

Atualmente, há poucos estudos nessa área, no entanto, estudos precedentes podem direcionar estudos experimentais futuros, indispensáveis para evolução científica.

Referências bibliográficas

- ACOSTA, R.W. **Fundamentos de Farmacologia para Técnico em Farmácia**. Guanabara Koogan, 2011.
- BATLOUNI, M. **Anti-inflamatórios Não Esteroides: Efeitos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais**. Arq. Bras. Cardiol. [online]. 2010, vol.94, n.4, pp. 556-563.
- BENITO-GARCIA, ELIZABETH. **Papel dos Anti-inflamatórios não-steróides (AINE) no tratamento da dor—uma revisão**. Dor em Reumatologia, 2007.
- BRAGA, G. W.; BORDIN, J. O.; MOREIRA JR., G.; KURODA, A. **Diagnóstico laboratorial da anemia hemolítica auto-imune: características do teste manual direto do Polybrene**. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 44, n. 1, p. 16-20, 1998.
- BRENOL, J.C.T.; XAVIER, R. M.; MARASCA, J. **Antiinflamatórios não hormonais (AINHs) convencionais**. Revista Brasileira de Medicina, Ed. Especial, V. 57 P. 1-12, 2000.
- BRUNTON, L. *et al.* **Goodman & Gilman: Manual de Farmacologia e Terapêutica: O Manual Portátil do Melhor Livro-Texto de Farmacologia do Mundo**. AMGH, 2014.
- BOLDRIN, N. F.; DA SILVA, J. O. **Qualidade Analítica dos Testes Laboratoriais Atualmente Propostos para O Diagnóstico e Acompanhamento de Anemia Hemolítica Auto-imune**. 10º Mostra Acadêmica UNIMEP – Tema: Qualificação e Expansão da Educação Superior no Contexto do Plano Nacional de Educação. 10º Congresso de Pós-Graduação. 2012.
- CARVALHO, W. A. **Antiinflamatórios Não Esteroides, Analgésicos, Antipiréticos e Drogas Utilizadas na Tratamento da Gota**. In: SILVA, Penildo. *Farmacologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. Cap. 45, p. 439-466.
- CARVALHO, W. A. *et al.* **Analgésicos inibidores específicos da ciclooxygenase-2: avanços terapêuticos**. Rev. Bras. Anesthesiol. [online]. 2004, vol.54, n.3, pp. 448-464. ISSN 1806-907X.
- CLARK, A.; FINKEL, R.; REY, J. A.; WHALEN, K. **Farmacologia ilustrada**. 5th Edition. ArtMed, 2013.
- COTIAS, P. M. T. **Anemias Hemolíticas Induzidas por Medicamentos – AHIM e suas implicações na Hemoterapia Clínica**. Imunohematologista da Agência Transfusional do IPEC/FIOCRUZ. 2010. Disponível em: <http://www.controllab.com.br/pdf/controllab_tc_ih_ahim_anemia_201002.pdf> Acesso em: 29 de mai. de 2015.
- CRUZ, G. W.; BARBOSA, C. R.; YAMAGUCHI, M. U. **Interpretação e Aplicação do Coagulograma na Clínica Médica**. 2011.

DANIELI, P.; LEAL, M. B. **Avaliação da segurança da dipirona: uma revisão**. RevBrasFarm, v. 84, n. 1, p. 17-20, 2003.

FERREIRA, A. L.; ROCHA, C. P.; VIEIRA, L. M.; DUSSE, L. M. S.; JUNQUEIRA, D. R. G.; CARVALHO, M. G. **Alterações hematológicas induzidas por medicamentos convencionais e alternativos**. Rev. Bras. Farm, v. 94, n. 2, p. 94-101, 2013.

FONSECA, C. S.; VILORIA, M. I. V.; REPETTI, L. **Alterações fetais induzidas pelo uso de antiinflamatórios durante a gestação**. Ciência Rural, v. 32, n. 3, p. 529-534, 2002.

FAILACE, R. **Hemograma: manual de interpretação**. Ed.4 Porto Alegre: Artmed, 2003.

FUCHS, D.; WANNMACHER, F.L. **Farmacologia Clínica**, 4ª edição. Guanabara Koogan, 2010.

GOODMAN e GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Laurence L. Brunton, John S. Lazo – Keith L. Parker. Porto Alegre. 11ª ed. EditoraMcgraw-Hill – Artmed.2010.

HAMERSCHLAK, N.; AB, C. **Agranulocitose e dipirona**.Einstein, v. 3, n. 2, p. 134-135, 2005.

HAMERSCHLAK, N.; MALUF, E.; PASQUINI, R.; *et al.* **Incidence of aplastic anemia and agranulocytosis in LatinAmerica: the latinstudy**. Sao Paulo Med. J. [online]. 2005, vol.123, n.3, pp. 101-104.

HOFFBRAND, V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em hematologia**, 5.ed. ArtMed, 2011.

INTERATIVAS, F. R. S. **Anti-Inflamatorios/Ação e efeitos colaterais**. 2014. Disponível em: <<http://www.minutoenfermagem.com.br/postagens/2014/12/06/anti-inflamatorios-acao-e-efeitos-colaterais>>. Acesso em: 13 de mai. de 2015.

KNAPPMANN, A. L.; MELO, E.B.**Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de Cascavel (PR, Brasil)**. Ciênc. saúde coletiva, Rio de Janeiro, v. 15, supl. 3, p. 3467-3476, nov. 2010.

KOROLKOVAS, A.**Dicionário Terapêutico Guanabara**. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, Edição 2013/2014.

LEITE, F.; COUTINHO, J. **Neutropenia**. Acta medica portuguesa, v. 11, n. 11, p. 989-96, 1998.

LONGO, D. L. **Hematologia e Oncologia de Harrison**, 2nd Edition. AMGH, 2015.

LORENZI, T. F. **Manual de Hematologia - Propedêutica e Clínica**, 4ª edição. Guanabara Koogan, 2006.

MARQUES, L. **Ibuprofeno: Um fármaco com Sucesso**. 2009. Disponível em: <http://www.videos.uevora.pt/quimica_para_todos/qpt_ibuprofeno.pdf> Acesso em: 02 de mai. de 2015.

Madison, F. W.; Squier, T. L. **The etiology of primary granulocytopenia (agranulocytic angina)**. *Jama*, 1934; 102:755-9.

OLIVEIRA, R.A.G. **Hemograma como fazer e interpretar**. São Paulo: LMP. p.260-261, 2007.

PEREIRA, P. C. G. **Alterações morfológicas promovidas pelo uso de anti-inflamatórios não-esteroidais**. 2014.

QUEIROZ, T. P.; SANTOS, T. P.; ESTEVES, P. L. *et al.* **Dipirona versus paracetamol no controle da dor pós-operatória**. *Rev Odontol UNESP*, v. 42, n. 2, p. 78-82, 2013.

SEBER, A.; MALUF, E. M. C. P. **Anemia Aplástica Grave: Tratamento**. Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. p.1-13, 2008.

SECO-MELANTUCHE, R.; SÁNCHEZ, O. D.; ARROYO, L. A. **Incidência de trombocitopenia inducida por fármacos em pacientes hospitalizados**. *Farm Hosp*. [online]. 2013, vol.37, n.1, pp. 27-34.

SCHALLEMBERGER, J. B.; PLETSCHE, M. U. **Riscos do Uso Indiscriminado de Anti-inflamatórios Não-Esteroidais (AINEs)**. *Salão do Conhecimento*, v. 2, n. 01, 2014.

SANTOS, P. C. J. L. **Hematologia - Métodos e Interpretação: Série Análises Clínicas e Toxicológicas**. Roca, 2012.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8ª edição. Guanabara Koogan, 2010.

SILVA, J. M.; MENDONÇA, P. P.; PARTATA, A. K. **Anti-inflamatórios Não-esteroidais e Suas Propriedades Gerais**. *Revista Científica do ITPAC, Araguaína*, v.7, n.4, Pub.5, Outubro 2014.

SOUZA, J. E.; UCHIDA, M.; OKUMURA, A. C. **Trombocitopenia induzida por ciprofloxacino**. *Perspectivas Médicas*, v. 18, n. 2, p. 47-50, jul./dez. 2007.

TEIXEIRA, M. J. ; BIELA, L.; TEIXEIRA, W. G. J., Andrade, D. C. A. **Tratamento farmacológico da dor musculoesquelética**. *Revista de Medicina*, v. 80, n. spe1, p. 179-244, 2001.

VILARDAGA, V. **Mercado já cobiça espólio da Novalgina**. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/noticias/2001/220501.htm>> Acesso em 15 de mai. de 2015.