

Análise da influência terapêutica medicamentosa nos índices plaquetários

Analysis of drug therapeutic influence on platelet indices

DOI:10.34117/bjdv9n3-082

Recebimento dos originais: 10/02/2023

Aceitação para publicação: 09/03/2023

Daiane Viana Sousa

Especialista em Desenvolvimento Analítico e Controle de Qualidade Aplicado a Indústria Farmacêutica pela Faculdade Cambury
Instituição: Universidade Evangélica de Goiás
Endereço: Av. Universitária, Km 3,5 Cidade Universitária, Anápolis – GO,
CEP: 75083-515
E-mail: daianevianas@hotmail.com

Ismael Gardino Correia

Especialista em Desenvolvimento Farmacotécnico e Inovação Aplicado a Indústria Farmacêutica pela faculdade Cambury
Instituição: Universidade Evangélica de Goiás
Endereço: Av. Universitária, Km 3,5 Cidade Universitária, Anápolis – GO,
CEP: 75083-515
E-mail: ismael_gardino@hotmail.com

Aline Sinzervinch de Oliveira

Graduada em Farmácia pela Universidade Evangélica de Goiás
Instituição: Universidade Evangélica de Goiás
Endereço: Av. Universitária, Km 3,5 Cidade Universitária, Anápolis – GO,
CEP: 75083-515
E-mail: aline_sinzervinch@hotmail.com

Kelly Deyse Segati

Doutora em Medicina Tropical e Saúde Pública pela Universidade Federal de Goiás
Instituição: Universidade Evangélica de Goiás
Endereço: Av. Universitária, Km 3,5 Cidade Universitária, Anápolis - GO
CEP:75083-515
E-mail: kellysegati@hotmail.com

Emerith Mayra Hungria Pinto

Doutora em Medicina Tropical e área de concentração em Imunologia pela Universidade Federal de Goiás
Instituição: Universidade Evangélica de Goiás, Universidade Estadual de Goiás - Campus Itumbiara
Endereço: Av. Universitária, Km 3,5 Cidade Universitária, Anápolis – GO,
CEP:75083-515
E-mail: emerith.pinto@docente.unievangelica.edu.br

Luciana Vieira Queiroz Labre

Doutora em Medicina Tropical e área de concentração em Patologia pela Universidade Federal de Goiás

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5 Cidade Universitária, Anápolis – GO,
CEP: 75083-515

E-mail: luciana.labre@docente.unievangelica.edu.br

José Luís Rodrigues Martins

Pós-Doutor em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Goiás

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5 Cidade Universitária, Anápolis – GO,
CEP: 75083-515

E-mail: jose.martins@unievangelica.edu.br

RESUMO

O uso indiscriminado de medicamentos destinados ao tratamento de doenças crônicas como hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia e problemas agudos de saúde como infecções e inflamações é bastante frequente pela população brasileira. Tratamentos prolongados ou ocasionais com medicamentos podem acarretar em consequências à saúde, provocando por exemplo, alterações hematológicas significativas relacionadas à plaquetas. Diante disso, o objetivo deste estudo foi avaliar os índices plaquetários em pacientes em farmacoterapia convencional. Foram analisados 2023 resultados de hemograma de pacientes atendidos pelo SUS disponíveis no laboratório de análises clínicas do Centro Universitário de Anápolis UniEvangélica – Anápolis – Goiás – Brasil no ano de 2017. Foram incluídos os escrutínios que apresentavam o plaquetograma completo contendo VPM, PDW, PLT e PCT e informações referentes ao uso de medicamentos, sexo e idade dos pacientes. As análises estatísticas foram realizadas utilizando a metodologia ANOVA. Dos 2023 escrutínios analisados, 1032 casos (51,01%) utilizavam medicamentos e foram denominados grupo de estudo e 991 casos (48,99%) não faziam o uso de medicamentos, sendo referenciados como grupo controle. Os resultados do presente estudo demonstraram diversas classes de medicamentos que alteram de maneira significativa o plaquetograma. Os índices plaquetários apresentaram-se alterados para pacientes que faziam o uso ocasional de antibióticos e para aqueles que faziam o uso prolongado de anti-hipertensivos, hipoglicemiantes, psicotrópicos, hipolipemiantes, anticoncepcionais e antiagregantes plaquetários. Os dados apresentados reforçam a necessidade de acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes que utilizam medicação, especialmente de modo contínuo, visando a redução dos riscos de eventos adversos relacionados com a série plaquetária.

Palavras-chave: contagem de plaquetas, efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos, efeitos dos fármacos, plaquetas, transtornos plaquetários.

ABSTRACT

The indiscriminate use of medications intended for the treatment of chronic diseases such as hypertension, diabetes, hypercholesterolemia and acute health problems such as infections and inflammation is quite frequent by the Brazilian population. Prolonged or occasional treatments with medications can cause health consequences, for example, significant hematological alterations related to platelets. Therefore, the aim of this study was to evaluate the platelet indices in patients in conventional pharmacotherapy. We

analyzed 2023 results of hemogram of patients assisted by the SUS available in the clinical analysis laboratory of the University Center of Anápolis UniEvangélica – Anápolis – Goiás – Brazil in the year 2017. The participants included the complete plaquetogram containing VPM, PDW, PLT and PCT and information regarding the use of medications, gender and age of the patients. Statistical analyses were performed using the ANOVA methodology. Of the 2023 scrutinies analyzed, 1032 cases (51.01%) used medications and was called the study group and 991 cases (48.99%) drugs were not used, and they were referred to as the control group. The results of the present study demonstrated several classes of medications that significantly alter the plaquetogram, the platelet indices were altered for patients who used the occasional use of antibiotics and for those who Prolonged use of antihypertensive drugs, hypoglycemic agents, psychotropic drugs, hypolipemiant, contraceptives and antiplatelet agents. The data presented reinforce the need for pharmacotherapeutic follow-up in patients who use medication, especially in a continuous way, aiming at reducing the risk of adverse events related to the platelet series.

Keywords: blood platelets, blood platelet disorders, drug effects, drug-related side effects and adverse reactions, platelet count.

1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos são substâncias utilizadas no tratamento de doenças infecciosas, auxílio em doenças agudas e minimização dos sintomas em doenças crônicas, no entanto, também apresentam riscos, especialmente quando não utilizados de maneira correta (CDC, 2015).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO), o uso racional de medicamento (URM) refere-se ao uso adequado de fármacos por pacientes que realizam tratamento para suas condições clínicas, em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período adequado e ao menor custo para si e para a comunidade (WHO, 2012).

A utilização de medicamentos pode atuar diretamente na melhoria da qualidade e expectativa de vida, entretanto, sua utilização pode trazer também consequências negativas, como interações medicamentosas e as reações adversas aos medicamentos. (CHAVES et al.;2020)

Por outro lado, o uso irracional ou inadequado de medicamentos é um dos maiores problemas em nível mundial. O ministério da saúde (MS) estima que mais da metade de todos os medicamentos são prescritos, dispensados ou vendidos de forma inadequada, e que metade de todos os pacientes não os utilizam corretamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Existem inúmeros fatores que contribuem para o uso desnecessário de medicamentos como uma grande disponibilidade de medicamentos em quantidade ou em variedade, como por exemplo, os medicamentos isentos de prescrição, a atração proporcionada pelo poderoso *marketing* da indústria farmacêutica em novidades terapêuticas, o direito alienável do médico de prescrever e até crenças culturais, que expõem os medicamentos a usos jamais pensados por aqueles que o desenvolveram (OSÓRIO DE CASTRO *et al.*, 2014).

Todavia, essas condutas podem acarretar em graves consequências à saúde da população, como reações adversas, diminuição da eficácia e dependência ao medicamento (MARIN *et al.*, 2003). Além disso, podem ocasionar efeitos colaterais, interações medicamentosas e, até mesmo, o agravamento do quadro clínico do indivíduo (SÁ *et al.*, 2007).

Vários fármacos podem estar também associados ao aparecimento de reações adversas hematológicas, principalmente às discrasias sanguíneas, como trombocitopenia, trombocitose, leucopenia e algumas anemias (FERREIRA *et al.*, 2013).

Além disso, diversas classes de medicamentos como anticoagulantes orais, antipsicóticos, quimioterápicos, antibióticos, analgésicos, anti-hipertensivos, diuréticos entre outros, foram anteriormente relacionadas com o aparecimento de diversas alterações significativas em exames laboratoriais como por exemplo a diminuição da contagem plaquetária, implicando em interferências no diagnóstico clínico (UMBRICHT e KANE, 1996; GREER, 2002; LOURENÇO, 2004; HANDOKO *et al.*, 2006; FLANAGAN e DUNK, 2008; SOUZA e ELIAS, 2009; PÉREZ *et al.*, 2009; FERDINANDI e FERREIRA, 2009; AREPALLY e ORTEL, 2010; LUCCHETTI *et al.*, 2010; DEMLER e TRIGOBOFF, 2011; SOTO *et al.*, 2011; FERREIRA *et al.*, 2013).

As plaquetas são fragmentos celulares anucleados do citoplasma dos megacariócitos que atuam no processo de hemostasia, na cicatrização de feridas e na reepitelização (ITALIANO e HARTWIG, 2002; SCHULZE e SHIVDASANI, 2005). Estes fragmentos participam do complexo processo de manutenção da hemostasia, junto a parede vascular, os fatores de coagulação e o sistema fibrinolítico, além disso, também estão presentes nos processos de inflamação e cicatrização das feridas (STOCKHAM e SCOTT, 2011). As plaquetas são estimuladas a aderir-se ao tecido endotelial e iniciarem o mecanismo de secreção e liberação de substâncias que auxiliam na agregação de novas plaquetas, aumentando assim o tampão plaquetário responsável por tamponar o local lesado (VERRASTRO *et al.*, 2005) com o objetivo de proporcionar hemostasia.

A hemostasia é dependente do bom funcionamento das plaquetas e dos fatores plasmáticos. As doenças causadas pelo distúrbio desses componentes, especialmente os que envolvem plaquetas são responsáveis pelos quadros de trombocitose e trombocitopenia, o aumento e a diminuição da quantidade de plaquetas no sangue, respectivamente (ZAGO *et al.*, 2013).

A trombocitopenia é definida como a baixa contagem de plaquetas. As causas para essa condição são diversas, e incluem a falta de produção de plaquetas pela medula óssea, agentes tóxicos, drogas de abuso, fármacos como os diuréticos tiazídicos, rifampicina, furosemida, beta lactâmicos, sulfas e entre outros, aplasia medular de origem imunológica, anemia megaloblástica e algumas doenças infecciosas como a dengue, sendo freqüente principalmente em crianças e idosos. (ZAGO *et al.*, 2013).

Por outro lado a trombocitose é definida como a base de contagem alta de plaquetas (LOPES *et al.*, 2011) e faz parte do grupo de síndromes mieloproliferativas (SMP) que caracteriza-se pela hiperproliferação megacariocítica com consequente trombocitose periférica, favorecendo fenômenos trombo-hemorrágicos (BITTENCOURT *et al.*, 2010). As manifestações clínicas trombóticas e/ou hemorrágicas, sendo a maioria assintomática é detectada em hemograma de rotina (HARRISON *et al.*, 2010).

O mecanismo pelo qual algumas drogas causam o quadro clínico de trombocitopenia ainda é pouco conhecido, sabe-se que a supressão da medula óssea é provavelmente o mecanismo mais freqüente para discrasias sanguíneas induzidas por drogas, no entanto há duas hipóteses que explicam esta condição (STÜBNER *et al.*, 2004; FERREIRA, 2010). A primeira refere-se à produção insuficiente e ineficaz de plaquetas pela medula óssea decorrente de fármacos como clorotiazida, hormônios estrogênicos e tolbutamida. Essa supressão pode ser generalizada ou atingir apenas a série megacariocítica. A segunda hipótese está relacionada com o aumento da demanda ou aumento da destruição das plaquetas, podendo ocorrer com o uso de sulfato de protamina e bleomicina (LEE *et al.*, 1998).

O hemograma é um dos exames mais solicitados no laboratório clínico. É um exame suporte de diagnóstico muito útil, que não só se restringe a doenças hematológicas, mas também fornece informações sobre a homeostase de um indivíduo, fornecendo uma análise quantitativa e qualitativa das células sanguíneas e seus componentes (MAYA, 2013).

A avaliação minuciosa da redução da taxa de hemoglobina correlacionada aos índices hematimétricos no hemograma é um fator preponderante na descoberta causal de possíveis anemias, fornecendo suporte e facilitando o tratamento (OLIVEIRA et al., 2022). Dentro do hemograma encontra-se a contagem de plaquetas, um exame de rotina utilizado no auxílio do diagnóstico de diversos distúrbios hemostáticos plaquetários (THOMAS, 2010).

O século 20 foi marcado por um grande avanço tecnológico, que culminou no desenvolvimento de modernos contadores automatizados de células sanguíneas, com aplicação na grande maioria dos laboratórios clínicos (HOFFMANN *et al.*, 2007). A precisão e a exatidão da determinação do número de plaquetas em contadores hematológicos são maiores que no método manual e sua utilização permite uma redução de erros e falsas contagens. (COMAR *et al.*, 2009a). Além disso, a maioria dos contadores hematológicos existentes disponibiliza sem custos acrescidos, os resultados dos índices plaquetários que na maioria das vezes não são considerados na prática clínica (FARIAS *et al.*, 2010).

Estes índices não possuem valores de referências devido à dificuldade de padronização, mas existe a relação desses parâmetros com diversas condições clínicas (SALTO *et al.*, 2012).

Esses parâmetros compõem o plaquetograma e consistem em volume plaquetário médio (VPM), plaquetócrito (PCT), amplitude de variação do tamanho das plaquetas (PDW) e contagem total de plaquetas (PLT) (FAILACE *et al.*, 2003).

O volume plaquetário médio (VPM) é considerado como um marcador da função plaquetária baseando-se no fato de que as plaquetas maiores são mais jovens e portanto, mais sensíveis aos estimulantes plaquetários, sendo assim, são rapidamente recrutadas para a formação de trombos (ENDLER *et al.*, 2002; KILIÇLI-ÇAMUR *et al.*, 2005).

O plaquetócrito (PCT) representa a massa plaquetária em um determinado volume de sangue e está diretamente relacionado com a contagem do número de plaquetas e o seu volume (LEWIS *et al.*, 2006). O PCT não sofre grandes alterações com a variação da contagem de plaquetas, diminuindo apenas quando há trombocitopenias acentuadas, situações em que o organismo não consegue compensar a massa plaquetária (PINTO *et al.*, 2008).

O PDW é a análise da amplitude de distribuição das plaquetas com base no tamanho. É um índice plaquetário que reflete o quão uniforme está o tamanho das plaquetas, sendo um marcador específico de ativação plaquetária já que, normalmente as

plaquetas maiores são mais jovens enquanto plaquetas menores são aquelas com alguns dias de formação (FAILACE *et al.*, 2003).

A contagem total de plaquetas (PLT) é a determinação do número de plaquetas por mm^3 de sangue. Em condições normais a produção diária em indivíduos adultos chega a 100 trilhões de células, aproximadamente 140 a 400 mil/ μl no sangue periférico, podendo estar alterados em situações de aumento da demanda ou processos patológicos (RODRIGUES *et al.*, 2012).

Visto o crescente uso indiscriminado de medicamentos e sabendo que estes fármacos podem alterar a função e a contagem plaquetária e que o contador hematológico utilizado em laboratórios clínicos disponibiliza durante a realização do hemograma os valores de índices plaquetários que podem ser úteis na prática clínica, o objetivo deste estudo foi avaliar os níveis médios dos índices plaquetários em pacientes em farmacoterapia convencional.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo longitudinal, onde foram analisados 2023 laudos de hemograma de pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) durante o período de 01/01/2017 a 18/12/2017, disponíveis no laboratório de análises clínicas do Centro Universitário de Anápolis UniEvangélica – Anápolis – Goiás – Brasil. Mediante aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) n^o: 2.675.303/2018. A partir dos resultados das fichas de hemogramas foram coletados os dados referentes aos índices plaquetários.

Foram incluídos os escrutínios que apresentavam o plaquetograma completo contendo VPM, PDW, PLT e PCT e informações referentes ao uso de medicamentos, sexo e idade dos pacientes. Os dados coletados foram separados em grupo controle (aqueles que não faziam uso de medicamentos) e o grupo de estudo (pacientes que fazem uso de medicamentos).

As análises estatísticas foram realizadas utilizando a metodologia de análise de variância ANOVA disponível no *software Epi Info 3.5.1*, para determinar a média e desvio padrão dos índices plaquetários nos grupos estudados adotando um intervalo de confiança (IC) de 95% para aceitação de diferenças estatísticas e um p-valor < 0,05.

3 RESULTADOS

Dos 2023 escrutínios analisados 991 casos não utilizavam medicamentos, esses foram denominados como grupo controle (48,99%), o grupo de estudo foi composto por 1032 pacientes representando 51,01% do total.

Relacionando o gênero dos pacientes os resultados demonstraram que a maioria da população do estudo foi representada pelo gênero feminino sendo 1395 laudos com média de idade de 39,97 anos, destas, 644 (46,16%) não faziam uso de medicamentos e 751 (53,84%) utilizavam algum tipo de medicação.

Os homens representaram 628 resultados com média de idade de 37,23 anos, sendo que 347 (55,25%) não utilizavam medicamentos e 281 (44,75%) faziam uso de uma ou mais classes de medicamentos.

Vale ressaltar que houveram pacientes de ambos os gêneros que utilizavam duas ou mais classes de medicamentos concomitantes. A polifarmácia, descrita como a utilização de cinco ou mais fármacos foi observada em 61 casos, sendo que 51 (83,69%) foram pacientes do gênero feminino e 10 (16,39%) do gênero masculino. A distribuição de frequência está disposta na tabela 1.

Os pacientes do grupo estudo foram separados de acordo com a classe de medicamentos utilizados, visando segregar os fármacos de uso contínuo e de uso ocasional. A classe de medicamento de uso contínuo mais utilizado na população estudada foram os anti-hipertensivos, representando 19,67% da amostra, os cinco fármacos que mais visualizados desta classe foram, losartana, hidroclorotiazida, atenolol, enalapril e propranolol. A segunda classe de medicamentos de uso contínuo mais utilizados pelo grupo de estudo foram os fármacos hipoglicemiantes, representando 8,69% da população estudada, sendo que os três fármacos mais visualizados desta classe foram as insulinas, metformina e glibenclamida. A terceira classe de fármacos de uso contínuo que foram mais utilizados pela população de estudo foram os psicotrópicos, representando um total de 6,92% da população estudada, os cinco medicamentos mais visualizados desta classe foram fluoxetina, sertralina, amitriptilina, carbamazepina e diazepam.

A classe de medicamentos de uso ocasional mais utilizada foram as vitaminas e minerais, representando 5,14% da população total, os três fármacos mais visualizados nessa categoria foram ácido fólico, cálcio e ácido ascórbico. A segunda classe de medicamento de uso ocasional mais utilizada foram os AINES, representando 4,79% da população estudada, os cinco fármacos mais visualizados desta classe foram a dipirona,

nimesulida, paracetamol, ibuprofeno e prednisona. A terceira classe de medicamentos de uso ocasional mais utilizada foram os antibióticos, representando 2,12% da população total, os quatro fármacos mais visualizados nessa categoria foram a amoxicilina, ciprofloxacino, cefalexina e metronidazol, estes dados estão dispostos na tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição das classes de medicamentos, modalidade de uso e gênero dos pacientes atendidos pelo laboratório de análises clínicas do Centro Universitário de Anápolis no período de 01/01/2017 à 18/12/2017.

		Gênero					
Modalidade de uso	Grupo	Feminino	%	Masculino	%	Total	% Total
Contínuo	Anti-hipertensivos	290	72,86	108	27,14	398	19,67
	Hipoglicemiantes	121	68,75	55	31,25	176	8,69
	Psicotrópicos	93	66,43	47	33,57	140	6,92
	Antitireoidianos	80	91,95	7	8,05	87	4,3
	Hipolipemiantes	61	70,93	25	29,07	86	4,25
	Anticoncepcionais	65	100	0	0	65	3,21
	Polifarmácia	51	83,61	10	16,39	61	3,01
	Antiagregantes plaquetários	23	54,76	19	45,24	42	2,07
Ocasional	Vitaminas e minerais	93	89,42	11	10,58	104	5,14
	AINES	64	65,98	33	34,02	97	4,79
	Antibióticos	25	58,14	18	41,86	43	2,12
Sem utilização	Controle	644	64,98	347	35,02	991	48,98

Legendas: AINES (Antiinflamatórios não esteroidais).

Os índices plaquetários não apresentam valores de referência padronizados, deste modo, para determinar se houve a influência do uso de medicamentos no plaquetograma foram testadas as médias e análise de variância pelo teste ANOVA entre o grupo de estudo e controle.

Em relação ao uso ocasional de medicamentos, foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas médias dos índices plaquetários em pacientes que fizeram o uso de antibióticos em relação ao grupo controle, já para os AINES, vitaminas e minerais não foram observadas diferenças estatísticas.

Os pacientes que utilizaram antibióticos apresentaram aumento da quantidade total de plaquetas no sangue PLT (média= 287,09; DP= ±86,58; p= 0,0058) e consequentemente foi observado o aumento geral da massa plaquetária PCT (média= 0,21; DP= ±0,04; p= 0,009) em relação ao grupo controle estes dados estão dispostos na tabela 2. Além disso esses pacientes apresentavam risco de 3,54 (IC= 1,15 – 9,99; p= 0,02) para o diagnóstico compatível com trombocitose.

Tabela 2 – Avaliação das médias dos índices plaquetários de pacientes em terapêutica ocasional atendidos pelo laboratório de análises clínicas do Centro Universitário de Anápolis no período de 01/01/2017 à 18/12/2017.

Índices plaquetários													
Grupo	Pacientes	VPM (fL)			PDW (fL)			PLT (x10 ³ /mm ³)			PCT (%)		
		M	DP	P	M	DP	P	M	DP	P	M	DP	P
Vitaminas e minerais	104	7,56	±0,7 1	0,132 2	15,8	±1,4 3	0,299 2	251,7	±61,9 4	0,681 0	0,18	±0,0 3	0,286 0
AINES	97	7,62	±0,7 2	0,563 7	15,6	±1,5 3	0,908 2	253,1	±74,2 7	0,853 2	0,19	±0,0 5	0,622 1
Antibióticos	43	7,5	±0,6 8	0,123 3	15,5	±1,4 6	0,690 4	287,0	±86,5 9	0,005 8	0,21	±0,0 4	0,009
Controle	991	7,67	±0,7 1		15,6	±1,4 5		254,4	±64,4 6		0,19	±0,0 4	

Legendas: AINES (Antiinflamatórios não esteroidais); VPM (volume plaquetário médio); PDW (amplitude de distribuição das plaquetas); PLT (contagem total de plaquetas); PCT (plaquetócrito); M (média); DP (desvio padrão); P (p-valor).

Relacionando os pacientes que realizaram tratamento medicamentoso em longo prazo com o grupo controle foi observado que existiram diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos índices plaquetários no uso de fármacos anti-hipertensivos, hipoglicemiantes, psicotrópicos, hipolipemiantes, anticoncepcionais e antiagregantes plaquetários. Diferenças estatísticas não foram observadas na utilização de antitireoidianos e na polifarmácia.

Os pacientes que fizeram o uso de anti-hipertensivos apresentaram média de plaquetas maiores e maior variação da população de plaquetas, evidenciados através do VPM (média= 7,79; DP= ±0,64; p= 0,0027) e PDW (média= 15,91; DP= ±1,39; p= 0,0018), além disso, houve diminuição da contagem total, observada na média do PLT inferior (média= 238,80; DP= ±55,76; p= 0,0001), fato que pode ser relacionado também com a diminuição da massa das plaquetas no sangue PCT (média= 0,18; DP= ±0,04; p= 0,0007) em relação ao grupo controle.

Resultados semelhantes foram visualizados analisando o uso de fármacos hipoglicemiantes nesses casos os pacientes possuíam plaquetas maiores com maior variação de tamanho, vistos em VPM (média: 7,86; DP= ±0,67; p= 0,0012) e PDW (média= 16,07; DP= ±1,36; p= 0,0003), outro dado observado foi a diminuição da contagem total de plaquetas PLT (média= 243,13; DP= ±56,58; p= 0,0278).

Pacientes que fizeram o uso de medicamentos psicotrópicos apresentaram a contagem total de plaquetas diminuída (PLT média= 242,97; DP= ±54,30; p= 0,0278) diminuindo consequentemente a massa de plaquetas em determinado volume de sangue

(PCT média= 0,18; DP= ±0,04; p= 0,0592). Os demais índices não apresentaram variações quando comparado ao grupo controle.

Nos laudos de pacientes que fizeram o uso de agentes hipolipemiantes foi observada população de plaquetas com maior variação de tamanho (PDW média= 15,97; DP= ±1,43; p= 0,0473).

Em pacientes que fizeram o uso de fármacos anticoncepcionais foi observado maior variação do tamanho (PDW média= 16,09; DP= ±1,46; p= 0,0185) sendo que as plaquetas apresentavam maior volume médio (VPM= 7,84; DP= ±0,69; p= 0,0597).

Pacientes que utilizaram antiagregantes plaquetários apresentaram contagem total de plaquetas reduzida (PLT média= 231,78; DP= ±51,34; p= 0,0245) e conseqüentemente a diminuição da massa plaquetária em determinado volume de sangue (PCT média= 0,17; DP= ±0,03; p= 0,0124).

Os dados descritos acima estão dispostos na tabela 3.

Tabela 3 – Avaliação das médias dos índices plaquetários de pacientes em terapêutica prolongada atendidos pelo laboratório de análises clínicas do Centro Universitário de Anápolis no período de 01/01/2017 à 18/12/2017.

Índices Plaquetários													
Grupo	Paciente	VPM (fL)			PDW (fL)			PLT (x10 ³ /mm ³)			PCT (%)		
		M	DP	P	M	DP	P	M	DP	P	M	DP	P
Anti-hipertensivos	398	7,79	±0,6 4	0,002 7	15,9	±1,3 1	0,001 9	238,8	±55,7 6	0,000 1	0,18	±0,0 4	0,000 7
Hipoglicemiantes	176	7,86	±0,6 7	0,001 2	16,0	±1,3 7	0,000 6	243,1	±56,5 8	0,027 8	0,19	±0,0 4	0,377 4
Psicotrópicos	140	7,73	±0,7 2	0,299 3	15,7	±1,3 4	0,454 5	242,9	±54,3 7	0,044 5	0,18	±0,0 4	0,059 2
Antitireoidianos	87	7,79	±0,6 8	0,137 2	15,9	±1,5 4	0,124 9	246,7	±60,0 2	0,279 0	0,18	±0,0 4	0,427 1
Hipolipemiantes	86	7,78	±0,7 0	0,169 8	15,9	±1,4 7	0,047 3	242,4	±56,5 8	0,093 8	0,18	±0,0 4	0,355 1
Anticoncepcionais	65	7,84	±0,6 9	0,059 7	16,0	±1,4 9	0,018 6	261,6	±66,6 6	0,384 1	0,20	±0,0 4	0,112 2
Polifarmácia	61	7,65	±0,5 9	0,821 9	15,6	±1,1 4	0,971 8	254,6	±56,6 2	0,978 0	0,19	±0,0 4	0,975 6
Antiagregantes plaquetários	42	7,65	±0,5 9	0,895 1	15,7	±1,3 8	0,562 1	231,7	±51,3 8	0,024 5	0,17	±0,0 3	0,012 4
Controle	991	7,67	±0,7 1		15,6	±1,4 5		254,4	±64,4 6		0,19	±0,0 4	

Legendas: VPM (volume plaquetário médio); PDW (amplitude de distribuição das plaquetas); PLT (contagem total de plaquetas); PCT (plaquetócrito); M (média); DP (desvio padrão); P (p-valor).

4 DISCUSSÃO

Diante dos resultados apresentados foram identificadas diversas classes de medicamentos que alteram de maneira significativa as médias dos índices plaquetários,

como os antibióticos, anti-hipertensivos, hipoglicemiantes, psicotrópicos, hipolipemiantes, anticoncepcionais e antiagregantes plaquetários.

Apesar disso, de maneira geral, não foi observada uma alta prevalência de discrasias plaquetárias como trombocitose e trombocitopenia na maioria das classes de medicamentos. Em concordância com os fármacos utilizados pelos pacientes do presente estudo, uma pesquisa realizada por Bertoldi *et al.*, (2014) constatou que os fármacos mais utilizados pela população brasileira são aqueles destinados ao tratamento de doenças crônicas como hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia e também os fármacos para problemas agudos de saúde, como AINES e antimicrobianos.

Pacientes que faziam o uso de antibióticos apresentavam diferenças significativas no aumento da contagem total de plaquetas em relação ao grupo controle, não foram encontrados em outros estudos dados que comprovem essa relação. No entanto, resultados contrários foram encontrados em estudo realizado por Greer (2002) no qual foi evidenciado que a incidência de doenças como trombocitopenia e neutropenia é quatro vezes maior em pacientes que fazem o uso de antibióticos e cerca de 30 vezes maior em pacientes que fazem o uso de mais de uma classe de antibióticos concomitantes. Lourenço (2004) identificou que pacientes que utilizam drogas contendo sulfametoxazol apresentaram trombocitopenia e eventos hemorrágicos algumas semanas após a ingestão. Segundo estudos realizados por Gerson *et al.*, (2002) e Soriano *et al.*, (2007) os eventos adversos mais importantes relacionados ao uso de linezolida, um antibiótico de amplo espectro bacteriostático são os distúrbios hematológicos, especialmente trombocitopenia e anemia.

Na classe dos fármacos anti-hipertensivos, de acordo com Ferreira *et al.*, (2013) inúmeros medicamentos podem interferir nos exames laboratoriais e causar variação dos índices hematológicos, o captopril por exemplo, pode causar diminuição das hemácias, hematócrito, hemoglobina, leucócitos, neutrófilos e plaquetas, outro agente anti-hipertensivo eficaz é a metildopa, e seu uso tem sido limitado devido à alta frequência de efeitos secundários como depressão na medula óssea, anemia hemolítica, leucopenia, granulocitopenia e trombocitopenia. Parslow *et al.*, (2015) relacionou o uso de diuréticos tiazídicos com manifestações hemorrágicas causadas pela trombocitopenia seguida de trombose, ocasionadas pela formação de anticorpos contra o fator plaquetário quatro. Resultados próximos foram encontrados no presente estudo, onde os pacientes que faziam o uso de anti-hipertensivos apresentavam contagem inferior de plaquetas quando comparados com o grupo controle.

No presente estudo os pacientes que faziam o uso de hipoglicemiantes apresentavam volume médio e variação de tamanho das plaquetas aumentados e a contagem total das plaquetas diminuída em relação ao grupo controle, resultados próximos aos encontrados foram observados por Alhadas *et al.*, (2016) que estudaram os índices plaquetários de pacientes diabéticos que faziam o uso de medicamentos e não diabéticos atendidos pelo hospital universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), onde foram observadas elevação no VPM, PDW e PCT dos pacientes diabéticos em relação ao grupo controle, e quando esses pacientes apresentavam alguma complicação relacionada ao diabetes, esses índices se apresentavam mais elevados em relação aos pacientes acometidos somente pela diabetes mellitus tipo 2. Comar e Silva (2009b) e Santos *et al.*, (2008) consideraram que a massa plaquetária ou PCT deve ser constante, à medida que o volume das plaquetas aumenta, a contagem de plaquetas tende a diminuir para manter um PCT normal.

Ceylan e Alpsan-Omay (2005) descreveram o caso de um paciente tratado com sertralina por 7 dias que apresentou tempo de sangramento e tempo de protrombina aumentado, bem como a diminuição da contagem de plaquetas, ambos os três fatores revertidos após a descontinuação do uso. Essa baixa contagem também foi observada por Aranth e Lindberg (1992) e Leung e Shore (1996) em pacientes tratados com fluoxetina e fluoxamina. Dados próximos foram encontrados no presente estudo, onde os pacientes que faziam o uso de fármacos psicotrópicos apresentavam baixa contagem total e massa reduzida de plaquetas em relação ao grupo controle.

Neste estudo, foram encontradas diferenças significativas no aumento da variação do tamanho das plaquetas em pacientes que faziam o uso de fármacos hipolipemiantes em relação ao grupo controle, resultado este, semelhante ao encontrado por Verdoia *et al.*, (2014) onde foi evidenciado que pacientes que fazem o uso de estatinas possuem maior variação do tamanho das plaquetas.

Ranganath *et al.*, (1996) ao realizar estudo sobre a influência da terapia de reposição hormonal com estrógeno ou progesterona, identificou um aumento do volume plaquetário médio em pacientes que utilizaram os fármacos por mais de 6 semanas. Panova-Noeva *et al.*, (2016) encontrou valores mais elevados de VPM associados a fatores genéticos e clínicos, incluindo idade, tabagismo, hipertensão e níveis de glicose em homens e contraceptivos orais e menstruação em mulheres. Resultados próximos foram encontrados no presente estudo onde foram identificadas diferenças significativas

no aumento do volume médio com maior variação no tamanho das plaquetas em relação ao grupo controle.

Os pacientes que faziam o uso de antiagregantes plaquetários apresentavam contagem total e massa de plaquetas reduzidas em relação ao grupo controle, resultados próximos foram encontrados em estudos realizados por Acosta (2011) e Ferreira *et al.*, (2013) no qual descreveram que o uso de AAS pode ocasionar interferências significativas em exames laboratoriais que avaliam a função plaquetária e tempo de sangramento, devido aos efeitos adversos encontrados como leucopenia, tempo de sangramento prolongado e trombocitopenia. Além disso, Silva e Valente-Ferreira (2016) identificaram que o uso de AAS contínuo pode levar ao surgimento de púrpura Trombocitopênica idiopática, levando a baixas contagens de plaquetas.

5 CONCLUSÃO

Diante do exposto podemos concluir que alguns fármacos de uso ocasional e prolongado podem estar relacionados a alterações nos valores dos índices plaquetários. Este trabalho reforça a importância da inclusão destes índices plaquetários no hemograma ou plaquetograma, como ferramenta de auxílio aos profissionais da saúde na pesquisa de distúrbios hematológicos em pacientes sobre farmacoterapia pois são resultados disponibilizados sem custo adicional durante a realização do hemograma, que possuem grande importância no âmbito clínico, porém não são incluídos no mesmo.

Vale ressaltar que este estudo possui fragilidades, pois não foram realizados acompanhamentos junto aos pacientes que mostrassem o real tempo de tratamento com medicamentos. No entanto, é necessário a realização de outros estudos farmacêuticos com cunho farmacológico que comprovem tais condições dispostas neste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus, pela vida, força e coragem de superar todos os desafios, agradecemos nossos familiares por todo auxílio, apoio e amor durante todos esses anos e aos nossos mestres, por todo conhecimento compartilhado até aqui, especialmente a prof. ^a Dr.^a Kelly Deyse Segati pela contribuição direta, pela paciência, carinho e dedicação.

Agradecemos também ao Centro Universitário de Anápolis UniEVANGÉLICA pela oportunidade ímpar de fazer parte desta excelente instituição e pelo auxílio durante toda nossa trajetória

REFERÊNCIAS

ACOSTA, R.W. **Fundamentos de Farmacologia para Técnico em Farmácia**. Guanabara Koogan, 2011.

ALHADAS, K. R. *et al.* Are platelet indices useful in the evaluation of type 2 diabetic patients?. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 52, n. 2, p. 96-102, 2016.

ARANTH, J.; LINDBERG, C. Bleeding, a side effect of fluoxetine. **American Journal of Psychiatry**, v. 149, p. 412-412, 1992.

AREPALLY, G. M.; ORTEL, T. L. Heparin-induced thrombocytopenia. **Annual review of medicine**, v. 61, p. 77-90, 2010.

BERTOLDI, A. D. *et al.* Utilização de medicamentos genéricos na população brasileira: uma avaliação da PNAUM 2014. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, p. 11s-11s, 2016.

BITTENCOURT, R. I. *et al.* Trombocitose essencial: o que é essencial saber. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 2, p. 162-70, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). **Série A. Normas e Manuais Técnicos**. Uso racional de medicamentos: temas selecionados. Brasília: MS; 2015. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cartilha_promocao_uso_racional_medicamentos.pdf. Acesso em: 16.04.2022

CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Medication safety program**. Georgia, United States of America: Centers for Disease Control and Prevention; 2015.

CEYLAN, M. E.; ALPSAN-OMAY, M. H. Bleeding induced by SSRIs. **European psychiatry**, v. 20, n. 8, p. 570-571, 2005.

COMAR, S. R.; DANCHURA, H. S. M; SILVA, P. H. Contagem de plaquetas: avaliação de metodologias manuais e aplicação na rotina laboratorial. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 6, p. 431-436, 2009a.

COMAR, S. R.; SILVA, P. H. Determinação laboratorial e aplicação clínica dos parâmetros de volume plaquetário. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 41, n. 4, p. 257-65, 2009b.

CHAVES, M.R.R; RODRIGUES, M.H.A; SALES, S.B.S; PEREIRA, A.B.S; SEGATI, K.D; PINTO, E.M.H; MENDES, M.A.S; LABRE, L.V.Q; BERNARDES, C.T.V; OLIVEIRA, A.P.M. Farmacologia em idosos: observações acerca da prática de

polifarmácia. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 6, n.11, p.87568-87578, nov. 2020.

DEMLER, T. L.; TRIGOBOFF, E. Are clozapine blood dyscrasias associated with concomitant medications?. **Innovations in clinical neuroscience**, v. 8, n. 4, p. 35, 2011.

ENDLER, G. *et al.* Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. **British journal of haematology**, v. 117, n. 2, p. 399-404, 2002.

FAILACE R. Plaquetograma. In:____. **Hemograma: Manual de Interpretação**. Porto Alegre. 4a Edição. p. 255-260, 2003.

FARIAS, M. G.; DAL BÓ, S. Importância clínica e laboratorial do volume plaquetário médio. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**. Rio de Janeiro. Vol. 46, n. 4, p. 275-281, 2010.

FERDINANDI, D.M.; FERREIRA, A.A. Agentes alquilantes: reações adversas e complicações hematológicas. **AC & T Científica**. Vol. 1, p. 1-12, 2009.

FERREIRA, A. L. **Alterações hematológicas induzidas por medicamentos**. 2010. 42 p. Monografia de Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo horizonte.

FERREIRA, A. L. *et al.* Alterações hematológicas induzidas por medicamentos convencionais e alternativos. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 94, n. 2, p. 94-101, 2013.

FLANAGAN, R. J.; DUNK, L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, v. 23, n. S1, p. S27-S41, 2008.

GERSON, S. L. *et al.* Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 46, n. 8, p. 2723-2726, 2002.

GREER M. Antibiotic treatment can increase blood dyscrasia risk. **Blood Weekly**. 25 July, 2002.

HANDOKO, K. B. *et al.* Risk of aplastic anemia in patients using antiepileptic drugs. **Epilepsia**, v. 47, n. 7, p. 1232-1236, 2006.

HARRISON, C. N. *et al.* Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. **British journal of haematology**, v. 149, n. 3, p. 352-375, 2010.

HOFFMANN, L.P. *et al.*, Avaliação dos índices hematimétricos emitidos pelos contadores hematológicos Pentra 120 Range e Sysmex XT-2000i. **Revista Brasileira de Análises Clínicas.**, v. 39. n. 1. p. 25-28. 2007.

ITALIANO J.E.; HARTWIG, J. H. Megakaryocyte development and platelet formation. In: Michelson AD. **Platelets**. California: Academic Press; p. 21-36, 2002.

KILIÇLI-ÇAMUR, N. *et al.* Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction?. **Medical science monitor**, v. 11, n. 8, p. CR387-CR392, 2005.

LEE, G.R. *et al.* **Wintrobe's clinical hematology**. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2 v. 1998.

LEUNG, M.; SHORE, R. Fluvoxamine-associated bleeding. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 41, n. 9, p. 604-605, 1996.

LEWIS S.; BAIN B.; BATES I. **Hematologia Prática de Dacie e Lewis**. 9ª ed. Brasil: Artmed; 2006

LOPES *et al.* Caso hematológico. **Revista do hospital de crianças Maria Pia**, vol. XX, n. 4, 2011.

LOURENÇO, D.M. Trombocitopenias. In: PASQUINI, R.; ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P. **Hematologia: fundamentos e prática**. São Paulo: Atheneu, cap. 68, p. 763-770, 2004.

LUCCHETTI, G. *et al.* Pancitopenia associada ao uso de dipirona. Relato de caso. **Rev Soc Bras Clín Méd**, v. 8, n. 1, p. 72-6, 2010.

MARIN, N. *et al.* **Assistência farmacêutica para gerentes municipais**. Rio de Janeiro: OPAS. p. 287-334, 2003.

MAYA, G. C. Interpretación del hemograma automatizado: claves para una mejor utilización de la prueba. **Medicina & Laboratorio**, v. 19, p. 11-68, 2013.

OLIVEIRA, A. S.; LIMA, A. M.S.; SEGATI, K. D.; PINTO, E.M.H.; BERNARDES, C.T.V.; LABRE, L.V.Q.; MENDES, M.A.S. Hemograma: correlação entre a hemoglobina e os índices hematimétricos. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 8, n. 2, p. 13304-13316, 2022.

OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. *et al.* **Assistência farmacêutica: gestão e prática para profissionais da saúde**. SciELO-Editora FIOCRUZ, 2014.

PANOVA-NOEVA, M. *et al.* Sex-specific differences in genetic and nongenetic determinants of mean platelet volume: results from the Gutenberg Health Study. **Blood**, v. 127, n. 2, p. 251-259, 2016.

PARSLOW, T. G. *et al.* **Imunologia médica**. Guanabara Koogan, 10 ed, Rio de Janeiro, 2015.

PÉREZ, R. P.; PELÁEZ, R. P.; BASULTO, M. P. Anemia hemolítica secundaria a metildopa. **Revista Archivo Médico de Camagüey**, v. 13, n. 6, p. 0-0, 2009.

PINTO, C.; BARROS, C.; COSTA, E. **Índices Plaquetários em Doentes Infectados com Vírus da Imunodeficiência Humana e com Trombocitopenia**. Academia edu. 2008.

RANGANATH, L. R.; CHRISTOFIDES, J.; SEMPLE, M. J. Increased mean platelet volume after oestrogen replacement therapy. **Annals of clinical biochemistry**, v. 33, n. 6, p. 555-560, 1996.

RODRIGUES, E. S.; FERNANDES, A. C.; FONTES, A. M. Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 10, n. 1, p. 218-233, 2012.

SÁ, M. B.; BARROS, J. A. C.; SÁ, M. P. B. O. Automedicação em idosos na cidade de Salgueiro – PE. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v. 10, n. 1, p. 75-85, 2007.

SALTO, A. B. *et al.* Valoración de índices plaquetarios en las trombocitopenias. **Acta bioquímica clínica latinoamericana**, v. 46, n. 1, 2012.

SANTOS, M. E.; GALVÃO, T.; OLIVEIRA, A. L. M. Tamanho de plaquetas e doença vascular. **NewsLab**, v. 87, p. 70-76, 2008.

SCHULZE, H.; SHIVDASANI, R. A. Mechanisms of thrombopoiesis. **Journal of thrombosis and haemostasis**, v. 3, n. 8, p. 1717-1724, 2005.

SILVA, B. R. B; VALENTE-FERREIRA, R. C. **Interferência do Ácido Acetilsalicílico (AAS) e o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) para o surgimento da púrpura trombocitopênica idiopática (PTI)**. UNITOLEDO, 2016.

SORIANO, A. *et al.* Comparative study of the effects of pyridoxine, rifampin, and renal function on hematological adverse events induced by linezolid. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 51, n. 7, p. 2559-2563, 2007.

SOTO, Á.; LAVADOS, M.; ARAYA, F. Rash y anemia aplásica inducidos por fenitoína: caso clínico. **Revista chilena de neuro-psiquiatría**, v. 49, n. 2, p. 171-176, 2011.

SOUZA, M.H.L.; ELIAS, D.O. A CEC no terceiro milênio. **Perf. Line Bol.** v. 7, n. 4, p. 1-6, 2009.

STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. **Fundamentos de Patologia Clínica Veterinária.** Editora Guanabara Koogan, 2^a edição, p. 744, 2011.

STÜBNER, S. *et al.* Blood dyscrasias induced.