

Anemias Induzidas por Fármacos

Keila Siqueira Vila de Oliveira

RESUMO

A anemia pode fazer parte da história natural de várias patologias, porém também pode ser um efeito secundário à medicamentos. As anemias induzidas por fármacos podem estar relacionadas à morbidade e mortalidade significativas, sendo que, o risco dos doentes aumenta com o passar dos anos. Além disso, as alterações relevantes em exames laboratoriais, resultam em interferências no diagnóstico clínico, estando associadas também ao uso de medicamentos. Portanto, o conhecimento direcionado às suas aplicações e às possíveis reações adversas aos medicamentos, bem como as hematológicas, é de suma importância para que sejam adotadas medidas de detecção precoce e o seu manejo para que se evitem maiores complicações.

Palavras-chaves: anemia, fármacos, indução medicamentosa.

INTRODUÇÃO

Desde as antigas civilizações aos tempos atuais, a humanidade utiliza substâncias para prevenir, aliviar ou curar patologias. Dessa forma, os profissionais da saúde encontram-se diante de elevado número de opções disponíveis, quer pela contínua descoberta de novos princípios ativos, quer por recentes indicações de fármacos já conhecidos. No entanto, ao lado da reconhecida eficácia desses agentes, surgem relatos de efeitos adversos por eles induzidos obrigando, muitas vezes, a retirada destes fármacos do mercado.

Merecendo um enfoque particular, encontram-se as reações adversas provocadas por fármacos relacionadas às alterações das células sanguíneas. Este tipo de reação adversa é de suma importância, pois poderá alterar ou inibir funções vitais do organismo, como transporte de oxigênio, defesa ou integridade vascular.

O surgimento dessas alterações hematológicas está, geralmente, relacionado com a dose ou uma hipersensibilidade imunológica do indivíduo a um determinado medicamento.

A identificação de um quadro de anemia originado por fármacos é difícil, pois os sintomas apresentados são inespecíficos e variados (similares aos de origem carencial, por exemplo) e, às vezes, podem levar um certo tempo para se manifestar. Tais reações

podem aparecer em pacientes que fazem tratamento com medicamentos de uso contínuo (meses), de curto prazo (dias) e até mesmo em dose unitária.

Neste trabalho serão apresentados fármacos cujo uso pode provocar anemias, sendo demonstrado alguns mecanismos envolvidos, bem como alterações laboratoriais e características individuais que possam levar a uma maior susceptibilidade a essas drogas.

METODOLOGIA

Foram realizados levantamentos bibliográficos através de livros e artigos, adotando como critério inicial a consulta aos indexadores: PubMed, LILACS (Literatura Latinoamericana em Ciências da Saúde), MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), SCIELO (Scientific Electronic Library Online), dissertações e monografias publicadas. Após realização da pesquisa na base de dados online, foi realizada uma seleção dos assuntos científicos que se adequavam ao tema em estudo, considerando a credibilidade, pertinência e confiabilidade dos mesmos.

RESULTADOS

Todo fármaco pode causar riscos à saúde e, por isso, deve-se sempre compará-los com os benefícios esperados. Não existe uma escala universal para medir ou descrever a gravidade de uma reação medicamentosa adversa, podendo apenas ser realizada a avaliação subjetiva. Pessoas que são acometidas por reação grave, quando possível, devem interromper o uso do medicamento. Alguns exemplos de reações consideradas graves são: úlceras pépticas ou sangramento do estômago, anemia, leucopenia, plaquetopenia, aplasia de medula, lesão hepática e lesão renal.

A diminuição da concentração de hemoglobina no sangue total é definida como anemia, seus sinais clínicos e sintomas estão relacionados à redução na capacidade de transporte do oxigênio. Não se refere ao diagnóstico, mas sim ao indício de patologia, sinalizando que existe uma doença de base e que há necessidade de explicações.

Para esclarecer a causa de uma anemia, o primeiro passo é realizar a detecção de sua presença através da mensuração precisa dos valores do eritrograma. Os valores encontrados devem ser comparados aos valores de referência para indivíduos saudáveis, visto que os valores normais podem variar com a idade, sexo, raça, fatores geográficos e socioeconômicos.

Indivíduos com anemia grave podem apresentar vertigens, fraqueza, cefaléias, amenorreia, irritabilidade, perda da libido, queixas gastrintestinais, icterícia e esplenomegalia, entre outros. A análise da extensão sanguínea é muito importante, pois anormalidades dos eritrócitos são avaliadas e podem fornecer indícios relacionados as causas da anemia.

Anemia Hemolítica

A exposição do organismo há alguns medicamentos pode originar a anemia hemolítica. O processo de hemólise induzido por drogas, diminui a vida útil do eritrócito podendo se dar por:

- oxidação da hemoglobina, com defeitos intrínsecos dos eritrócitos: certos medicamentos oxidantes podem precipitar a hemólise em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), ou naqueles com doença de hemoglobina instável, onde ocorre lesão das hemácias diretamente pela droga.
- hemólise imune: pode-se na maioria dos casos, demonstrar a evidência de anticorpos humorais diferenciados contra as hemácias dos hospedeiros.

Quando há intensa destruição dos eritrócitos em um episódio hemolítico agudo, os sinais e sintomas são característicos: dor de cabeça, fraqueza, vertigem, náuseas, urina escura, icterícia, taquicardia, febre, palidez e hepatoesplenomegalia leve.

Oxidação da Hemoglobina Induzida por Drogas:

Os distúrbios do metabolismo da glutadiona e da via pentose fosfato dão origem as síndromes hemolíticas, que apresentam em comum a geração reduzida de glutadiona e, como resultado, a desnaturação oxidativa da hemoglobina e outras proteínas das hemácias.

Medicamentos oxidantes, como certos antimaláricos, derivados da sulfa e nitrofurantoína não são potentes o suficiente para oxidar a hemoglobina em eritrócitos normais. No entanto, estes compostos podem provocar hemólise em pacientes com deficiência no metabolismo da glutadiona e na via da pentose fosfato.

A hemólise surgirá se as hemácias apresentarem defeitos hereditários intrínsecos, como por exemplo: deficiência de glutadiona (GSH) sintetase, deficiência de G6PD (enzimopatia mais bem caracterizada), doença da hemoglobina instável, podendo ser causada por sulfonamidas e fenazopiridina e deficiência hereditária de NADH desidrogenase.

Certas substâncias químicas tais como sulfonamidas, produzem níveis tóxicos de sulfemoglobina e/ou meta-hemoglobina no sangue até de indivíduos normais, já os pacientes com defeitos na redução de meta-hemoglobina são especialmente sensíveis a tais agentes.

Em alguns casos, a droga agressora age como oxidante: ela interage com oxigênio para formar peróxidos ou radicais livres e estes são produzidos em altas concentrações. Para serem desintoxicadas pelo sistema de redução, dependem de glutathione, desnaturam a hemoglobina e lesam outras estruturas celulares.

Entre os sinais laboratoriais característicos de hemólise encontram-se: corpúsculos de Heinz (lesão oxidativa à hemoglobina, provocando a formação de precipitados de hemoglobina desnaturada), hiperbilirrubinemia, reticulocitose e hiperplasia eritróide da medula óssea.

A hemólise clínica e a icterícia típica iniciam, em geral, dois a três dias após o uso do medicamento, sendo que a hemólise intravascular é associada a hemoglobinúria. A hemólise cessa quando a utilização da droga que a provoca é interrompida.

Clinicamente, ao se detectar um episódio de hemólise intravascular, outros testes laboratoriais mais específicos devem ser solicitados, como a suspeita de deficiência de G6PD, conforme mostra o quadro 1.

Quadro 1: Testes laboratoriais específicos na suspeita de deficiência de G6PD.

| Teste de Triagem para Deficiência de G6PD | Teste Quantitativo para Deficiência de G6PD | Biologia Molecular |
|--|--|--|
| Qualitativo, feito através de auto hemólise, onde a presença da enzima é detectada. Amostras anormais não demonstram fluorescência nos tempos de 0,5 a 10 minutos. | Os resultados deste exame variam de 8 a 18 unidades por grama de hemoglobina (U/g Hg). | Mutações responsáveis pela deficiência têm sido identificadas através de técnicas de biologia molecular. |

Hemólise Imune Induzida Por Medicamentos:

Na hemólise induzida por medicamentos, três mecanismos são propostos: (1) absorção de drogas (p. ex.: penicilina), (2) imunocomplexo (p. ex.: estibofeno) e (3) autoimune (p. ex.: metildopa).

(1) Adsorção de drogas

Apesar de rara, a anemia hemolítica induzida por penicilina, é a segunda entre as anemias induzidas por drogas. Nesse tipo de hemólise, um fármaco ou seus metabolitos induz a produção de um anticorpo. O anticorpo, que é da classe IgG (Imunoglobulina G), reage com o fármaco ou o metabólito na membrana do eritrócito. Geralmente, a hemólise resulta da remoção acelerada das hemácias revestidas por IgG através da fagocitose, primariamente no baço.

O número de hemácias e hemoglobina começa a diminuir, há o número crescente de reticulócitos e presença de bilirrubina indireta aumentada no soro. Se a anemia não é diagnosticada, esta se torna mais acentuada. São observados também, ocasionalmente, leucopenia e/ou trombocitopenia e na extensão do esfregaço sanguíneo são visualizadas hemácias do tipo esferócitos.

Os testes sorológicos revelam teste de Coombs direto (teste de Antiglobulina Direta) positivo, atestando a presença de anticorpo IgG recobrando os eritrócitos circulantes com um anti-soro de amplo espectro. O teste de Coombs indireto (teste de Antiglobulina indireta) negativo, condiz a ausência de anticorpos IgG no soro do paciente capaz de se ligar a antígenos de eritrócitos normais. O teste de Coombs indireto só será positivo com eritrócitos normais revestidos com penicilina, indicando a presença de IgG antipenicilina no soro do paciente.

Se a terapia com a penicilina for cessada, a hemólise é interrompida rapidamente e a reação ao teste direto de antiglobulina torna-se mais fraca durante um período de dias ou semanas. O tratamento não deve ser interrompido apenas pelo teste de Coombs positivo, mas sim se houver significativa anemia hemolítica.

Esporadicamente, ocorre hemólise relacionada a cefalosporina e tetraciclina em indivíduos que desenvolveram anticorpos anticefalosporina específicos. O mecanismo de hemólise de ambos medicamentos é semelhante ao descrito para a penicilina.

(2) Imunocomplexo

O fármaco, ou seu metabólito, se liga a proteína plasmática para formar um imunógeno que produz a síntese de anticorpo. O anticorpo pode ser do tipo IgG, IgM ou ambos. A deposição de anticorpos antidroga na superfície da célula envolve duas reações: primeiramente, a proteína plasmática ou o antígeno forma um complexo que só combina com o anticorpo do plasma, induzindo a formação de um agregado antígeno-anticorpo relativamente grande. Na segunda reação, o complexo antígeno-anticorpo resultante se deposita brevemente sobre o eritrócito, podendo fixar-se em plaquetas ou outros tecidos.

Pode ocorrer leucopenia e/ou trombocitopenia. A esferocitose pode ser evidente no esfregaço sanguíneo.

(3) Auto-Imune

Na anemia hemolítica induzida por fármacos, a droga inibe a função dos linfócitos T supressores aumentando a quantidade de adenosina monofosfato cíclico (AMP) dos linfócitos, permitindo que sejam produzidos anticorpos contra um antígeno Rh comum a quase todos os eritrócitos. Esse mecanismo é visto em pacientes que receberam tratamento com alfa metildopa, apresentando teste de Coombs direto positivo.

A metildopa, além de diminuir a função dos fagócitos mononucleares, pode estimular a produção de auto-anticorpos que se ligam aos eritrócitos mais avidamente a 37 °C (anticorpos do tipo quente).

A produção descontrolada de auto-anticorpos através de uma variedade de células do tipo B em alguns pacientes é atribuída a capacidade da metildopa em inibir a função supressora de células do tipo T.

Outra sugestão é que a hemólise pode estar relacionada à presença de anticorpos IgM e complemento na superfície dos eritrócitos, devido a fatores genéticos. Outras alterações foram encontradas, como: hemoglobina instável e formação de neoantígenos.

Há fármacos que causam anemia hemolítica quando administrados em doses altas, como é o caso do ácido valpróico, ou estimulam a hemólise por associarem-se a outras doenças podendo ser citadas, por exemplo, a Anfotericina B e a fenazopiridina em pessoas com insuficiência renal.

Na autoimunidade induzida por medicamentos, normalmente, o processo de agressão regride na medida em que se interrompe a administração do fármaco, embora os auto-anticorpos persistam por muitos meses.

Identificou-se, também, um caso de anemia hemolítica causada por oxaliplatina, um fármaco antineoplásico. Outros medicamentos desta família, já tinham sido associados com anemia hemolítica, mas não oxaliplatina.

Além destes, outros casos isolados também já foram relatados. O diclofenaco, um dos anti-inflamatórios não esteroidais muito utilizado, forma neoantígenos com as hemácias que pode estimular a produção de auto-anticorpos e anticorpos droga dependente. O resultado clínico é a síndrome hemolítica, muito semelhante a anemia hemolítica autoimune tipo quente (AIHA). Esta anemia é conhecida também como Síndrome de Evans, a qual aparece, além da AIHA, a trombocitopenia autoimune.

O quadro 2 mostra alguns exames laboratoriais utilizados para o diagnóstico da anemia hemolítica autoimune.

Quadro 2: Exames laboratoriais utilizados no diagnóstico de anemia hemolítica autoimune.

| Tipo de Hemólise | Exames |
|-------------------------|--|
| Absorção de drogas | Coombs direto positivo com um anti-soro de amplo espectro. Coombs indireto negativo com hemácias normais. Coombs indireto positivo com hemácias normais revestidas com penicilina. |
| Autoimune | Coombs direto positivo. |
| Imunocomplexo | Coombs direto positivo. |
| Os três tipos descritos | Avaliação do metabolismo do ferro. |

Anemia megaloblástica

Trata-se da diminuição da hemoglobina e aumento do VCM (Volume Corpuscular Médio). As drogas causam distúrbios na síntese de DNA (Ácido Desoxirribonucleico). Na medula óssea da anemia megaloblástica, pode-se observar metamielócitos gigantes, pancitopenia e diseritropoiese.

A anemia megaloblástica poderá ser causada por:

- Má absorção de vitamina B12 (cobalamina): drogas como antiácidos (hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio e magaldrato), drogas bloqueadoras da secreção de suco gástrico (omeprazol, cimetidina e ranitidina), neomicina. A vitamina B12 ingerida na dieta necessita ser liberada e transferida para proteínas transportadoras, presentes no sistema digestivo. A liberação destas proteínas dependente da secreção de ácido hipoclorídrico e pepsina. Quando a secreção destes está diminuída devido à ação dos medicamentos, ocorre a supressão da cobalamina ingerida.

- Má absorção de folato: fenobarbital, primidona, trimetoprim, fenitoína e contraceptivos orais. Observou-se que os anticoncepcionais hormonais causam aumento da excreção urinária da vitamina, ou defeito na absorção do folato. Outra hipótese é que estas drogas induzam um aumento da demanda de folatos nos órgãos reprodutivos.

- Fármacos como metotrexato, sulfazalazina e pirimetamina causam inibição da conversão do ácido fólico a folínico, enquanto que o catabolismo do folato é acelerado quando se administra fenitoína, podendo também, apresentar efeito direto sobre a síntese de DNA *in vitro*.

- Os anticonvulsivantes podem determinar carência de folato por mecanismos ainda desconhecidos.

Para o diagnóstico da anemia megaloblástica alguns exames laboratoriais podem ser realizados. Tais testes e seus valores normais e patológicos estão sumarizados no quadro 3.

Quadro 3: Exames laboratoriais utilizados no diagnóstico da anemia megaloblástica.

| Exames | Normal | Anemia Megaloblástica |
|---------------------|--------|-----------------------|
| Vitamina B12 sérica | Normal | ↓ |
| Folato sérico | Normal | ↓ |
| Folato das hemácias | Normal | ↓ |

Anemia Sideroblástica

Anemia marcada por presença de depósitos anormais de ferro nas hemácias em desenvolvimento. Além dos sintomas comuns de todas as anemias, a maioria dos pacientes apresentam manifestações de sobrecarga de ferro e dilatação do fígado e baço. No hemograma, observa-se em lâmina presença de pontilhados basófilos observados em células homocrômicas, já na medula óssea é possível ver sideroblastos em anel. É dita reversível quando ocorre a suspensão de alguns medicamentos, não apresentando mais os achados mencionado à cima.

Pode surgir em associação com o tratamento de tuberculose com isoniazida cicloserina e pirazinamida. Esses fármacos interferem com o metabolismo da vitamina B6 e na produção do grupo heme. Outras drogas associadas ao aparecimento dessa anemia é o cloranfenicol e o ácido fusídico. Tem sido descrito casos de trombocitopenia e neutropenia com o ácido fusídico, mas estudos recentes mostraram que este medicamento também pode causar a anemia sideroblástica.

Para o diagnóstico da anemia sideroblástica alguns exames laboratoriais podem ser realizados, como, por exemplo, ferro sérico, ferro da medula, ferritina, hemoglobina, VCM, entre outros. Tais testes e seus valores normais e patológicos estão sumarizados no quadro 4.

Quadro 4: Exames laboratoriais utilizados no diagnóstico de anemia sideroblástica.

| Exames | Normal | Anemia Sideroblástica |
|-----------------|--------|---|
| Ferro sérico | Normal | ↑ |
| Ferro da medula | Normal | ↑ , com presença de sideroblastos em anel |
| Ferritina | Normal | ↑ |

| | | |
|---------------------------|--------|-------------|
| Saturação de transferrina | Normal | ↑ |
| Hemoglobina | Normal | 8 – 14 |
| VCM | Normal | Normal ou ↓ |

Anemia Aplástica ou Aplasia Medular

Define-se aplasia medular por insuficiência funcional da medula óssea, relativa e absoluta, onde o hemograma apresenta pancitopenia. As causas podem ser congênicas ou adquiridas; a primeira, acomete os indivíduos nos primeiros anos de vida, sendo considerada rara, enquanto a segunda atinge pessoas de diversas idades sendo, porém, pouco comum em crianças. As adquiridas podem ser causadas por agentes físicos ou químicos (induzidas por medicamentos) e idiopáticas, nas quais não se tem o conhecimento do agente etiológico.

A aplasia medular ou anemia aplastica é uma alteração hematológica grave. O paciente apresenta sintomas cardiovasculares e cerebrais, susceptibilidade a infecções, sangramento e fraqueza. A aplasia medular causada por fármacos pode ser dividida em três categorias: aplasia secundária a drogas, depressão farmacológica da hematopoiese, aplasia medular permanente.

- Aplasia Secundária a Drogas: surge da interferência em processos vitais das células. Utilizadas para destruir células malignas, as drogas também lesam células normais da medula óssea. O efeito citotóxico do fármaco na eritropoiese é caracterizado como resultado da ação inibitória da síntese mitocondrial, entretanto, pode ocorrer a inibição da síntese de DNA em pacientes.

- Depressão Farmacológica da Hematopoiese, que ocorre na maioria dos indivíduos que recebem grandes doses da droga por um período prolongado. Caracteriza-se por uma anemia de aparecimento gradual, ferro sérico elevado, com reticulocitopenia, aparecimento de vacúolos citoplasmáticos nos pronormoblastos, desaparecimento dos normoblastos tardios da medula óssea e bloqueio da síntese protéica. A hematopoiese se recupera rapidamente quando o fármaco é interrompido e não se encontra evidência residual de lesão medular.

- Aplasia Medular Permanente: é de rara ocorrência e pode ser fatal. A aplasia não está relacionada com a dose do tratamento ou a sua duração. A causa mais provável deste tipo de aplasia é uma predisposição genética, sendo observada, inclusive em gêmeos idênticos.

Em diversos países, foram realizados estudos que apontaram um grande número de classes farmacológicas que podem induzir ao aparecimento dessa patologia. Nesses estudos foi constatado que a causa tem sido o fármaco, pois após a suspensão do medicamento, a hemopoiese ocorreu normalmente.

O cloranfenicol é o fármaco mais utilizado para estudo epidemiológico de aspecto de anemia aplástica, visto que seu mecanismo está relacionado ao bloqueio da síntese protéica e inibição da explosão respiratória pós-fagocítica em leucócitos.

Os AINES (anti-inflamatórios não esteroidais) são fármacos que podem causar hipoplasia medular. O principal efeito medicamentoso destes agentes é a inibição da síntese de prostaglandinas, diminuindo o processo inflamatório. A prostaglandina E pode estar relacionada com o controle da produção das células hematopoiéticas e com a utilização dos AINES, ocorre inibição desta, sendo, neste caso, um possível caminho para indução de aplasia medular.

Um caso isolado de anemia aplástica pelo uso de fluoxetina (20mg/duas vezes ao dia, durante seis semanas) também foi relatado. Os pesquisadores sugeriram ser uma sensibilidade individual, pois reações adversas hematológicas com este fármaco não são comuns.

Para o diagnóstico de aplasia medular, alguns exames laboratoriais podem ser realizados. Tais testes e seus valores normais e patológicos estão listados no quadro 5.

Quadro 5: Exames laboratoriais utilizados no diagnóstico de anemia aplástica.

| Exames | Normal | Anemia Aplástica |
|---------------|--------|---|
| Reticulócitos | Normal | ↓ |
| Ferro sérico | Normal | ↑ |
| Leucócitos | Normal | ↓ |
| Plaquetas | Normal | ↓ |
| Mielograma | Normal | Hipocelular, com presença de vacúolos citoplasmáticos nos pronormoblastos e um desaparecimento dos normoblastos tardios |

CONCLUSÃO

O conhecimento do potencial farmacológico que alguns fármacos têm na indução de alterações hematológicas, deve suscitar análises cuidadosas quanto à sinais e sintomas de anemia. Antes de relacionar o quadro de anemia a um medicamento devem ser excluídas outras causas mais comuns como: deficiências nutricionais, falência ou

supressão da medula óssea induzida por uma doença ou perda de sangue de forma aguda ou crônica.

É importante realizar a anamnese medicamentosa, incluindo informações relacionadas tanto à medicação atual, como a medicação utilizada nos meses anteriores. A obtenção dessas informações é fundamental para a investigação de todos os casos em que se suspeite de anemia induzida por medicamentos. Sempre que for identificado um fármaco que tenha provocado alterações hematológicas, a sua administração deve ser interrompida na medida do possível.

REFERÊNCIAS CONSULTADAS

1. ALVES, V. P. M. P. et al. Anemia hemolítica autoimune induzida por ceftriaxona. Relato de caso e breve revisão da literatura. *Rev. Bras. Clin. Med.* São Paulo, 2011 jul-ago;9(4):311-5.
2. BUBNIAK, P. C. E. *Discrasias sanguíneas causadas por medicamentos*. Monografia (Especialização em Análises Clínicas e Toxicológica – Universidade Tuiuti do Paraná), Curitiba, 2005.
3. CAMARGO, F. A. R; SILVA, J. O. Influências do padrão de consumo de anti-inflamatórios não esteroidais nas alterações hematológicas. *Revista Multidisciplinar da Saúde* – ano II, nº 04, 2010.
4. ENSINA, L. F. et al. Reação de hipersensibilidade a medicamentos. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* – v. 32, nº 2, 2009.
5. FAILACE, R; FERNANDES, F. *Hemograma: manual de interpretação*. – 6. ed. – Porto Alegre: Artmed, 2015.
6. FERREIRA, A. L. et al. Alterações hematológicas induzidas por medicamentos convencionais e alternativos. *Rev. Bras. Farm.* 94 (2): 94-101, 2013.
7. FUCHS, F. D; WANNMACHER, L. FERREIRA, M. B.C. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. – 3. ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
8. HOFFBRAND, A. V; MOSS, P. A. H. *Fundamentos em hematologia*. – 6. ed. – Porto Alegre: Artmed, 2013.
9. KATZUNG, B. G; TREVOR, A. J. *Farmacologia básica e clínica*. – 13. ed. – Porto Alegre: AMGH, 2017.
10. LIMA, A. F. *Anemia hemolítica autoimune e o diagnóstico laboratorial: uma revisão de literatura*. Monografia (Pós-Graduação Lato Sensu em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial – Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa e Centro de Capacitação Educacional), Recife, 2015.
11. LORENZI, T. F. *Atlas de hematologia: clínica hematológica ilustrada*. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
12. LORENZI, T. F. *Manual de hematologia: propedêutica e clínica*. – 4. ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
13. MIOTIL, A. G. X; CASTRO, G, F, P. Alterações hematológicas induzidas por anti-inflamatórios não-esteroidais. *Rev. Transformar*, ed. 10ª, Itaperuma – RJ, 2017.
14. PANIZ, C. et al. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* v. 41, n. 5, p. 323-34, outubro, 2005.

15. PINTO, C. G; FERRÃO, A; MORAIS, A. Anemia aplástica adquirida: Revisão de conceitos fisiopatológicos. *Acta Pediatr. Port.*, 2000; Nº. 6; Vol. 31: 445-8.
16. SÁ, L. S. M. A anemia megaloblástica e seus efeitos fisiopatológicos. *Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde*, v. 5, n. 5, p. 55-61, jan./jun. Salvador, 2017.
17. SILVA, C. A fisiopatologia da anemia sideroblástica. *Rev. Conexão Eletrônica*, v. 13, n. 1 – Três Lagoas / MS, 2016.
18. VACARI, P; FIGUEIREDO, M. S. Diagnóstico diferencial da deficiência de ferro. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2010;32(Supl. 2):29-31.
19. WEILER, T. Hipoplasia de medula induzida por administração de cipionato de estradiol. *Salão do Conhecimento, UNIJUI*, Rio Grande do Sul, 2015.
20. ZAGO, M. A; FALCÃO, R. P; PASQUINI, R. *Hematologia: fundamentos e prática*. – São Paulo: Atheneu, 2004.