

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Pietra Bernardinele Guimarães

Vitória de Oliveira Santos

ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA PELO USO DE MEDICAMENTOS

São Paulo

2022

Pietra Bernardinele Guimarães – RA: SPGR011759

Vitória de Oliveira Santos – RA: SPGR011768

ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA PELO USO DE MEDICAMENTOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Prof^a. Msc. Patrícia Aparecida Ferreira de Oliveira, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2022

Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo

Guimarães, Pietra Bernardinele

Anemia aplástica adquirida pelo uso de medicamentos / Pietra Bernardinele Guimarães, Vitória de Oliveira Santos. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2022.

46 p.

Orientação de Patrícia Aparecida Ferreira de Oliveira.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2022.

Pietra Bernardinele Guimarães

Vitória de Oliveira Santos

ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA PELO USO DE MEDICAMENTOS

São Paulo, 10 de novembro de 2022

Professor Orientador: Profa. MSc. Patrícia Aparecida Ferreira de Oliveira

Professor Examinador: Profa. Dra. Juliana Vieira dos Santos Bianchi

Professor Examinador: Profa. Dra. Rita de Cássia Cavaglieri

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho a Deus por ter nos dado a visão de escolher o curso de graduação, e nos abençoar durante os 4 anos desde a primeira prova até a apresentação final deste trabalho de conclusão.

Aos nossos pais Camilla, Marcelo, Neide e Valdir que sempre nos apoiaram, estiveram ao nosso lado incentivando e apoiando durante os quatro anos de graduação para conquistarmos o nosso objetivo.

Aos nossos irmãos Cauê e Lorena por sempre estarem ao nosso lado, apoiando e incentivando em todas as situações.

Aos nossos companheiros João Pedro e Matheus pelo apoio durante a escrita deste trabalho e por terem acreditado no nosso potencial.

Às avós da Pietra, Lucy e Dirce, pelo apoio.

Aos avôs da Pietra, José Luiz e José Carlos, que mesmo não estando presentes em vida, temos que nos guiaram através de sonhos.

Às biomédicas do Hospital São Camilo, pela motivação de conselhos durante o desenvolvimento deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a nossa orientadora Patrícia por ter ajudado a realizar esse projeto, na busca de artigos, na maneira correta da escrita e formatação, pelo incentivo e paciência que teve conosco com dicas e conversas por meses, as reuniões foram de grande importância para esse desenvolvimento.

Agradecemos uma à outra, pois sozinhas não conseguiríamos concluir este trabalho, quando uma não estava bem, a outra incentivava.

RESUMO

As anemias são definidas como alterações hematológicas que resultam na diminuição na concentração de eritrócitos e hemoglobina que apresentam um papel essencial no transporte de oxigênio. Podem ser classificadas de acordo com as características celulares dos eritrócitos e etiologia. Apresentam diversas causas, sendo importante realizar estudo e a diferenciação dos sintomas, além das características fisiopatológicas e morfológicas. A anemia aplástica (AA) é uma doença rara que não possui causa específica, é caracterizada por pancitopenia no sangue periférico em conjunto com uma medula óssea hipocelular. Pode ser classificada como adquirida ou congênita. AA secundária ocorre quando há lesão direta às células hematopoiéticas na medula óssea, seja por radiação ou por uso de fármacos citotóxicos. Alguns fármacos, como o cloranfenicol, podem fazer com que alguns indivíduos desenvolvam uma AA por efeito colateral idiossincrático raro a fármacos, por esse motivo, esse medicamento deve ser reservado para situações em que ele seja o medicamento de escolha para certas infecções (como a febre tifoide) que podem colocar a vida do paciente em risco. Desta forma o objetivo deste trabalho foi abordar o tema Anemia aplástica causada pelo uso de medicamentos, por meio de pesquisas em livros, artigos e revistas; reunindo dados que apontam o medicamento cloranfenicol como maior risco de causar anemia aplástica, sendo o medicamento com maior número de casos registrados, também foi incluído diagnóstico e tratamentos para doença.

Palavras-chave: anemia; anemia aplástica; anemia medicamentosa; anemia aplástica adquirida; medicamentos; cloranfenicol.

ABSTRACT

Anemias are defined as hematological alterations that result in a decrease in the concentration of red blood cells and hemoglobin, which play an essential role in oxygen transport. They can be classified according to the cellular characteristics of the erythrocytes and etiology. They present serious causes, and it is important to study and differentiate the symptoms, besides the physiopathological and morphological characteristics. Aplastic anemia (AA) is a rare disease that has no specific cause, is characterized by pancytopenia in peripheral blood in conjunction with a hypocellular bone marrow. It can be classified as acquired or congenital. Secondary AA occurs when there is direct injury to the hematopoietic cells in the bone marrow, either from radiation or from the use of cytotoxic drugs. Some drugs, such as chloramphenicol, can cause some individuals to develop AA by a rare idiosyncratic side effect to drugs, for this reason, this drug should be reserved for situations in which it is the drug of choice for certain infections (such as typhoid fever) that can put the patient's life at risk. In this way, The aim of this work was to approach the aplastic anemia caused by the use of medicines, through research in books, articles and magazines, data was gathered where they point the chloramphenicol medicine as the greatest risk of causing aplastic anemia, being the medicine with the greatest number of registered cases, it was also included diagnosis and treatments for the disease.

Keywords: anemia; aplastic anemia; drug anemia; acquired aplastic anemia; drugs; chloramphenicol.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Biópsia de medula óssea.....	21
Figura 2 - Molécula do cloranfenicol.....	31
Figura 3 - Inibição da síntese proteica pelo cloranfenicol.....	32
Figura 4 - Medula óssea de paciente com Anemia aplástica em lente de microscópio.....	35

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Tipos de alterações hematológicas induzidas por fármacos.....	29
Quadro 2 - Exames laboratoriais para diagnóstico de AA.....	34

LISTA DE FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1 - Classificação das anemias conforme sua fisiopatologia e morfologia.....	24
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Locais da hematopoese.....	20
Tabela 2 - Causas da anemia aplástica.....	25
Tabela 3 - Achados laboratoriais da AA.....	36

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVO.....	17
3. MÉTODOS	18
4. DESENVOLVIMENTO	19
4.1 MEDULA ÓSSEA E HEMATOPOIESE	19
4.2 DEFINIÇÃO DE ANEMIA	22
4.3 ANEMIA APLÁSTICA	24
4.4 ANEMIA APLÁSTICA MEDICAMENTOSA	27
4.5 ANEMIA APLÁSTICA CAUSADA PELO CLORANFENICOL.....	30
4.6 DIAGNÓSTICO DA ANEMIA APLÁSTICA	33
4.7 TRATAMENTO.....	36
4.8 PROGNÓSTICO	39
5. DISCUSSÃO	40
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
REFERÊNCIAS.....	44

1. INTRODUÇÃO

A anemia aplástica (AA) é uma doença rara que não possui causa específica, é caracterizada por pancitopenia no sangue periférico em conjunto com uma medula óssea hipocelular, segundo a origem, pode ser classificada como adquirida ou congênita. A biópsia de medula óssea dos pacientes com AA mostra características predominantes de substituição por gordura, hipocelularidade, e no mielograma pode apresentar pequena quantidade de fibroblastos, linfócitos e plasmócitos (ZAGO, 2013).

A incidência de AA no Brasil é estimada em 2-4 casos / 1.000.000 pessoas ao ano, de acordo com os estudos ocorrem com mais frequência, em cerca de metade dos casos, em pacientes até os 30 anos, tendo o seu segundo pico, com menor frequência após os 60 anos. Ao redor do mundo, sua incidência é de 2 – 14/ 1.000.000 indivíduos, sendo que o maior número de casos relatados ocorre na Ásia em comparação à Europa, acometendo pessoas na faixa etária de 15 a 25 anos. Já na AA congênita a principal faixa etária está entre 2-5 anos de idade, sendo rara nos primeiros 12 meses de vida (MURAHOVSKI, 2013).

Diz-se, especificamente da AA induzida por drogas, que é uma condição anormal do sangue que ocasiona alta mortalidade em aproximadamente 50% das pessoas que apresentam esta doença, onde as células-tronco hematopoiéticas multipotentes sofrem modificações antes da sua diferenciação em células-tronco comprometidas, e assim, essas modificações levam a uma redução da produção de eritrócitos, plaquetas e neutrófilos circulantes (SYED et al., 2021).

A forma adquirida da anemia aplástica pode ocorrer devido à dose ingerida de um determinado medicamento, em conjunto com o tempo de administração (dias, meses, ou uso eventual), por doenças autoimunes, vírus, radiação e drogas. Os sintomas dos pacientes com este quadro de anemia são variáveis, podendo levar períodos longos para a manifestação de algum sintoma (MURAHOVSKI, 2013). A anemia aplástica adquirida, pode se apresentar também de forma idiopática, sendo

assim, não se tem um fator específico que ocasione a doença (MALUF, 2000; MARTINS, 2015).

Diversos medicamentos podem causar a anemia aplástica adquirida, dentre eles metotrexato, fenobarbitona, daunorrubicina e cloranfenicol (SYED et al., 2021).

Segundo a intensidade, AA pode se apresentar como uma anemia moderada ou grave, sendo essencial definir o grau da doença, pois de acordo com o grau de evolução será definido o método de tratamento. Pode-se classificar a AA em três graus, sendo grave, quando a contagem de reticulócitos for inferior a 1%, moderada quando apresenta menos do que 30% de celularidade na avaliação da medula óssea, e muito grave quando a medula óssea apresenta menos do que 20% de celularidade (PASQUINI et al., 2000; ZAGO 2013).

Ainda não está totalmente esclarecido como alguns agentes químicos podem levar ao desenvolvimento da anemia aplástica, mas estudos apontam para a vulnerabilidade específica adquirida ou genética das células tronco pluripotentes para o desenvolvimento deste evento (PASQUINI et al., 2000).

Na anemia aplástica induzida por drogas, pode ocorrer ação inibitória da síntese mitocondrial ou ainda inibição da síntese de DNA nos pacientes, explicando o efeito citotóxico provocado por certos medicamentos (OLIVEIRA, 2018).

Esses efeitos citotóxicos podem ser revertidos com a retirada do medicamento mesmo que tenham levado a alterações na hematopoese, mas em certos casos essa toxicidade pode levar a efeitos irreversíveis e até mesmo fatais (OLIVEIRA, 2018).

O diagnóstico de AA deve ocorrer pela associação de diversas técnicas. Por ser uma doença rara, a conclusão ocorre por meio de um diagnóstico de exclusão assim, deve-se realizar a análise do sangue periférico e da medula óssea, tanto por meio do aspirado que permite melhor avaliação citológica, quanto da biópsia, para validação da celularidade (PASQUINI et al., 2000).

Importante também avaliar a dosagem do ferro sérico, de vitamina B12 e folato, o índice de saturação de transferrina e ferritina para excluir outras formas de anemia (SEBER et al., 2008; LORENZI et al., 2006).

O resultado do hemograma mostra pancitopenia, geralmente com valores de hemoglobina inferiores a 10 g/dL, plaquetas abaixo de 50.000/mm³ e neutrófilos abaixo de 1.500/mm³. Também, baixa contagem de reticulócitos (abaixo do limite considerado normal para o método). Já na biópsia medular, encontra-se redução dos precursores hematopoiéticos (SILVA et al., 2018).

Alguns sinais e sintomas relatados pelos pacientes que podem auxiliar no diagnóstico são dores de cabeça, palidez, fadiga, tontura, suscetibilidade a infecções, entre outros. Parte dos pacientes que possuem AA apresentam petéquias na pele, sangramento gengival, também podendo apresentar febre (SILVA et al., 2018).

Caso a doença seja diagnosticada em seu estágio inicial, o paciente pode ser encaminhado para um atendimento especializado com maior agilidade e dessa forma, ter a oportunidade de ter acesso a um tratamento satisfatório para o prolongamento de sua sobrevida, com maiores chances de obter a regeneração da medula óssea (SILVA et al., 2018).

As principais opções de tratamento para um paciente com AA, são a terapia imunossupressora e o transplante alogênico de células-tronco. Sendo a terapia imunossupressora o tratamento mais indicado para paciente com mais de 40 anos, e para aqueles que não podem realizar o transplante alogênico (SYED et al., 2021).

2. OBJETIVO

Realizar uma pesquisa aprofundada baseada em artigos científicos e consultas bibliográficas referentes a anemia aplástica adquirida por medicamentos, com ênfase no uso oral do cloranfenicol.

3. MÉTODOS

Levantamento bibliográfico para o fim de se realizar uma revisão bibliográfica utilizando os bancos de dados *Scielo*, *Pubmed*, *Google Acadêmico*, *Revistas Científicas* e livros pertinentes ao tema.

Foi estabelecido como palavras chaves para a busca: anemia aplástica; medicamentos; anemia medicamentosa; anemia aplástica adquirida; cloranfenicol e seus correspondentes na língua inglesa.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 MEDULA ÓSSEA E HEMATOPOESE

A medula óssea é conhecida como órgão central responsável pela formação das células sanguíneas, nela estão localizadas as células-tronco pluripotentes que podem se autorrenovar, como também se diferenciar e produzir células adultas que serão lançadas na periferia, essa produção é feita constantemente. Corresponde a aproximadamente de 4 a 5% do peso corporal, sendo um dos maiores órgãos do corpo humano. Sua estrutura anatômica permite que as células pluripotentes se proliferem e se multipliquem e, ao mesmo tempo, permite sua diferenciação (HOFFBRAND, 2013).

No indivíduo adulto a medula óssea tende a restringir-se ao esqueleto central, sendo encontrada com maior facilidade nos ossos íliacos, costelas e esterno, além das extremidades proximais do fêmur e úmero; apresenta cor vermelho-escuro com alta vascularização e à medida que vai se tornando menos ativa, pela substituição por células de gordura, acaba adquirindo aspecto amarelado (LORENZI, 2006 e HOFFBRAND, 2013).

A medula constitui o ambiente que se adequa para a sobrevivência e auto renovação das células-tronco e também forma as células progenitoras diferenciadas. Esse meio apresenta uma rede microvascular e células do estroma que incluem adipócitos, fibroblastos, células endoteliais e macrófagos; secretam moléculas extracelulares para formação de uma matriz extracelular e também são capazes de secretar vários outros fatores de crescimento que são necessários para a sobrevivência da célula-tronco (HOFFBRAND, 2013).

A palavra hematopoese significa formação das células sanguíneas, a partir de uma população de células indiferenciadas. Engloba os estudos de todos os fenômenos pertencentes com a origem, maturação e multiplicação das células precursoras ou primordiais das células sanguíneas, a nível da medula óssea (LORENZI, 2006).

O saco vitelino é o principal local de hematopoese durante as primeiras semanas de gestação. A hematopoese definitiva deriva de uma população de células tronco, localizadas pela primeira vez na aorta dorsal, designada região AGM (aorta, gônadas, mesonefros). Durante 6 a 7 meses da vida fetal o fígado e o baço são os principais órgãos hematopoéticos, diminuindo essa atividade ao final deste período, mas ainda continuam a produzir células sanguíneas até 2 semanas depois do nascimento. O sítio hematopoético mais importante a partir de 6 a 7 meses da vida fetal, durante a infância e vida adulta é medula óssea sendo a fonte de células sanguíneas novas, conforme mostrado na tabela 1 (HOFFBRAND, 2013).

Tabela 1: Locais da Hematopoese

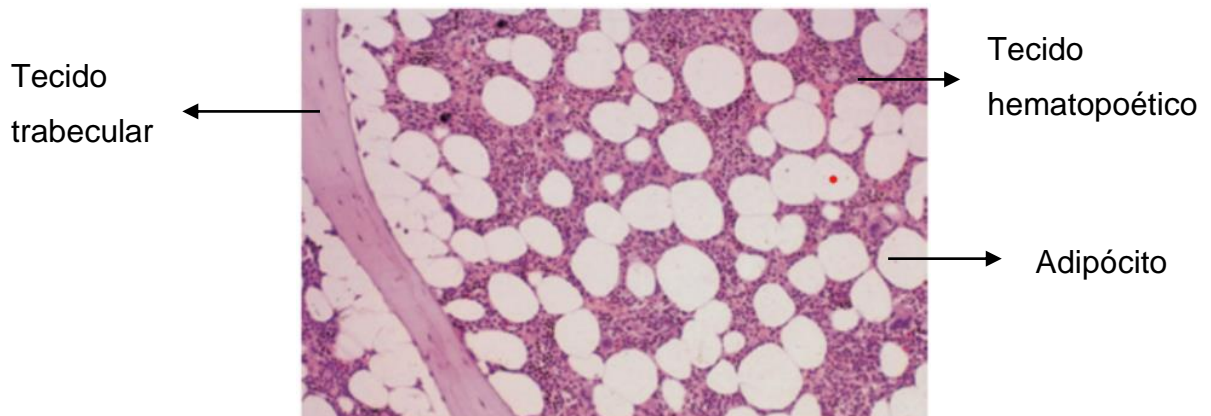
IDADE	LOCAL
Feto	0- 2 meses -> Saco vitelino
	2 - 7 meses -> Fígado, baço
	5 - 9 meses -> Medula óssea
0 a 2 anos	Medula óssea ao longo do corpo
Adulto	Medula óssea de Vértebras, costelas, crânio, esterno, sacro, pelve e extremidades proximais do fêmur

Fonte: Adaptado de HOFFBRAND, 2013

A Hematopoese tem início com uma célula tronco pluripotente, podendo se autorrenovar como também pode dar origem às distintas linhagens celulares. Essas células possuem capacidade de repovoar uma medula, onde células-tronco tenham

sido eliminadas por agentes quimioterápicos letais ou radiação (HOFFBRAND, 2013).

Figura 1: Aplasia medular. Biópsia de medula óssea normal. Coloração por hematoxilina-eosina; aproximadamente 50% do tecido intertrabecular é hematopoético e 50% é gordura.



Fonte: HOFFBRAND, 2013

A hematopoese tem início com a mitose das células-tronco, em cada divisão ocorre a auto renovação onde uma célula-filha repõe a célula-tronco e a outra se compromete em sua diferenciação. As células progenitoras que estão precocemente comprometidas expressam baixos níveis dos fatores de transcrição que se comprometem com linhagens específicas. Sendo assim, pode variar tanto por sinais externos recebidos pelas células progenitoras como por alocações aleatórias (HOFFBRAND, 2013).

A regulação da hematopoese depende tanto de interação célula-célula quanto de fatores de crescimento solúveis que compõem os nichos hematopoéticos e estão presentes em diferentes microambientes (ZAGO et al., 2013).

As glicoproteínas secretadas pelas células estromais atuam na sobrevivência, diferenciação e proliferação das células do meio, sendo responsáveis pela ação dos fatores de crescimento. As citocinas e hormônios se ligam a receptores específicos

nas superfícies das células progenitoras e células-tronco assim exercendo uma atividade modulatória sobre essas células (ZAGO et al., 2013).

Esses fatores, como G-CSF (Fator estimulador de colônias granulocíticas), GM-CSF (Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos) e a eritropoetina não apresentam uma única função, podendo ser relevantes para a sobrevivência das células-tronco, em uma associação de citocinas ou contribuir para função de células diferenciadas em uma nova combinação (ZAGO et al., 2013).

Devido a esses efeitos, os fatores citados podem contribuir de duas maneiras: 1- agindo em sinergismo na proliferação de uma subpopulação específica de células precursoras e 2- permitindo sua diferenciação e proliferação, caso contrário, permaneceriam em repouso ou morreriam (ZAGO et al., 2013).

4.2 DEFINIÇÃO DE ANEMIA

Anemias são definidas como alterações hematológicas que resultam da diminuição na concentração de eritrócitos e hemoglobina que apresentam um papel essencial no transporte de oxigênio, sendo este último o parâmetro mais recomendado pela OMS (Organização Mundial de Saúde). Esses valores variam de acordo com o sexo, idade, período gestacional e pode ter alteração devido à estimulação hormonal. Podem ainda ser classificadas de acordo com as características celulares dos eritrócitos e quanto à etiologia. Apresentam diversas causas, sendo muito importante realizar o estudo e a diferenciação dos sintomas, além das características fisiopatológicas e morfológicas (LORENZI, 2006, RODRIGUES, 2019 e SILVA et al., 2013).

Os sintomas de anemia mais leves são irritabilidade, dores de cabeça, cansaço, palidez e em anemias mais graves são comuns taquicardia, dor torácica, confusão mental, distúrbios visuais, aumento do fígado, aumento de líquido nos membros e os pacientes apresentam ainda, aumento da dispneia (RODRIGUES, 2019).

A anemia pode ser classificada em relação ao tamanho das hemácias e índice de coloração, utilizando para isso valores dos índices hematimétricos como volume corpuscular médio (VCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM). Também pode mostrar alteração na morfologia das hemácias, que é observada em lâmina por meio do esfregaço sanguíneo (LORENZI, 2006).

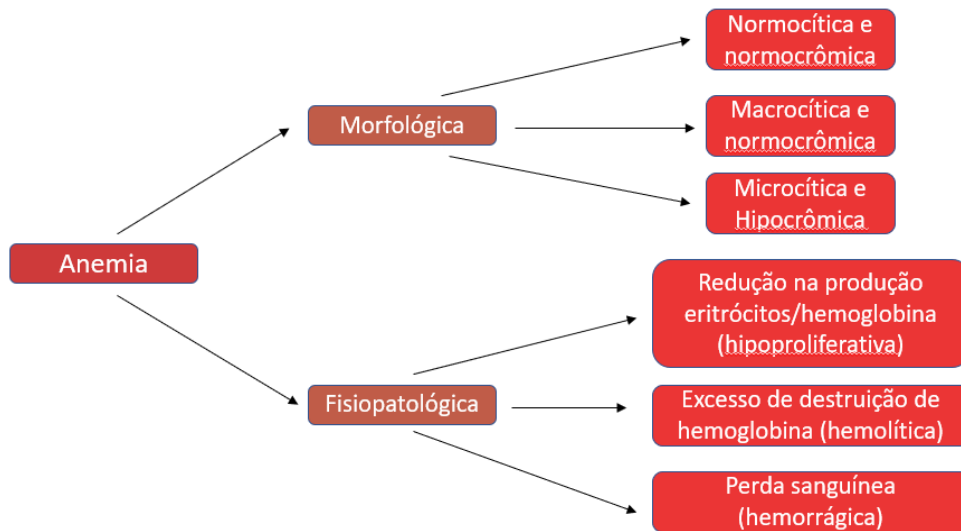
As anemias podem ser classificadas também de maneira fisiopatológica, levando em consideração os processos que levam a origem da anemia, sendo assim divididas em três grupos:

1- Anemias por perdas sanguíneas (hemorrágicas agudas ou crônicas) sendo as agudas decorrentes de acidentes, rupturas de úlceras, procedimentos cirúrgicos. Já as crônicas estão associadas a sangramentos crônicos ou perdas patológicas de ferro.

2- Anemias por redução da produção dos eritrócitos (hipoproliferativas) apresentam múltiplas causas e estão relacionadas à carência de micronutrientes essenciais como vitamina B12, ferro e folato, a doenças crônicas, alterações na célula-tronco e à presença de infiltrado medular neoplásico.

3- Anemias por excesso de destruição dos eritrócitos (hemolíticas) são causadas devido à redução da sobrevivência dos eritrócitos decorrente da destruição precoce dos mesmos, relacionadas com alterações de elementos constitucionais dos glóbulos vermelhos ou fatores externos (CUNHA et al., 2019).

Fluxograma 1 - Classificação das anemias conforme sua fisiopatologia e morfologia



Fonte: Adaptado de POLI NETO, 2004

4.3 ANEMIA APLÁSTICA

A anemia aplástica (AA) é uma doença rara que não possui causa específica, é caracterizada por pancitopenia no sangue periférico em conjunto com uma medula óssea hipocelular. Pancitopenia representa a redução tanto de leucócitos, como de plaquetas e glóbulos vermelhos. Esta anemia pode ocorrer por diversos fatores, causando uma diminuição na produção de eritrócitos na medula óssea ou uma elevação de sua destruição periférica (HOFFBRAND, 2013).

Segundo a origem, pode ser classificada como adquirida ou congênita. A biópsia de medula óssea dos pacientes com AA mostra características predominantes de substituição por gordura, hipocelularidade, e no mielograma pode apresentar pequena quantidade de fibroblastos, linfócitos e plasmócitos (ZAGO et al., 2013).

AA secundária ocorre quando há lesão direta das células hematopoéticas na medula óssea, seja por radiação ou por uso de fármacos citotóxicos. Esta aplasia pode ser temporária, como as decorrentes do efeito de antimetabólitos (por exemplo, o metotrexato) ou de inibidores mitóticos, como a daunorrubicina; já os agentes alquilantes podem levar à aplasia crônica da medula. Alguns fármacos como o cloranfenicol, podem fazer com que alguns indivíduos desenvolvam AA por efeito colateral idiossincrásico raro a fármacos, por esse motivo, esse medicamento deve ser reservado para situações em que ele seja o medicamento de escolha para certas infecções (como a febre tifoide) que podem colocar a vida do paciente em risco (HOFFBRAND, 2013).

As diversas causas da Anemia aplástica descritas acima podem ser visualizadas na Tabela 2, a seguir:

Tabela 2: Causas da anemia aplástica

PRIMÁRIAS	SECUNDÁRIAS
Congênita (tipos Falconi e não Falconi)	Radiação ionizante: exposição acidental (isótopos, radioterapia, usinas nucleares, radioativos e entre outros).

<p>Idiopática adquirida</p>	<p>Agentes químicos: benzeno, organofosfatos e outros solventes orgânicos, DDT e outros pesticidas, organoclorinas, drogas recreacionais (ecstasy).</p> <p>Fármacos: que regularmente causam depressão medular (p. ex., cloranfenicol, sulfonamidas, ouro, anti-inflamatórios, antitireoideos, psicotrópicos, anticonvulsivantes, antidepressivos).</p> <p>Vírus: hepatite viral (na maioria dos casos não A, não B, não C), vírus Epstein-Barr</p>
------------------------------------	---

Fonte: Adaptado de HOFFBRAND, 2013

AA pode acometer pacientes de qualquer idade, existe um pico de incidência geralmente em torno dos 30 anos e é mais comum no sexo masculino. Pode se comportar de maneira aguda ou insidiosa, com sintomas e sinais resultantes de anemia, trombocitopenia e neutropenia com infecções na boca e garganta, sangramento gengival, epistaxe e menorragia. O fígado, baço e linfonodos não ficam aumentados (HOFFBRAND, 2013).

AA apresenta uma incidência que pode variar geograficamente, apresenta-se com maior frequência em países orientais no que nos ocidentais. Diz-se que fatores ambientes tem uma importância maior que os genéticos para explicação dessa diferença (SILVA, 2018).

A anemia aplástica foi descrita em 1888 por Paul Ehrlich que relatou pela primeira vez o caso de um paciente com AA. O nome da doença foi definido em

1904 por Louis Henri Vaquez. Com o passar dos anos foram sendo armazenadas as características clínicas desta doença, e no início do século XX, essas características foram determinadas por patologistas, entre eles Richard C. Cabot (YOUNG, 2018).

Após a definição do nome da doença, perceberam que essa terminologia havia ficado desconexa, uma vez que o termo anemia corresponde à habilidade de quantificar os glóbulos vermelhos e dosar a hemoglobina. Já o termo aplástico corresponde a uma falha medular na formação sanguínea, em conjunto com a falha hematopoética, devido a medula ser o órgão-alvo de múltiplos mecanismos fisiológicos (YOUNG, 2018).

Contribuindo para a desconexão do termo, acrescenta-se a informação que grande parte dos pacientes que apresentam AA, são ainda caracterizados com um quadro de pancitopenia (YOUNG, 2018).

4.4 ANEMIA APLÁSTICA MEDICAMENTOSA

Quando se fala de AA induzida por medicamentos, refere-se à interferência destes em processos vitais das células. Os medicamentos são usados para destruir células malignas, porém eles também podem causar lesões em células normais da medula óssea (OLIVEIRA, 2018). Em grande parte dos casos de AA, as alterações sanguíneas são ocasionadas por substâncias que causam toxicidade ao sistema hematológico (sangue) (SILVA et al., 2018).

Atualmente, já se encontra uma lista de aproximadamente 400 medicamentos, que são caracterizados como agentes etiológicos da AA adquirida, o que corresponde a 2/3 do total de casos de AA do mundo (SILVA et al., 2018).

Foi realizado um trabalho epidemiológico em Karachi - Paquistão, entre 2015 e 2018, onde foi feito um estudo caso controle, em que havia um total de 887 indivíduos, sendo 191 casos e 696 controles. Foi encontrada uma incidência global de 0,6 a 1,2 casos, que representa o limite inferior e superior na população masculina, sendo maior que a feminina, totalizando 129 casos em homens e 62

casos em mulheres. Neste trabalho também foi contabilizado que a faixa etária acometida compreendia indivíduos de 16 a 30 anos (SYED et al., 2021).

O efeito citotóxico do fármaco, durante o processo de eritropoese, apresenta-se como resultado da ação inibitória da síntese mitocondrial, porém pode levar também à inibição da síntese de DNA. Na maioria dos indivíduos que recebem altas doses de uma droga por um longo período, costuma ocorrer a depressão farmacológica da hematopoese (OLIVEIRA, 2018).

A aplasia induzida por drogas ocorre devido a efeitos tóxicos diretos de uma droga na medula óssea ou por respostas quantitativamente anormais a determinadas substâncias químicas independentes da dose desta droga (VANDENDRIES e DREWS, 2006).

Os efeitos mielotóxicos induzidos por drogas relacionados à aplasia medular podem ser revertidos quando se faz a descontinuação da droga, levando à solução da aplasia. Já no caso da aplasia com reações idiossincráticas induzidas por drogas, na maioria dos casos não ocorre reversão. Algumas drogas, como o cloranfenicol, são capazes de ocasionar a síndrome mielotóxica e idiossincrática de supressão da medula óssea (VANDENDRIES e DREWS, 2006).

AA também mostra um alto número de eventos pelo uso de agentes alquilantes como: bussulfato, ciclofosfamida, melfalam e mostarda nitrogenada; e antimetabólitos como: fluorouracil, mercaptopurina e metotrexato; antibióticos citotóxicos como: daunorrubicina, doxorrubicina e mitoxantrona (ARAUJO, 2013).

Grande parte dos medicamentos citados acima podem causar alguns tipos de citopenias seletivas, como a agrunocitose. Para causar a AA, o indivíduo necessita apresentar predisposição imunológica e metabólica, mas como dito anteriormente, pode ser revertida por meio da descontinuação do uso do fármaco (ARAUJO, 2013).

Pacientes com anemia aplástica medicamentosa apresentam uma porcentagem superior de linfócitos T citotóxicos ativos que transportam receptores IL-2, levando ao excesso de linfocinas como o Interferon- γ (IFN- γ) e fator de necrose

tumoral (TNF). Na medula de pacientes com AA o gene Interferon- γ (IFN- γ) está hiperativo. Depois da estimulação genética as citocinas como IL-2, são liberadas e agem nos receptores IL-2R induzindo a expansão clonal. Então, o Interferon- γ (IFN- γ) inicia a sua ação de cascata de ativação, ativando fatores de transcrição JAK e STAT resultando no aumento da produção da enzima NOS (óxido nítrico sintetase), levando ao aumento de óxido nítrico (NO), que devido ao aumento da toxicidade acarreta diminuição do ciclo celular, diminuição da síntese proteica e apoptose celular, levando desta forma à falha na hematopoese (HORIKAWA et al.,1997; YOUNG, 2001; MARTINS et al., 2007; STERN et al., 2007).

Quadro 1 – Alterações hematológicas relacionadas a determinados fármacos

Agranulocitoses e anemia aplástica	Acetazolamida, alopurinol, anfetamina, captopril, carbamazepina, carbimazol, cimetidina, cloranfenicol, cloroquina, dapsona, estreptomicina, etosuximida, fenilbutazona, fenitoína, indometacina, lisinopril, meprobamato, metimazol, mianserina, naproxeno, pesticidas, pirimetamina, piroxicam, sais de ouro, salicilatos, solventes orgânicos, sulfadiazina, sulfanilamida, sulfasalazina, sulfatiazol, ticlopidina, tioridazina, trimetropim+sulfametoxazol.
Trombocitopenia	Ácido Nalidíxico, Álcool, Anfotericina-B, Amrinona, Carbamazepina, Cefalosporinas,

	Clorpropamida, Digitoxina, Digoxina, Diuréticos Tiazídicos, Fenilbutazona, Fenotiazina, Flucitosina, Furosemida, Heparina, Hidralazina, Ibuprofeno, Interferon, Levamisol, Metildopa, Penicilamina, Penicilinas, Pirimetamina, Propanolol, Quinidina, Quinina, Rifampicina, Sulfonamidas, Tolbutamida, Trimetoprim.
--	---

Fonte: Adaptado de VALLES & CALLOL, 2000 e HUMV, 2010

Como visto, a anemia aplástica pode ser decorrente da ação deletéria de diversos medicamentos e o cloranfenicol é o que apresenta maior número de casos já registrados, pacientes que utilizam este medicamento apresentam 25 vezes mais riscos de adquirir esta doença (ARAUJO, 2013).

4.5 ANEMIA APLÁSTICA CAUSADA PELO CLORANFENICOL

A aplasia provocada por cloranfenicol ocorre apenas em cerca de um a cada 60.000 cursos terapêuticos, e esse número é considerado uma estimativa exagerada por alguns pesquisadores. Apesar disso, essa droga é conhecida como a mais implicada na etiologia da anemia aplástica. Existem dois mecanismos que são relacionados com o risco para um tratamento com a droga (VARGAS, 2013).

O primeiro mecanismo varia de acordo com a dose utilizada. Pode ser reversível mediante interrupção do uso e com uma resposta rápida a essa interrupção. O segundo mecanismo não varia de acordo com a dose utilizada, ocorre tardiamente, às vezes após meses ou semanas de utilização (VARGAS, 2013).

O cloranfenicol é um antibiótico produzido pelo *Streptomyces venezuelae*, foi introduzido na prática clínica em 1948, e após um tempo já foi observado que

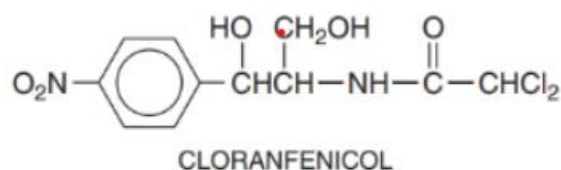
poderia provocar discrasias sanguíneas graves e fatais, por este motivo hoje é reservado para tratamento de infecções potencialmente fatais, como por exemplo meningite e infecções por riquetsias, caso os pacientes não possam receber outros fármacos, quer seja por resistência ou alergia (BRUNTON et al., 2018).

É um antibiótico de amplo-espectro, competente no combate à bactérias gram negativas e gram positivas, e outros microorganismos, é utilizado também em tratamentos de febre tifoide e meningite. Nos países desenvolvidos, como Estados Unidos, Canadá e os da União Europeia, o uso de cloranfenicol é classificado como ilícito, sendo vetado de indicações médicas (FREITAS, 2016).

Este medicamento é liberado no Brasil para ser administrado por meio tópico, parenteral ou oral. Na sua forma oral, o medicamento sofre uma rápida absorção por meio do trato gastrointestinal. Através do meio parenteral, ocorre hidrólise para a absorção do medicamento, sendo assim, 30% do medicamento pode ser excretado pelos rins, antes mesmo do processo de hidrólise (BRUNTON et al., 2018).

Apresenta em sua estrutura um nitrobenzeno, que é proveniente do ácido dicloroacético, que tem a capacidade de impossibilitar a síntese de proteínas das bactérias (ANVISA, 2007; BRUNTON et al., 2007).

Figura 2: Molécula do cloranfenicol

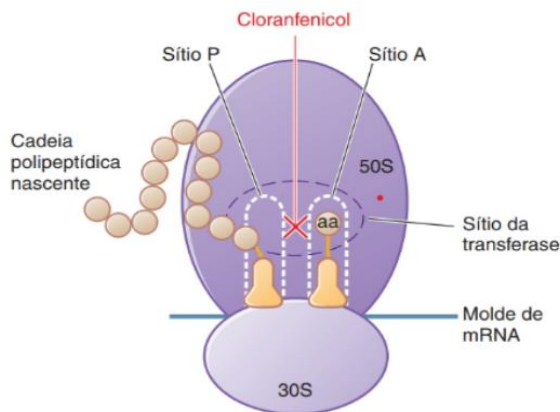


Fonte: BRUNTON, 2018.

É um medicamento que age inibindo o processo de síntese proteica, consegue se infiltrar nas bactérias através da difusão facilitada, agindo em grande

parte na subunidade ribossômica 50S. Impede a ligação da extremidade do aminoacil tRNA que apresenta o aminoácido ao sítio adepto na subunidade ribossômica 50S. Através disso, a interação entre peptidiltransferase e seu substrato aminoácido não pode ocorrer, ocorrendo então inibição da ligação peptídica. Também é capaz de inibir a síntese proteica mitocondrial, em células de mamíferos no ribossomo 70S (sendo, semelhante aos ribossomos bacterianos) (BRUNTON et al., 2018).

Figura 3: Inibição da síntese proteica pelo cloranfenicol



Fonte: BRUNTON, 2018

Dependendo da dose utilizada, o medicamento pode se manifestar de maneira tóxica para o organismo do paciente, por meio de uma resposta idiossincrática, desenvolvendo assim a AA. (BRUNTON et al., 2018).

A exposição ao cloranfenicol, agentes alquilantes e outros, leva à aplasia medular devido às lesões intrínsecas provocadas nas células progenitoras (*stem cells*), com lesão direta do DNA celular (PASQUINI, 2000).

O cloranfenicol acaba afetando o sistema hematopoético de duas maneiras: através do efeito tóxico relacionado com a dose, se manifestando na forma de

trombocitopenia, anemia ou leucopenia. Ou através de uma resposta idiossincrásica se manifestando por anemia aplástica, podendo levar em muitos casos a pancitopenia fatal. A supressão eritroide relacionada com a dose é reversível e provavelmente seja um reflexo da ação inibitória do cloranfenicol sobre a síntese de proteínas mitocondriais nos precursores eritroides, assim comprometendo a incorporação do ferro ao heme. AA apresenta um percentual de aproximadamente 70% dos casos de discrasia sanguínea causada pelo cloranfenicol (BRUNTON et al., 2018).

4.6 DIAGNÓSTICO DA ANEMIA APLÁSTICA

O diagnóstico de AA é dado por meio de exclusão, a partir da observação de sinais, sintomas, exames físicos e laboratoriais. O paciente pode apresentar queixas de tontura, fraqueza, cansaço fácil e desânimo devido à anemia, e em casos mais graves podem aparecer queixas hemorrágicas. Por meio do exame físico observa-se palidez cutâneo mucosa, petéquias, púrpuras, ausência de adenomegalias, bem como de hepato e esplenomegalia. Em alguns casos, podem ocorrer relatos de eliminação da urina com coloração alterada, semelhante à cor do refrigerante Coca Cola, sendo sugestivo de hemoglobinúria paroxística noturna (LORENZI et al., 2006).

Entre os exames laboratoriais, devem ser solicitados o hemograma com avaliação do esfregaço sanguíneo, contagem de reticulócitos, aspirado e/ou biópsia de medula óssea (SCOTT, et al. 2018; BAIN et al., 2010).

Resultados destes exames laboratoriais mostram o hemograma apresentando uma anemia normocítica e normocrômica, leucócitos e plaquetas diminuídos; assim como os valores de reticulócitos, mas com dosagens de ferro sérico elevadas. O mielograma apresenta uma medula hipocelular, com vacúolos citoplasmáticos nos pronormoblastos (proeritroblastos) e não apresenta eritroblastos com maturação avançada, como resumido no quadro 2 a seguir (LORENZI et al., 2006):

Quadro 2: Exames laboratoriais para diagnóstico de AA

Exames	Sem anemia	Anemia Aplástica
Reticulócitos	Normal	Reduzido
Ferro sérico	Normal	Aumentado
Leucócitos	Normal	Reduzido
Plaquetas	Normal	Reduzido
Biópsia de medula	Normal	Redução da celularidade em 25% do valor de referência
Mielograma	Normal	Hipocelular, com vacúolos citoplasmáticos nos proeritoblastos e não apresenta eritroblastos tardios

Fonte: Adaptado de Oliveira, 2018.

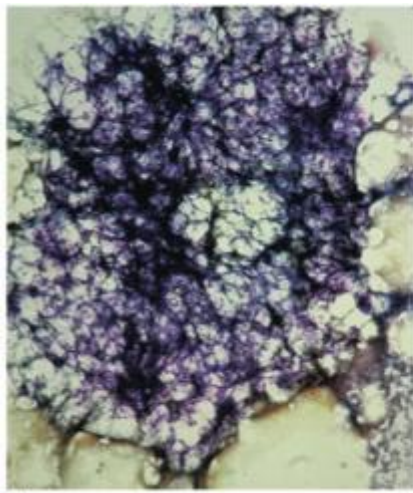
No mielograma é observada uma hipocelularidade global. As três linhagens celulares apresentam uma quantidade reduzida nos esfregaços obtidos por punção. A modificação de medula óssea vermelha para amarela ocorre por substituição por tecido adiposo (PITA et al., 2008).

A medula óssea apresenta um aumento de tecido gorduroso, aumento do número de histiócitos e macrófagos (LORENZI, 2006). Quando ocorrer dificuldade ao acesso para obtenção do material por punção aspirativa, recorre-se a biópsia de medula óssea. O material obtido deve ser corado por hematoxilina-eosina, e mostra o aumento do tecido gorduroso e fibras reticulínicas, diminuição do parênquima

hematopoético, podendo apresentar edema nas traves e necrose celular (LORENZI et al., 2006).

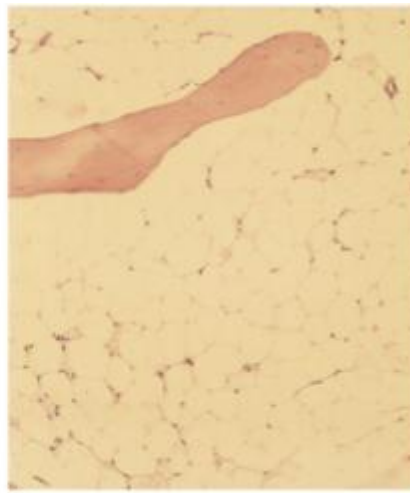
A realização da biópsia de medula óssea é de grande importância para que se possam excluir possíveis alterações de esclerose óssea ou do tecido de sustentação medular por fibrose e também para detecção de células anômalas (LORENZI et al., 2006).

Figura 4: Medula óssea de paciente com Anemia aplástica em lente de microscópio. Apresenta acentuada redução das células hematopoéticas e aumento dos espaços gordurosos.



(a)

(a) Fragmento aspirado



(b)

(b) biópsia com trefina

Fonte: HOFFBRAND, 2013

Tabela 3: Achados laboratoriais da AA

ACHADOS LABORATORIAIS NA ANEMIA APLÁSTICA
1 – Leucopenia, em casos graves a contagem de linfócitos é baixa;
2 - Neutrófilos normais;
3 - Reticulócitos baixos;
4 – Trombocitopenia;
5 – Sangue periférico não apresenta células alteradas morfológicamente;
6 – Medula óssea apresenta hipoplasia, perda de tecido hematopoético e substituição por gordura;
7 – AA grave, o hemograma apresenta:
Neutrófilos < 500/uL
Plaquetas < 20.000/pL
Reticulócitos < 20.000/uL
Celularidade medular <25%

Fonte: Adaptado de HOFFBRAND, 2013

4.7 TRATAMENTO

O tratamento das AAs varia de acordo com o grau de gravidade, estágio da doença e idade do paciente, as anemias aplásticas secundárias causadas por ação de um agente tóxico tem como primeira forma de tratamento fazer a interrupção desse medicamento (LORENZI et al., 2006).

Considerando a intensidade e número de alterações hematológicas encontradas, as AAs são divididas em dois grupos para melhor escolha do tratamento, o primeiro grupo é anemia aplástica grave (AAS) que compreende aqueles casos que apresentam anemia e plaquetopenia intensas, necessitando de transfusão de plaquetas e hemácias como tratamento. O segundo grupo, anemia aplástica não-grave, compreende aqueles casos que apresentam anemia, plaquetopenia e neutropenia discretas, não havendo necessidade de transfusão sanguínea (LORENZI et al., 2006).

Em caso de tratamento de suporte, é feita transfusão profilática de plaquetas quando a contagem destas células estiver abaixo de $10.000/\text{mm}^3$, ou quando ocorrer sangramento ativo ou febre. As transfusões de concentrados de hemácias devem ser correspondentes aos sintomas anêmicos (MURAHOVSKI, 2013).

Quando ocorrer risco de infecções o paciente deve ser afastado de portadores de doenças transmissíveis, e manter cuidados higiênicos para prevenir infecções. Caso ocorra infecção é indicado o uso de antimicrobianos (LORENZI et al., 2006).

AAs leve e moderada são tratadas com medicamentos que possuem a capacidade de estimular a medula óssea, como o ácido fólico, danazol, oximetazona, corticoterapia entre outros (HEMORIO, 2014).

O tratamento específico é feito para incluir todas as medidas para promover a normalização da hematopoese e recuperação da função medular como: fatores de crescimento, anti-IL-2 recombinante, aciclovir, transplante de medula óssea, agentes imunossupressores, corticosteroides, andrógenos e esplenectomia (LORENZI et al., 2006).

Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH): em casos de anemia grave ou muito grave é indicado o Transplante de células-tronco hematopoiéticas, que se apresentam de 3 formas: transplante alogênico onde é utilizado medula óssea de um doador compatível; transplante singênico onde utiliza-se medula óssea de um irmão gêmeo idêntico e transplante de cordão onde são utilizadas células do sangue de cordão umbilical (HEMORIO, 2014).

O TCTH alogênico aparentado é recomendado como primeiro tratamento para pacientes com até 40 anos de idade e com familiar HLA idêntico como doador. Pacientes com 40-60 anos que não tenham respondido à terapia imunossupressora combinada de primeira linha também podem realizar TCTH alogênico aparentado. O TCTH alogênico aparentado pode ser feito para pacientes com até 55 anos sem doador compatível e que já tenham realizado a terapia imunossupressora (MURAHOVSKI, 2013).

Tratamento de AA por meio dos medicamentos é realizado com terapia imunossupressora combinada. Já a terapia imunossupressora agressiva é indicada para pacientes que não apresentaram doador familiar HLA compatível; caso haja contraindicação à terapia mais agressiva, é recomendada uma terapia combinada menos agressiva (MURAHOVSKI, 2013).

Para o tratamento imunossupressor combinado podem ser utilizados medicamentos como a ciclosporina (CSA) e a imunoglobulina anti-timócito (GAT), quando estes medicamentos são utilizados juntos, podem atingir respostas da medula óssea de 60 a 80%, com uma sobrevida de até 5 anos. Esta terapia é considerada padrão para pacientes adultos, ou crianças que não são elegíveis para a realização do TCTH alogênico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Em pacientes com a idade mais avançada, como os idosos, pode-se utilizar a terapia combinada de prednisona com a ciclosporina, esta terapia é utilizada em pacientes que não possuem capacidade de suportar a terapia com GAT (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

4.8 PROGNÓSTICO

Para realizar o prognóstico do paciente, é necessário identificar em qual grau de anemia aplástica o paciente se encontra, e o tratamento que foi realizado desde a descoberta da doença. Pacientes com anemia moderada conseguem obter o controle da doença por meio de medicamentos, já pacientes em estado mais grave, necessitam de um acompanhamento mais detalhado (HEMORIO, 2014).

O prognóstico de pacientes com AA grave ou moderada tratados apenas com cuidados de suporte pode ser sombrio, com mortalidade que apresenta taxas superiores a 80% em dois anos. A sobrevida global avança em 2 anos após tratamento com terapia imunossupressora (IST) combinando ciclosporina e globulina antitimocitária (ATG) em taxas superiores a 80%, porém a sobrevida livre de eventos como morte ou necessidade de uma terapia subsequente diminui com o tempo, sendo 58% em 60 meses de acordo com estudo recente (SCHOETTLER, 2018).

5. DISCUSSÃO

Apesar da dificuldade de levantamento de dados específicos, apontamentos mostram que a anemia aplástica ocorre em 2 a 4 casos a cada 1.000.000 habitantes por ano, atingindo com maior frequência pessoas na faixa etária dos 30 anos, sendo mais frequente no sexo masculino, mas podendo ocorrer também em outras faixas etárias. Diz-se ser uma doença com baixa incidência e ocasionada por diversos fatores, acrescenta-se a esse quadro a dificuldade diagnóstica que acaba ocorrendo por exclusão (MURAHOVSKI, 2013).

É comum que para realizar o tratamento de uma doença, determinados medicamentos possam causar uma doença secundária, como é o caso da anemia aplástica medicamentosa. É importante que o ônus para o paciente, podendo ser a cura ou controle da doença já existente, seja superior ao risco de uma nova doença ou seus possíveis efeitos colaterais (SYED et al., 2021).

Nos casos de anemia aplástica adquirida por medicamentos, para começar o tratamento, o primeiro evento que deve ser realizado é a descontinuação do uso do medicamento em questão e após isso realizar o tratamento caracterizado de acordo com as condições de cada paciente (SEYD et al., 2021).

O cloranfenicol possui amplo espectro atuando em bactérias gram positivas e negativas nos casos de doenças mais resistentes a outros antibióticos tanto pelo seu alto índice de eficácia quanto pelo baixo custo, razão que pode justificar um maior uso em países subdesenvolvidos (REZENDE, 2010).

O uso do cloranfenicol ocorre em situações em que o bônus para o paciente será superior ao seu ônus. Este medicamento é utilizado para tratamento de doenças graves como a febre tifoide (causada pela *Salmonella*) e a meningite (causada pela *H. influenzae*), situações em que o paciente pode evoluir de maneira rápida para um estado degenerativo ou para óbito (FREITAS, 2016).

Nos Estados Unidos, entre 1949 e 1952, foi realizado um estudo onde 20% a 30% dos casos de AA foram ocasionados pelo uso de cloranfenicol (SYED et al.,

2021). Após isso já foram encontrados estudos onde 70% dos casos de AA mostrava como agente etiológico o cloranfenicol (MALUF et al. 2002).

Na década de 1960, foram encontrados mais de 1.000 casos de aplasia medular grave, ocasionada pelo uso do cloranfenicol. Sendo assim, este medicamento foi banido de uso e colocado sob restrições, principalmente quando utilizado em crianças (BETHESDA, 2017).

O cloranfenicol é um medicamento com índice relevante de casos de anemia aplástica, dependendo da população, encontra-se uma incidência de 1 caso a cada 60.000 pacientes que utilizam este fármaco (VARGAS, 2013). Em alguns países como os Estados Unidos e Canadá o seu uso passou a ser considerado ilícito (FREITAS, 2016). Já no Brasil, é liberado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), mediante prescrição médica, e é classificado como um medicamento de tarja vermelha, para uso de forma oral, tópica ou parenteral (BRUNTON et al., 2018).

Em um estudo de caso-controle realizado no Paquistão, em que foi avaliado o uso de diversos medicamentos como carbamazepina, fenitoína e fenobarbitona, foram encontrados 0,6 a 1,2 casos de AA causados pelo cloranfenicol, em um total de 887 indivíduos, que significa que apenas 1,1% dos casos de AA foram causados pelo cloranfenicol. Essa taxa também foi encontrada em estudos realizados na Tailândia mostrando a necessidade de mais estudos do mesmo tipo e reforçando a possibilidade levantada por alguns estudiosos de que os estudos mais antigos pudessem ter apresentado valores superestimados (SEYD et al., 2021).

A unanimidade é a recomendação para que o uso do cloranfenicol seja reservado, de modo que só deva ser utilizado em casos potenciais de óbito, onde não estejam disponíveis outros antibióticos (BETHESDA, 2017).

Baseando-se em estudos de casos e artigos científicos publicados por locais de referência sobre sua toxicidade, pode-se pressupor que o desuso do cloranfenicol embasado por esses estudos possa ter auxiliado na queda de incidência de AA

secundária ao uso deste medicamento, acometendo cada vez mais, menores percentagens da população.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A anemia aplástica desenvolvida por medicamentos apresenta uma incidência relevante, como já citado, ela pode ocorrer pelo uso de diversos fármacos. O uso principalmente do cloranfenicol já apresentou uma incidência maior ao redor do mundo.

Logo quando o medicamento foi descoberto, pelo seu alto índice de eficácia durante o tratamento de infecções por bactérias, foi utilizado como o principal medicamento de escolha em diversas situações. Estudos mostraram posteriormente, que a maioria dos pacientes que utilizou o cloranfenicol desenvolvia anemia aplástica adquirida pelo uso deste medicamento.

Por este motivo seu uso foi vetado em diversos países, podendo ser utilizado apenas em casos em que o paciente corre risco de óbito. Sendo assim, é melhor utilizar o cloranfenicol, e após isso introduzir terapias alternativas para que os danos da anemia aplástica, caso seja adquirida, sejam minimizados, trazendo ao paciente uma melhor qualidade de vida.

Acreditamos que os estudos que demonstraram essa ação secundária do medicamento tenham contribuído para a diminuição do seu uso, diminuição dos casos de AA medicamentosa e estabelecimento de restrições quanto ao seu uso; e seguindo este mesmo raciocínio, pensamos na importância de se ampliar o estudo para outros medicamentos e esclarecer os profissionais da saúde e a população em geral sobre a importância do uso controlado de medicamentos.

REFERÊNCIAS

- ANVISA (Brasil). **Antimicrobianos – bases teóricas e uso clínico**. Brasília, 2007. Disponível em: https://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/mo_dulo1/conceitos.htm
- ARAUJO, Marco Aurelio Salvino. **Anemia Aplástica no Estado da Bahia: Estudo Clínico Epidemiológico, e Investigação de Biomarcadores associados ao diagnóstico e ao prognóstico da doença**, 2013. 141 p, Tese (Doutorado Biotecnologia) – Universidade Federal da Bahia, 2013.
- BETHESDA, (MD). **CHLORAMPHENICOL**. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury, 2017.
- COSTA, Natalia Marina. **Anemia aplástica**. Artigo de conclusão de curso (Pós-graduação em hematologia clínica). Academia de ciência e tecnologia de São José do Rio Preto, 30 OUT. 2017.
- BRUNTON, Laurence L. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 13 ed. Porto Alegre, AMGH 2018, p. 1295 e 1296.
- CUNHA, A. M. G.; GODOY, A. L. P. C.; BARBOSA, C. G.; SEIXAS, M.; RICCIO, R.; FERRER, S. R.; HIALLA, T. **Coleção manuais da farmácia: Análises clínicas**. 1. ed. Sanar, 2019. v.5, 512 p.
- FREITAS, D. M.; SILVA, H. M. Aplasia medular correlacionada a administração do cloranfenicol. **Revista Cereus**, v.8, n.1, p.127-144, Tocantins, 2016.
- HOFFBRAND, A.V. e MOSS, P.A.H. **Fundamentos em hematologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. 454 p.
- HORIKAWA, K.; NAKAKUMA, H.; KAWAGUCHI, T.; IWAMOTO, N.; NAGAKURA, S.; KAGIMOTO, T. e TAKATSUKI, K. Apoptosis Resistance of Blood Cells From Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, Aplastic Anemia, and Myelodysplastic Syndrome. **Blood. Kumamoto**. v. 90, n. 7. p. 2716-2722, 1997.
- LORENZI, Therezinha Ferreira. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica**. – 4. ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 724 p.
- MALUF, Eliane Mara Cesário Pereira, **Epidemiologia da anemia aplástica adquirida severa: um estudo caso-controle realizado no Brasil**. Tese de doutorado em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2000.
- MARTINS, Ana Isabel Barros Ramos, **Aplastic anemia – from pathophysiology to diagnosis, management and treatment**. Dissertação (Mestrado integrado em medicina) - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria nº 20, de 23 de abril de 2010. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas Anemia Aplástica Adquirida. **Diário Oficial da União N° 78**: Seção 1, Brasília, DF, 27 de abril de 2010.

MURAHOVSKI, Ana Claudia Sayeg Freire, **Anemia aplástica adquirida**: Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas. Portaria SAS/MS no 1.300, 21 nov. 2013.

OLIVEIRA, Keila Siqueira Vila. **Anemia induzida por fármacos**. 2018. Trabalho de conclusão de curso (Pós-graduação em Hematologia e Banco de Sangue) - Academia de Ciência e Tecnologia, Brasil, 2018.

PASQUINI, Ricardo. **Transplante de Medula Óssea em Anemia Aplástica**. In: Simpósio: transplante de medula óssea, 2000. Ribeirão Preto. p. 219-231.

PESLAK, S. A.; OLSON, T, BABUSHOK, D. V. Diagnosis and tratamento of Aplastic Anemia. **Current treatment options in oncology**. Vol.18 (12), 2018.

PITA M.T., LOGGETTO S.R., CARNEIRO J.D.A, GARANITO M.P. e SEBER A, MALUF E.M.C.P, **Anemia aplástica grave: tratamento**. Projeto diretrizes: associação médica brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2008.

REZENDE, L. G. P.; PRADO, V. M.; ROCHA, R. S.; BEATI A. A. G. F.; SOTOMAYOR, M. D. P. T.; LANZA, M. R.V. **Electrochemical degradation of the chloramphenicol at flow reactor**. Fundação de amparo à pesquisa do estado de São Paulo, V. 33, No.5, 2010, p. 1088-1092.

RODRIGUES, A. D.; SANTOS, A. V.; AMORIM B.; SILVA, E. F.; STAPENHORST, A. **Hematologia básica**. Porto Alegre: Grupo A; 2019. 304 p.

SCHEINBERG, Phillip. Tratamento atual da anemia aplástica adquirida grave. **Einstein**, São Paulo, V. 9, p. 229-235, 2011.

SCHOETTLER, M. L.; NATHAN, D. G. The Pathophysiology of Acquired Aplastic Anemia: Current Concepts Revisited. **Hematol Oncol Clin North Am**. Vol. 32 (4), p. 581-594, 2018.

SILVA, M. R. F.; MIRANDA, F. S. L.; SOUZA, K. S. e WALOIS, V. S. S. Abordagem clínico-laboratorial da anemia aplástica adquirida. **Revista Científica da Fasete [S.I]** 2018.

SILVEIRA, Simone. **Anemia aplástica**. Orientações básicas aos pacientes e familiares, Hemorio. Rio de Janeiro, 2014.

SYED, M. A.; RAHMAN, A. A. U.; SYED, M. N. S. e MEMON; N. M. The relationship of drug therapy to aplastic anemia in pakistan: a hospital-based case control study. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, 2021. p. 903-908

VANDENDRIES, E. R.; DREWS, R. E. Drug-associated disease: hematologic dysfunction. **Critical care clinics**. Vol 22 (2), 2006.

VARGAS, Diego Magalhães. **Anemia Aplástica**. Trabalho de Conclusão de curso (Pós-graduação em Hematologia Laboratorial). Universidade Regional do Noroeste do estado do Rio Grande do Sul, Ijuí, 2013.

VAZ, Catarina Cruz. **Anemia aplástica adquirida**. 2016. Monografia (2º Ciclo conducente ao grau de Mestre em Análises Clínicas) – Faculdade de Farmácia Universidade do Porto. Portugal, 2016.

WINTROBE Lee, G.R.; BITHEL, T.C.; FORESTER, J.; ATHENS, J.; LUKENS, J. **Hematologia clínica**. São Paulo: Manole, 1998. 500 p.

YOUNG, N. S. – Aplastic anemia. **The New England Journal of medicine** [S.l.] 1643-1656, 2018.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Tratado de hematologia**. 1.ed. Ribeirão Preto e Curitiba: Atheneu, 2013. 899 p.