

Academia de Ciência e Tecnologia

Marina Ventura

**Alterações hematológicas induzidas por medicamentos
anti-hipertensivos**

São José do Rio Preto

2022

Marina Ventura

Alterações hematológicas induzidas por medicamentos anti-hipertensivos

Artigo apresentado pela Academia de
Ciência e Tecnologia, como requisito para
obtenção do título de especialista em
Hematologia e Banco de Sangue

São José do Rio Preto

2022

Resumo:

Os exames laboratoriais são de extrema importância para os médicos e pacientes para um diagnóstico clínico. O hemograma é composto por três determinações básicas que incluem as avaliações dos eritrócitos, dos leucócitos e das plaquetas. Os exames laboratoriais são divididos em 3 fases, sendo elas a fase pré-analítica, analítica e pós-analítica. A fase pré-analítica é onde ocorre as maiores porcentagens de erros, portanto a captação da utilização de medicamentos é realizada nesta fase. No Brasil uma das classes de medicamentos mais utilizados são os anti-hipertensivos. Neste trabalho foi realizado uma revisão bibliográfica das alterações hematológicas que essa classe pode ocasionar e com isso se concluiu que apesar de ser uma classe de medicamentos muito utilizada na população ainda há poucos trabalhos aprofundados na relação de alterações hematológicas com a utilização de medicamentos anti-hipertensivos.

1. Introdução

Os exames laboratoriais são de extrema importância para os médicos e pacientes para um diagnóstico clínico, já que o seu objetivo é fornecer resultados seguros e eficientes, garantindo laudos rápidos e confiáveis. (GUIMARÃES et al., 2011).

O hemograma apesar de ser um exame um pouco inespecífico, ele fornece diversas informações importantes para o médico e o paciente, sendo assim o exame laboratorial mais requerido pelos médicos (NAOUM&NAOUM, 2008; FAILLACE et al., 2009; GROTO, 2009).

O hemograma é composto por três determinações básicas que incluem as avaliações dos eritrócitos (ou série vermelha), dos leucócitos (ou série branca) e das plaquetas (ou série plaquetária) (NAOUM&NAOUM, 2008).

Hoje em dia a maioria dos laboratórios clínicos trabalham com equipamentos automatizados, onde é realizado a quantificação da série vermelha, série branca e série plaquetária, porém associado a ele vem a análise microscópica das células sanguíneas, onde é analisado de forma qualitativa os eritrócitos, leucócitos e plaquetas sendo considerado o seu tamanho e a forma celular, a coloração e as inclusões citoplasmáticas e nucleares, a presença de vacúolos, as atipias celulares, entre outros. Essas observações são fundamentais para auxiliar o diagnóstico clínico (NAOUM&NAOUM, 2008).

Os exames laboratoriais são divididos em 3 fases, sendo elas a fase pré-analítica, analítica e pós-analítica. Cada fase é passível de erros e com isso cada uma delas possuem cuidados para que esses erros sejam evitados e os resultados sejam o mais fidedigno para que haja uma correta avaliação do quadro clínico do paciente. Dentre elas a fase pré-analítica é uma das principais fases com a maior estimativa de erro dentro dos laboratórios. Estima-se que ela seja responsável por aproximadamente 70% dos erros e um dos motivos dessa alta porcentagem se dá através da dificuldade de padronização dos processos e das diversas variáveis que podem afetar os exames nessa fase, como por exemplo o jejum, idade, gênero, gravidez, uso de medicamentos e/ou drogas, entre outros (ELSTON, 2008; NARAYANAN, 2010).

Em relação ao uso de medicamentos, muitos resultados podem ser comprometidos, por isso é de extrema importância a captação dos dados do paciente e dos medicamentos utilizados no momento da coleta, visto que os medicamentos podem causar efeitos de duas formas nos exames laboratoriais, sendo elas *in vivo*, que é quando o medicamento produz um efeito biológico a nível corporal ou *in vitro*, que é quando o medicamento produz um efeito analítico, ou seja, o fármaco interage com o teste (GIACOMELLI, 2001; MOTTA, 2003).

No Brasil as doenças crônicas são um dos maiores problemas de saúde pública. Segundo uma pesquisa realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 52% das pessoas de 18 anos ou mais informaram que receberam diagnóstico de pelo menos uma doença crônica em 2019. Desses 52% a hipertensão arterial atingiu 23,9% dos indivíduos, sendo 26,4% mulheres e 21,1% homens.

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma condição multifatorial, que depende de fatores genéticos/ epigenéticos, ambientais e sociais, caracterizada por elevação persistente da pressão arterial (PA) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2021).

Diante deste fato grande parte da população faz o uso de medicamentos anti-hipertensivos para tratamento e que alguns deles podem causar interferências nos exames laboratoriais, como por exemplo o hemograma. É de extrema importância que os profissionais envolvidos tenham conhecimento da utilização desses medicamentos e de suas possíveis interferências nos exames para que seja realizado um diagnóstico clínico-laboratorial correto. Portanto este trabalho tem como objetivo elaborar uma revisão bibliográfica sobre as principais interferências do uso de anti-hipertensivos em exames laboratoriais, principalmente as alterações hematológicas.

2. Metodologia

Para o desenvolvimento deste trabalho foi realizado uma revisão bibliográfica utilizando plataformas de busca de artigos científicos na internet, sendo eles: ScIELO, PubMed e LILACS, e fontes secundárias como livros e revistas especializadas. Os artigos selecionados foram nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa. Os critérios de seleção foram os artigos que haviam relação com o tema do presente trabalho e que mostraram que os fármacos anti-hipertensivos possuem fatores potenciais de alteração de resultados laboratoriais, principalmente no hemograma.

3. Revisão Bibliográfica

3.1 Alterações hematológicas

O hemograma é um dos principais exames hematológicos solicitado pelos médicos e as alterações hematológicas induzidas por medicamentos podem ser visualizadas nesse exame já que são causadas pela interação entre o fármaco e as células hematopoiéticas que contém receptores específicos para o mesmo (VALLES&CALLOL, 2000).

Os mecanismos fisiopatológicos podem ser por toxicidade direta sobre a medula óssea ou as células periféricas, por anomalias no metabolismo de alguns fármacos, por hipersensibilidade, por defeitos imunológicos secundários a infecções virais ou por mecanismos mistos ou desconhecidos. Geralmente o risco de ocorrer uma reação hematológica por uso de medicamentos é baixa, sendo as reações mais frequentes a trombocitopenia, a neutropenia e a agranulocitose (VALLES&CALLOL, 2000).

A neutropenia é a diminuição do número absoluto de neutrófilos e deve ser interpretada com cautela, pois a etnia do paciente pode influenciar nos valores de referência. Neutropenias com contagem de neutrófilos entre 500 e 1.000/mL, geralmente são classificadas como moderadas e as com contagens menores que 500/mL são classificadas como severas (FAILACE, et. al., 2009). A neutropenia induzida por medicamentos é uma reação rara, esporádica e transitória. Os medicamentos mais comuns associados a ela são anti-

tireoidianos, anticonvulsivantes e antibióticos, embora a patogênese da neutropenia induzida por medicamentos ainda não esteja esclarecida (LEE et al., 2009).

A agranulocitose é a ausência de granulócitos circulantes, sendo eles os neutrófilos, basófilos e eosinófilos. Define-se quando o número de neutrófilos é menor de 500/mm³, além de ser considerada uma doença séria e rara com letalidade de aproximadamente 10% (HAMERSCHLAK, 2005). Estima-se que 70 e 90% dos casos de agranulocitose está associada a utilização de algum medicamento (MAZAIRA, 2008). Denomina-se então como uma neutropenia aguda severa, mas passageira, com preservação das demais séries do hemograma. A síndrome pode surgir sem causa aparente (idiopática), mas geralmente é efeito colateral idiossincrático do uso de fármacos (FAILACE et. al., 2009).

A trombocitopenia é quando a contagem de plaquetas é inferior a 150.000/mm³. A não ser que se associe com disfunção plaquetária, aparecem poucas manifestações clínicas no intervalo de 50.000 a 150.000/mm³. A trombocitopenia gerada por fármacos representa entre 5 e 20% dos casos (MAZAIRA, 2008). Quando induzida por medicamentos a trombocitopenia pode ser causada por intoxicação direta da medula óssea, ou, mais comumente, por destruição plaquetária. Trombocitopenia induzida por medicamentos é reconhecida através das manifestações clínicas e pelas avaliações laboratoriais (VISENTIN&LIU, 2007; KENNEY&STACK, 2009).

3.2 Hipertensão Arterial Sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença crônica caracterizada por elevação persistente da pressão arterial (PA), ou seja, PA sistólica maior ou igual a 140 mmHg e/ou PA diastólica maior ou igual a 90 mmHg, medida com a técnica correta, em pelo menos duas ocasiões diferentes, na ausência de medicação anti-hipertensiva (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2021).

É uma doença silenciosa e muitas vezes assintomática que pode alterar a estrutura e função de órgãos-alvo, como por exemplo o coração, cérebro, rins e vasos. A HAS é o principal fator de risco para doenças cardiovasculares, doença renal crônica e até para uma morte prematura. Quando associada a outras condições como, dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose, e diabetes mellitus são fatores de risco metabólicos para as doenças dos sistemas cardiocirculatório e renal. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2021).

Fatores genéticos, idade, etnia, obesidade, alimentação e sedentarismo são os principais fatores de risco para que um indivíduo desenvolva HAS. Apesar de ser uma doença com tratamentos diversificados e eficientes, a adesão ao tratamento é dificultada, já que muitas vezes o paciente não possui sintomas da doença, sendo assim a prevenção como melhor opção para o cuidado com a população.

O tratamento anti-hipertensivo tem como principal objetivo a proteção cardiovascular e com isso a redução da pressão arterial para que reduza evolução para um quadro mais grave. As cinco principais classes de fármacos anti-hipertensivos são os diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina II e betabloqueadores. O esquema terapêutico pode ocorrer na forma de monoterapia ou com combinação de fármacos, de acordo com a avaliação médica para cada paciente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2021).

3.3 Interferência dos anti-hipertensivos no hemograma

Um dos principais medicamentos anti-hipertensivos que pode causar alterações hematológicas é a metildopa. As reações mais comuns são depressão da medula óssea, anemia hemolítica, leucopenia, agranulocitose e trombocitopenia. Em alguns estudos observou-se uma prova de Coombs direto positiva em até 10% dos pacientes que utilizam metildopa em doses de 2 gramas

diários. Uma minoria destes pacientes apresentou plaquetopenia, esferocitose e hemólise (PÉREZ et al., 2009).

Outra classe de anti-hipertensivos são os diuréticos tiazídicos que podem causar uma moderada trombocitopenia que é resolvida com a suspensão da medicação. Na maioria dos casos o mecanismo de ação das trombocitopenias induzidas por drogas ocorre mediadas por anticorpos, porém em alguns casos também podem ocorrer por uma inibição da trombopoese (LOURENÇO, 2004). A hidroclorotiazida, também dessa classe de anti-hipertensivos, diminui a dosagem de granulócitos e neutrófilos, aumentando os níveis da hemoglobina glicada. (FERREIRA et al., 2009).

A quinidina, da classe dos bloqueadores moderados dos canais de sódio, pode causar trombocitopenia grave, de origem imunológica e com frequência menor comparada à heparina. A redução da contagem de plaquetas ocorre dentro de duas semanas de tratamento e se torna intensa e com manifestações hemorrágicas dentro de oito semanas, em média. Entretanto, uma segunda exposição pode causar trombocitopenia grave em algumas horas. 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 captopril, da classe de agente inibidor da enzima conversora de angiotensina, pode causar no sangue a diminuição dos eritrócitos, hematócrito, hemoglobina, leucócitos, neutrófilos e plaquetas (YOUNG, 1995).

Segundo um estudo de Peronico e colaboradores realizado em 2017 com pacientes voluntários que utilizavam medicamentos anti-hipertensivos foi observado uma alta prevalência de rouleaux, eliptócitos, anisocitose e estomatócitos nos esfregaços sanguíneos, porém esses dados não estão em concordância com nenhum trabalho pesquisado.

Na tabela 1 podemos visualizar os medicamentos anti-hipertensivos e suas possíveis alterações hematológicas.

Tabela 1: Anti-hipertensivos e suas alterações hematológicas

Medicamentos anti-hipertensivos	Alterações Hematológicas
Candesartana	Leucopenia Neutropenia Agranulocitose
Captopril	Neutropenia Agranulocitose ↓ Eritrócitos ↓ Hematócrito ↓ Hemoglobina Leucopenia Trombocitopenia
Clonidina	Falso positivo teste de Coombs direto
Clortalidona	Trombocitopenia Leucopenia Agranulocitose Eosinofilia
Doxazosina	Redução dos glóbulos brancos
Enalapril	Neutropenia Agranulocitose
Espironolactona	Leucopenia Agranulocitose Trombocitopenia
Hidralazina	Anemia Leucopenia Neutropenia Agranulocitose Trombocitopenia Falso positivo no teste Coombs direto
Hidroclorotiazida	Leucopenia Agranulocitose Neutropenia Trombocitopenia Anemia aplástica Anemia hemolítica

Metildopa	↑ tempo de protrombina Falso positivo para teste de Coombs direto Anemia hemolítica adquirida Agranulocitose Leucopenia Trombocitopenia Eosinofilia
Metoprolol	Leucopenia Trombocitopenia
Nadolol	Trombocitopenia Agranulocitose
Nifedipina retard	Falso positivo para teste de Coombs direto
Olmesartana	Pequena redução da hemoglobina e hematócrito
Propranolol	Agranulocitose
Quinidina	Trombocitopenia Leucopenia Anemia hemolítica autoimune
Telmisartana	Anemia Eosinofilia Trombocitopenia
Terazosina	↓ Hematócrito ↓ Hemoglobina Leucopenia
Valsartana	Neutropenia

Fonte: Adaptado de SOUZA et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2021; SILVA et al., 2021; FERREIRA et al., 2009; LOURENÇO, 2004; YOUNG, 1995.

4. Considerações finais

Os exames laboratoriais são de grande importância para o diagnóstico clínico, monitoramento do tratamento medicamentoso e acompanhamento do paciente. Por isso é imprescindível que os laboratórios de análises clínicas deem

a devida importância para a fase pré-analítica dos exames, coletando todas as informações do paciente, principalmente sobre os medicamentos utilizados. Com este trabalho concluiu-se que apesar de ser uma classe de medicamentos muito utilizada na população ainda há poucos trabalhos aprofundados na relação de alterações hematológicas com a utilização de medicamentos anti-hipertensivos. Por isso, o analista clínico deve ser habilitado e estar sempre atualizado para que seja capaz de identificar possíveis interferentes nos exames e notificar o prescritor, caso necessário.

5. Referências Bibliográficas

ELSTON DM. Opportunities to improve quality in laboratory medicine. Clin Lab Med. 2008 Jun;28(2):173-177

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

FERREIRA, BC; SANTOS, KL; RUDOLPH, SC; ALCANFOR, JDX; CUNHA, LC Estudo dos medicamentos utilizados pelos pacientes atendidos em laboratório de análises clínicas e suas interferências em testes laboratoriais: uma revisão da literatura. Rev. Eletr. Farm., 2009, v. 6, n. 1, p. 33-43.

GIACOMELLI, L. R. B.; PEDRAZZI, A. H. P. Interferência dos medicamentos nas provas laboratoriais de função renal. Arquivos de Ciências da Saúde da Unipar, 2001, p. 79-86.

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

GUIMARÃES, AC; WOLFART, M; BRISOLARA, MLL; DANI, C. O laboratório clínico e os erros pré-analíticos. Rev HCPA 2011;31(1):66-72

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

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

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

LOURENÇO, DM; ZAGO, MA; FALCÃO, RP; PASQUINI, R. Hematologia fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu, 2004 a. p. 760-770.

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

MOTTA, V. T. Bioquímica Clínica Para o Laboratório Princípios e Interpretações. 4ª edição, Editora Médica Missau, Porto Alegre, 2003.

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

NARAYANAN S. The preanalytic phase. An important component of laboratory medicine. Am J Clin Pathol. 2000 Mar;113(3):429-452

OLIVEIRA, MA; COSTA, BPL; CASTILHO, SR. Interferência dos medicamentos em exames laboratoriais. Informativo CEATRIM, 2021.

PÉREZ, RP; PELÁEZ, RP; BASULTO, MP Anemia hemolítica secundária a metildopa. Rev. Arch. Med. Camagüey, 2009 v. 13, n. 6, p. 1-7.

PERONICO, ULO; MONTEIRO, AS; MARINHO, HRP; TORRES, AS; ALMEIDA, MMC. Alterações hematológicas induzidas por anti-hipertensivos. Temas em saúde, 2017, v. 17, n. 1, p 370-386

SILVA, RS; DOMINGUETE, CP; TINOCO, MS; VELOSO, JC; PEREIRA, ML; BALDONI, AO; RIOS, DRA. Interferência dos medicamentos nos exames laboratoriais. J Bras Patol Med Lab. 2021; 57: 1-15.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão - 2020. Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):516-658

SOUZA, AS; SANTIAGO, EC; ALMEIDA, LC Interferências nos exames laboratoriais causados pelos anti-hipertensivos usados no Brasil. Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde, 2016 , v. 3, n. 3, p. 101-113

VALLES I CALLOL, JA. Trastornos hematológicos inducidos por fármacos. La medicina Hoy, 2000, p 363-378

VISENTIN, G P; LIU, C Y. Drug-induced thrombocytopenia. Hematology/oncology clinics of North America, v. 21, n. 4, p. 685-696, 2007.

YOUNG, DS Effects of drugs on clinical laboratory tests. 4ª Ed. Washington: AACCC Press, 1995