DISCRASIAS SANGUÍNEAS COM USO DE ANTIPSICÓTICOS, DIPIRONA, HEPARINA E INIBIDORES DE TNF: UMA REVISÃO NARRATIVA

BLOOD DYSCRASIAS ASSOCIATED WITH THE USE OF ANTIPSYCHOTICS, DIPYRONE, HEPARIN, AND TNF INHIBITORS: A NARRATIVE REVIEW

Mayara Alessandra Schmitz[1]; Carolina Dacroce Dariva [2]; Raquel Barboza de Souza Barros[3]; Patrícia Haas[4]; Solange Blatt[5]

[1] Graduanda do Curso de Farmácia da da Universidade Federal de Santa Catarina UFSC.

[2] Graduanda do Curso de Medicina da UFFS Chapecó.

[3] Graduanda do Curso de Medicina da UFFS Chapecó.

[4] Professora Curso de Medicina da UFFS Chapecó.

[5] Professora do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina UFSC.

Resumo

Introdução: As reações adversas a medicamentos (RAMs) representam um importante problema de saúde pública, e podem causar discrasias sanguíneas — alterações hematológicas como leucocitose, neutropenia, agranulocitose e trombocitopenia, que comprometem funções vitais do organismo. As RAMs são consideradas uma das principais causas de morbidade e mortalidade na área da saúde e são reconhecidas como um grave problema de saúde pública nas diversas populações. **Objetivo:** Analisar as principais discrasias sanguíneas associadas ao uso de antipsicóticos, dipirona, heparina e inibidores do fator de necrose tumoral (TNF), compreendendo os mecanismos envolvidos, alertando profissionais de saúde sobre o diagnóstico precoce e avaliando o manejo terapêutico e os desfechos clínicos. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão narrativa e as buscas ocorreram nas bases PubMed/Medline e LILACS, com inclusão de estudos observacionais em seres humanos, publicados em português, inglês ou espanhol. A qualidade metodológica foi avaliada com base na Declaração STROBE. **Resultados:** Dos 214 estudos inicialmente identificados, 19 foram incluídos. Os antipsicóticos, especialmente a clozapina, foram associados a neutropenia e agranulocitose. A dipirona esteve relacionada, em sua maioria,

à agranulocitose grave. A heparina foi associada à trombocitopenia induzida (TIH) e a eventos hemorrágicos. Os inibidores de TNF, por sua vez, estavam ligados a neutropenia e distúrbios hematológicos como leucopenia e trombocitopenia. **Conclusão:** Apesar dos avanços no entendimento das discrasias sanguíneas induzidas por medicamentos, há escassez de estudos que avaliem o risco individual dos fármacos. O monitoramento clínico contínuo permanece essencial para prevenir, identificar e manejar essas RAMs, garantindo maior segurança aos pacientes em tratamento.

Palavras-chave: Discrasias sanguíneas; Antipsicóticos; Dipirona; Heparina; Inibidores de TNF.

Abstract

Introduction: Adverse drug reactions (ADRs) represent a major public health problem and can cause blood dyscrasias—hematological alterations such as leukocytosis, neutropenia, agranulocytosis, and thrombocytopenia—that compromise vital body functions. ADRs are considered one of the main causes of morbidity and mortality in healthcare and are recognized as a serious public health problem in various populations. **Objective:** To analyze the main blood dyscrasias associated with the use of antipsychotics, dipyrone, heparin, and tumor necrosis factor (TNF) inhibitors, by understanding the mechanisms involved, raising awareness among healthcare professionals about early diagnosis, and assessing therapeutic management and clinical outcomes. **Methodology:** A narrative review was conducted with searches performed in the PubMed/Medline and LILACS databases, including observational studies in humans published in Portuguese, English, or Spanish. Methodological quality was assessed based on the STROBE Statement. **Results:** Of the 214 studies initially identified, 19 were included. Antipsychotics, particularly clozapine, were associated with neutropenia and agranulocytosis. Dipyrone was most frequently related to severe agranulocytosis. Heparin was linked to heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and hemorrhagic events. TNF inhibitors, in turn, were associated with neutropenia and hematological disorders such as leukopenia and thrombocytopenia. **Conclusion:** Despite advances in understanding drug-induced blood dyscrasias, there is a lack of studies evaluating the individual risk of specific drugs. Continuous clinical monitoring remains essential to prevent, detect, and manage these ADRs, ensuring greater safety for patients under treatment.

Keywords: Blood dyscrasias; Antipsychotics; Dipyrone; Heparin; TNF inhibitors.

Recebido em: 12-09-2025 Publicado em: 29-06-2026

Autor correspondente
Solange Blatt
Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis - SC
Email: blatt.s.l@ufsc.br

1. Introdução

Embora os medicamentos tenham como finalidade prevenir, tratar doenças ou auxiliar nos sintomas, existem inúmeros relatos de efeitos adversos decorrentes de seu uso. Esses efeitos podem manifestar-se em diferentes quadros clínicos, variando em gravidade e frequência, e, em alguns casos, levar a distúrbios irreversíveis ou até ao óbito[1]. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define Reação Adversa a Medicamentos (RAM) como qualquer resposta nociva, indesejada e não intencional que ocorra com a administração de medicamentos em doses habitualmente utilizadas em seres humanos, seja para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doenças ou para modificação de funções fisiológicas[2]. As RAMs figuram entre as principais causas de morbidade e mortalidade[3]. Sua classificação pode ser feita de acordo com aspectos como mecanismo envolvido, período de latência, previsibilidade e intensidade. Quanto à intensidade, são subdivididas em: (a) leve; (b) moderada; (c) grave; e (d) letal[4].

O crescimento na incidência de RAMs está fortemente relacionado ao uso indiscriminado de medicamentos. Entre os principais fatores de risco associados ao seu desenvolvimento destacam-se a polifarmácia, a idade avançada, a presença de comorbidades e a duração prolongada do tratamento [5,6]. Nos Estados Unidos (EUA), ocorrem cerca de 44.000 a 98.000 mortes por ano, devido a erros médicos. Destas, estima-se que 7.000 mortes são decorrentes de RAMs[7]. Entre as RAMs de maior relevância clínica estão as discrasias sanguíneas, caracterizadas como alterações nas células do sangue. Nessa categoria, incluem-se leucocitose, neutropenia, agranulocitose e trombocitopenia, condições capazes de comprometer processos vitais do organismo, como o transporte de oxigênio, a resposta imunológica e a manutenção da integridade vascular. A leucocitose é, muitas vezes, definida como uma contagem elevada de leucócitos superior a 11.000 células/mm³ de sangue em adultos não gestantes, constituiu um achado relativamente comum[8]. A neutropenia é definida como uma contagem absoluta de neutrófilos menor que 1.500 células/mm³ de sangue[9], que pode ser classificada como leve, moderada ou grave (agranulocitose). Em relação ao tempo de evolução, classifica-se em aguda ou crônica[10].

Agranulocitose induzida por medicamentos é um distúrbio raro, potencialmente letal, resultante de uma reação idiossincrática a um fármaco que induz o desaparecimento seletivo dos granulócitos e quase absoluto de neutrófilos sanguíneos[11]. O quadro clínico geralmente inclui febre devido à infecção oportunista, a chamada neutropenia febril[12]. A trombocitopenia é definida como uma contagem de plaquetas abaixo de 150.000/mm³ de sangue[13,14]. A trombocitopenia induzida por medicamentos (TIM) é considerada uma causa rara de trombocitopenia imune, com incidência estimada em dez casos por milhão de pessoas por ano[15]. Os fármacos antipsicóticos, embora apresentam elevado índice terapêutico, estão associados a desordens hematológicas[16]. Por exemplo, aproximadamente 3,8% dos pacientes que fazem uso de clozapina desenvolvem

NIM grave[17].

A dipirona é um analgésico não-opioide e antipirético de uso controverso no mundo, também devido à associação com doenças hematológicas graves, como a agranulocitose. Enquanto alguns países proibiram seu comércio, no Brasil, é muito empregado para tratamento de dor e febre[18]. As heparinas são os anticoagulantes parenterais mais utilizados atualmente, para tromboprofilaxia e tratamento de eventos trombóticos[19]. O uso crônico é responsável por muitos efeitos adversos sistêmicos como a trombocitopenia[20]. De 20% a 64% dos pacientes com trombocitopenia induzida por heparina (TIH) desenvolve trombose[21].

O TNF é uma citocina pró-inflamatória envolvida na patogênese de doenças crônicas como artrite reumatoide, espondilite anquilosante e doença inflamatória intestinal[22]. Relatos de reações adversas como trombocitopenia, neutropenia, hipercoagulabilidade, pancitopenia e anemia aplástica têm sido reportados no tratamento com inibidores de TNF[23]. Os medicamentos anti-TNF são capazes de bloquear a diferenciação das células estaminais na medula óssea[24]. A identificação de uma discrasia sanguínea é dificultada pelos sintomas variados e inespecíficos e pelo intervalo de tempo para manifestação. Entretanto, o entendimento desses efeitos é de extrema importância para medidas em prol da segurança dos usuários de medicamentos.

O presente estudo consistiu em verificar as principais discrasias sanguíneas que ocorrem em indivíduos que fazem uso de Antipsicóticos, Dipirona, Heparina e Inibidores do TNF, quando nas doses normalmente utilizadas.

2. Metodologia

Desenho do estudo

O presente trabalho é uma revisão narrativa que apresentou como pergunta norteadora "Quais as discrasias sanguíneas em indivíduos que fazem uso de antipsicóticos, dipirona, heparina e inibidores de TNF?", formulada por meio do acrônimo apresentado no Tabela 1. O período de buscas como recorte temporal compreendeu de 2013 a 2017.

TABELA 1. Questão da pesquisa formulada através do acrônimo PCC.

P – População	Indivíduos que usam medicamentos
C - Conceito	Discrasias sanguíneas
C - Contexto	Uso de antipsicóticos, dipirona, heparina e inibidores de TNF

Foi realizada a busca de outras revisões nas bases Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), PubMed/Medline - Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos - Clinical Queries, Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS) e nenhum resultado foi encontrado. A

pesquisa ocorreu nas bases de dados PubMed/Medline e LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências Sociais e da Saúde). A busca foi realizada sem restrição de data, utilizando a combinação dos seguintes termos: (TNF inhibitors OR anti-TNF OR heparin OR antipsychotics OR metamizole OR dipyrone) AND (Blood dyscrasias OR hematological disorder OR hematological disease OR hematological adverse events OR drug induced myelosuppression OR drugs that affect hematopoiesis OR neutropenia OR agranulocytosis OR thrombocytosis).

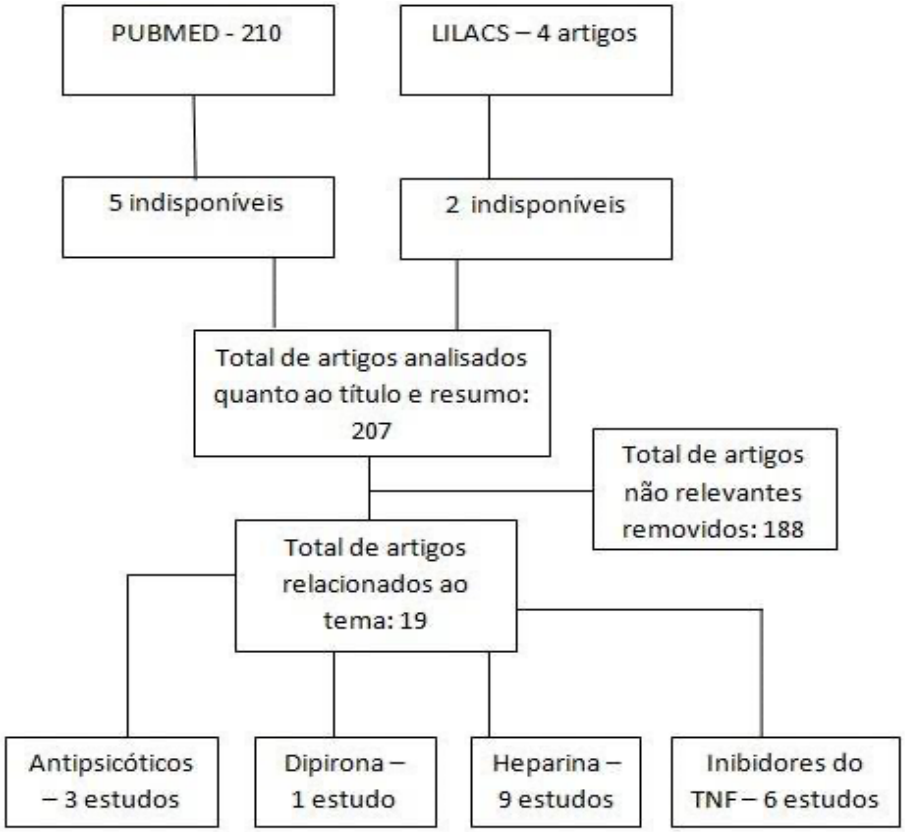
Os termos "observational study" e "observational studies" também foram acrescentados à estratégia de busca para que apenas estudos observacionais fossem incluídos. Após as pesquisas nas bases de dados, os resultados foram exportados para o *software* de gerenciamento de referência EndNote® versão X7. Título e resumo dos artigos foram revisados para admitir aqueles que eram elegíveis. Quando não suficiente, todo o texto foi analisado. Os critérios de inclusão foram estudos observacionais, realizados em seres humanos, que tratavam do uso de antipsicóticos, dipirona, heparina ou inibidores de TNF, com texto completo disponível nas bases de dados selecionadas e os critérios de exclusão os estudos duplicados, realizados exclusivamente em animais ou que foram originalmente publicados em outros idiomas que não espanhol, inglês ou português.

Avaliação da qualidade dos artigos: foi realizada por meio da Declaração STROBE[25]. Mediante a aplicação do formulário, verificou-se se os estudos satisfaziam os pontos essenciais para compor um estudo observacional de qualidade e obteve-se um escore de qualidade. O máximo que se pode obter no escore de qualidade é 253 pontos, o que garante que o artigo possui todos os pontos essenciais para publicação de estudos observacionais. O escore de qualidade mínimo é um.

3. Resultados

Um total de 214 estudos foram identificados por meio da estratégia de pesquisa nos bancos de dados. Destes, sete foram excluídos por estarem com texto completo indisponível. Assim, 207 estudos foram incluídos na revisão inicial. Após a leitura dos títulos e resumos, 188 estudos foram excluídos por estarem em outras línguas que não o espanhol, inglês ou português ou por apresentarem título e resumos sem ligação com o tema proposto. O texto completo dos 19 artigos restantes foi incluído na pesquisa. O processo de seleção é apresentado na Figura 1. Dos artigos selecionados, três deles estavam relacionados aos antipsicóticos, um referenciava à dipirona, nove deles à heparina e seis aos inibidores de TNF.

FIGURA 1: Fluxograma da seleção de estudos.



A Tabela 2 demostra as características dos artigos selecionados, como autores do estudo, ano de publicação, país de origem e periódico no qual foi publicado.

TABELA 2. Características dos artigos admitidos para avaliação.

Autores	Ano de publicação	País de Origem	Periódico publicado
Butcher *et al.* 26	2015	Canadá	The British Journal of Psychiatry
Aloisaimi *et al.* 27	2016	Arábia Saudita	Neurosciences

Capllonch *et al.* 28	2016	Espanha	Revista de Psiquiatría y Salud Mental
Navarro-Martínez *et al.* 29	2016	Espanha	Human and Experimental Toxicology
Pranckeviciene *et al.* 36	2013	Lituânia	Journal of Managed Care Pharmacy
Andrews *et al.* 37	2013	EUA	Critical Care
Liu *et al.* 38	2016	China	BCM – Musculoskeletal Disorders
Hauguel *et al.* 39	2015	França	Medicine
Najafi *et al.* 50	2014	Irã	Acta Medica Iranica
Kaul *et al.* 51	2015	Índia	IndianHeart Journal
Gilmore *et al.* 40	2015	EUA	American Journal of Hematology
Kang *et al.* 41	2015	Canada	Blood
Sharif-Askari *et al.* 42	2014	Emirados Árabes	Plos One
Dávila *et al.* 30	2013	Espanha	Farmacia Hospitalaria
Yamamoto *et al.* 31	2015	Japão	AP&T – Alimentary Pharmacology and Therapeutics
Verazza *et al.* 32	2016	Itália	Pediatric Rheumatology
Esatoglu *et al.* 34	2017	Turquia	Medicine
Navas-López *et al.* 35	2013	Espanha	Revista Española de Enfermedades Digestivas

A clozapina foi o medicamento tema dos três estudos relacionados aos antipsicóticos. As RAMs desenvolvidas em cada estudo sobre esta classe estão apresentadas na Tabela 3.

TABELA 3. RAMs desenvolvidas com uso de antipsicóticos de acordo com cada estudo.

Autor do estudo	Medicamento relacionado	RAMs desenvolvidas

Butcher *et. al.* 26	Clozapina	Neutropenia (3/40)
Aloisaimi *et. al.* 27	Clozapina	Agranulocitose, Hemorragia
Capllonch *et. al.* 28	Clozapina	Neutropenia (1/55)

No trabalho de Butcher et al.[26], a neutropenia foi classificada como uma RAM grave, foi documentada durante o uso concomitante de lamotrigina, clobazam, valproato e lorazepam. A resolução da neutropenia ocorreu após a suspensão da clozapina em paciente que também fazia uso de valproato. Os protocolos padrão de monitoramento hematológico mostraram-se eficazes na detecção precoce da alteração, e nenhum caso evoluiu para agranulocitose. Os autores reforçam que, apesar dos riscos, a clozapina apresenta benefícios terapêuticos relevantes em subtipos de esquizofrenia, com melhora clínica significativa e redução das internações hospitalares.

No estudo de Alosaimi et al.[27], observou-se alta procura por medicamentos psicotrópicos sem prescrição médica em farmácias da Arábia Saudita Central. O escitalopram foi o mais utilizado, e foi associado ao aumento do risco de hemorragia gastrointestinal. A clozapina figurou entre os dez medicamentos mais adquiridos, o que acende o alerta sobre a necessidade de monitoramento de leucócitos nesses casos. Capllonch et al.[28] relataram, em pacientes que usam clozapina, aumento inicial de leucócitos e neutrófilos, com estabilização a partir da terceira semana de tratamento. Embora nenhum caso de agranulocitose tenha sido registrado, observou-se neutropenia no início do tratamento. A clozapina parece atuar em dois níveis distintos: diretamente, por estímulo de radicais livres que ativam genes pró-apoptóticos; e indiretamente, por liberação de citocinas que induzem proteínas antiapoptóticas, promovendo a diferenciação de mielócitos. O equilíbrio entre esses mecanismos, somado à predisposição genética, seria determinante para o risco de leucopenia grave ou agranulocitose.

Em relação à dipirona, Navarro-Martínez et al.[29] apontam esse fármaco como responsável por 76,2% dos casos de agranulocitose induzida por medicamentos não quimioterápicos. Todos os pacientes apresentaram agranulocitose grave e sintomática, com febre e infecção, exigindo interrupção do tratamento. Observou-se correlação negativa entre a idade dos pacientes e a contagem de neutrófilos, sugerindo maior susceptibilidade em idosos. O mecanismo proposto para a agranulocitose é imunológico, excluindo toxicidade direta da dipirona, como reforçado por estudos *in vitro*.

Os seis artigos associados aos inibidores de TNF citaram diferentes medicamentos pertencentes a esta classe, mas a infecção foi a RAM desenvolvida por todos eles, como exposto na Tabela 4.

TABELA 4. RAMs desenvolvidas com uso de inibidores de TNF de acordo com cada estudo.

Autor do Estudo	Medicamento Relacionado	RAMs desenvolvidas
Dávila et. al. 30	Adalimumabe	Infecções (12/96)
Yamamoto et. al. 31	Infliximabe	Infecções
Verazza et. al. 32	Etanercepte	Uveíte (106/1038), Infecções (69/1038) e Distúrbios Hematológicos (22/1038)
Bosca-Watts et. al. 33	Golimumabe	Infecção urinária (12/33), Náuseas (1/33)
Esatoglu et. al. 34	Infliximabe, Adalimumabe e Etanercepte	Sepse (8/37), Trombose (4/37)
Navas-López et. al. 35	Adalimumabe	Infecções (4/16)

Dávila et al.[30] identificaram o adalimumabe como o biológico mais associado às infecções, seguido do infliximabe. Yamamoto et.al[31] avaliaram que tanto o tacrolimus quanto os agentes anti-TNF mostraram-se seguros e eficazes no manejo da retocolite ulcerativa ativa moderada a grave. O etanercepte apresentou melhor perfil de segurança. Entretanto, Verazza et al.[32] relataram distúrbios hematológicos em crianças com artrite idiopática juvenil em uso de etanercepte, incluindo leucopenia, trombocitopenia autoimune e hipocomplementemia. Já Bosca-Watts et al.[33] documentaram infecções leves em pacientes com colite ulcerativa tratados com golimumabe. Esatoglu et al.[34] apontaram infecções graves e fatais em pacientes com amiloidose secundárias tratados com anti-TNF. Navas-López et al.[35], por sua vez, observaram variações hematológicas em crianças com doença de Crohn em uso de adalimumabe, embora sem significância clínica.

Entre os nove artigos relacionados ao uso da heparina, todos relataram a ocorrência de hemorragia e/ou TIH como RAM ao uso desse medicamento. Essas informações estão apresentadas na Tabela 5.

TABELA 5. RAMs desenvolvidas com uso de Heparina de acordo com cada estudo.

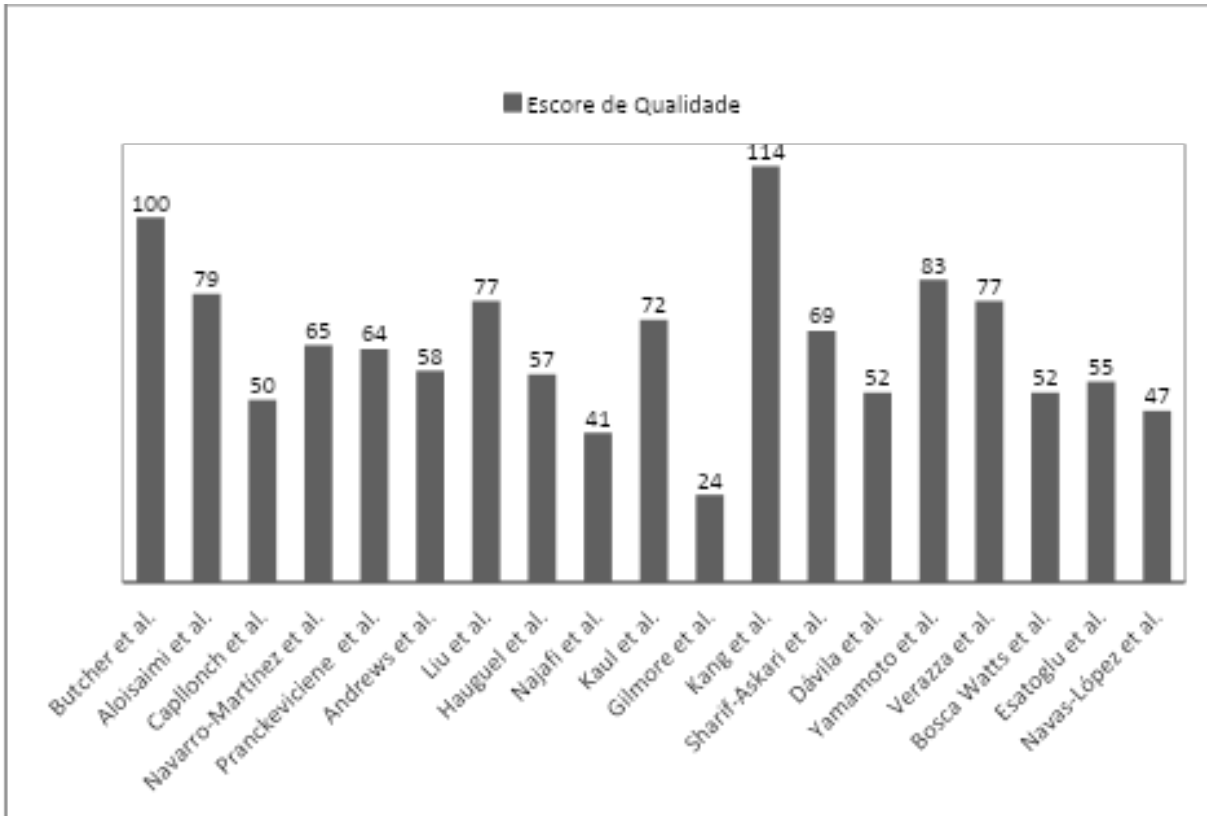
Autor do Estudo	Medicamento Relacionado	RAMs desenvolvidas

Pranckeviciene *et. al.* 36	Heparina	Eventos hemorrágicos e TIH (10/75)
Andrews *et. al* 37	Heparina	TIH
Liu *et. al.* 38	Heparina	Eventos hemorrágicos (8/222) e trombocitopenia (1/222)
Hauguel *et. al.* 39	Heparina	Eventos hemorrágicos
Najafi *et. al.* 50	Heparina	Eventos hemorrágicos e TIH
Kaul *et. al.* 51	Heparina	Eventos hemorrágicos (61/1201)
Gilmore *et. al.* 40	Heparina	TIH
Kang *et. al.* 41	Heparina	TIH
Sharif-Askari *et. al.* 37	Heparina	Eventos hemorrágicos e TIH

Pranckeviciene et al.36 relataram que a coadministração de heparina com fármacos como varfarina, anti-inflamatórios não esteroidais e antiplaquetários aumentou significativamente o risco de RAMs. Andrews et al.37 destacam a dificuldade diagnóstica da TIH em pacientes críticos, e aponta a prevalência em UTIs como baixa, mas de alta morbidade. Estudos como os de Liu et al.38 e Hauguel et al.39 reforçam a hemorragia como principal complicação clínica, embora os índices de eventos graves sejam considerados baixos. Em termos de manejo, Gilmore et al. 40 e Kang et al. 41 sugerem alternativas à heparina, como o uso de inibidores diretos da trombina (bivalirudina, argatrobana) e fondaparinux. A comparação entre heparina e enoxaparina em pacientes com doença renal crônica, feita por Sharif-Askari et al.42, revelou menor incidência de eventos hemorrágicos com a segunda, sugerindo maior segurança devido ao seu menor efeito sobre plaquetas e menor variabilidade farmacodinâmica.

A Figura 2 mostra o escore de qualidade dos artigos, obtidos por meio da aplicação do formulário presente na Declaração Strobe25 . Nenhum artigo alcançou o escore máximo e apenas dois ultrapassaram 100 pontos. O resultado não significa que os estudos não eram de qualidade, mas sim que muitos pontos essenciais, principalmente ligados à metodologia dos trabalhos, não estavam presentes no texto dos artigos.

FIGURA 2. Escore de qualidade dos estudos obtido através da Declaração STROBE.



4. Discussão

A clozapina foi o fármaco mais frequentemente analisado nos estudos incluídos nesta pesquisa, apresentando associação com uma ampla gama de alterações hematológicas. Além da neutropenia e da agranulocitose, observou-se ocorrência de leucopenia transitória, trombocitose, anemia, linfopenia e trombocitopenia, conforme relatado por Usta et al.[43]. Esse espectro de manifestações evidencia a complexidade das reações adversas associadas ao medicamento e reforça a necessidade de monitoramento hematológico rigoroso, especialmente nos primeiros meses de tratamento, período em que o risco é reconhecidamente maior. A detecção precoce de alterações mesmo transitórias é essencial, uma vez que essas podem evoluir para quadros graves e potencialmente fatais.

Evidências adicionais provenientes de populações clínicas reais demonstram que a clozapina pode provocar flutuações hematológicas dinâmicas, incluindo oscilações iniciais de leucócitos e neutrófilos seguidas por quedas abruptas, indicando possível padrão imunomodulador do fármaco. Daher et al.[44], observou que usuários de clozapina no Brasil, apresentaram alterações em diversas linhagens celulares, reforçando que tanto manifestações leves quanto

mudanças transitórias podem anteceder eventos mais graves. Esses achados corroboram a necessidade de vigilância hematológica contínua e avaliação individualizada do risco em pacientes sob terapia com clozapina.

Os estudos sobre a dipirona destacam o papel central dos mecanismos imunológicos como desencadeadores da agranulocitose. Stammschulte et al.[45] sugerem que o fármaco pode induzir a formação de autoanticorpos dependentes de IgG e IgM, capazes de promover destruição acelerada dos neutrófilos. Esse achado reforça a hipótese de que predisposições imunogenéticas modulam o risco individual de desenvolver a reação adversa, explicando a variabilidade observada entre diferentes populações e ressaltando a necessidade de pesquisas voltadas à identificação de marcadores preditivos de suscetibilidade.

Em relação aos inibidores de TNF, os principais eventos adversos identificados foram as infecções oportunistas, diretamente relacionadas ao efeito imunossupressor desses agentes. Goh et al.[46] destacam que o risco é especialmente elevado em populações vulneráveis, como idosos, pacientes com leucopenia prévia, portadores de comorbidades relevantes ou em uso concomitante de outros imunossupressores. Além das infecções, relatos de neutropenia reforçam a importância do acompanhamento laboratorial periódico. Esses achados demonstram que o uso desses agentes exige vigilância contínua do equilíbrio risco-benefício, sobretudo em terapias prolongadas ou combinadas, nas quais o impacto imunológico tende a ser mais significativo.

Além disso, Huber[47] evidenciou que a agranulocitose associada à dipirona apresenta incidência variável entre países, destacando a influência de fatores genéticos e ambientais na susceptibilidade individual. O estudo reforça que, embora a reação adversa seja rara, seu potencial de gravidade demanda monitoramento clínico criterioso, especialmente em pacientes expostos ao uso prolongado ou com histórico de reações hematológicas.

Em relação à heparina, observou-se predomínio de reações hemorrágicas e da trombocitopenia induzida por heparina (TIH), um evento potencialmente grave que pode evoluir para complicações trombóticas devido ao caráter pró-coagulante dessa condição imunomediada. O estudo de Ling et al.[20] demonstrou que o uso crônico do fármaco também pode resultar em efeitos sistêmicos adicionais, como alterações vasculares e redução da densidade óssea, ampliando ainda mais a importância da avaliação de riscos em longo prazo. Esses achados indicam que, além do monitoramento plaquetário rotineiro, é necessária uma vigilância contínua do impacto metabólico e ósseo em indivíduos submetidos à terapia prolongada com heparina.

De acordo com Warkentin[48], a TIH tipo II é uma resposta imunológica caracterizada pela formação de anticorpos contra o complexo heparina–fator 4 plaquetário (PF4), levando à ativação plaquetária e subsequente estado de hipercoagulabilidade. Essa condição pode desencadear tromboses venosas e arteriais, mesmo diante de contagens plaquetárias relativamente preservadas, o que reforça a importância de reconhecimento clínico precoce e suspensão imediata da heparina como

medida de segurança. A literatura demonstra que o atraso no diagnóstico está diretamente associado ao aumento da morbimortalidade, sublinhando o papel crítico do acompanhamento laboratorial e clínico.

O trabalho de Solanki et al.[49] destacam a necessidade de protocolos rigorosos para manejo da TIH, incluindo o uso de escore clínico (4Ts) para estratificação do risco, realização de testes imunológicos e, quando indicado, ensaios funcionais. Esses autores enfatizam que a conduta recomendada envolve a substituição da heparina por anticoagulantes alternativos, como fondaparinux ou inibidores diretos da trombina, a fim de reduzir o risco de trombose. Com base nessas evidências, torna-se evidente que o uso da heparina demanda não apenas acompanhamento hematológico regular, mas também estratégias clínicas bem definidas para prevenir e manejar a TIH de forma eficaz.

Na pesquisa de Najafi et al.[50], o desfecho primário consistiu em avaliar a correlação entre o aPTT e as alterações do parâmetro CT do ROTEM em relação à dose e à infusão de heparina. Os desfechos secundários incluíram a correlação entre a terapia com heparina e mudanças em outros parâmetros, como MCF, CFT e contagem de plaquetas. A única correlação significativa encontrada foi entre as alterações de CT e o aPTT (P = 0.000). As demais variáveis não apresentaram correlação. Conclui-se que as alterações do parâmetro CT do teste ROTEM podem ser utilizadas para monitorar a redução da coagulabilidade durante a infusão de heparina, como alternativa ao teste aPTT.

Segundo Kaul et al.[51], o uso de bivalirudina durante a ICP está associado a uma vantagem distinta, por apresentar menor taxa de sangramentos relacionados e não relacionados ao local de acesso, sem comprometer a eficácia do procedimento. Observamos redução na necessidade de transfusões sanguíneas, no tempo de internação e na mortalidade entre os pacientes tratados com bivalirudina, em comparação com aqueles que receberam heparina associada a GPI ou heparina em monoterapia. A bivalirudina pode ser incorporada com segurança ao protocolo institucional para o tratamento de ICP de alto risco, como STEMI, SCA e procedimentos eletivos complexos.

As limitações desta pesquisa envolvem a quantidade reduzida de estudos disponíveis, a heterogeneidade metodológica entre os trabalhos incluídos e a falta de padronização na definição e no relato das discrasias sanguíneas. Essas limitações podem ter influenciado a amplitude dos achados e reforçam a necessidade de estudos adicionais, com maior rigor metodológico e maior uniformidade na caracterização dos eventos adversos.

5. Conclusão

O conhecimento sobre os mecanismos envolvidos no desenvolvimento de discrasias sanguíneas tem avançado significativamente; entretanto, ainda é necessária a atualização contínua das informações sobre os medicamentos implicados nesse tipo de RAM, bem como a análise das características clínicas individuais e do manejo terapêutico. No momento da escolha do tratamento, os pacientes devem ser devidamente informados e conscientizados quanto ao risco de ocorrência de RAMs. A avaliação detalhada do histórico clínico e das

condições prévias de cada indivíduo contribui para a seleção de uma terapia medicamentosa segura e adequada, isso permite que o risco relativo seja ponderado frente aos benefícios esperados em curto e longo prazo.

Embora a lista de fármacos associados a discrasias sanguíneas seja extensa, há escassez de estudos que quantifiquem o risco atribuível a cada medicamento. Dessa forma, o monitoramento clínico contínuo permanece a estratégia mais eficaz para prevenir, identificar precocemente e manejar essas reações adversas. Tal acompanhamento deve seguir as diretrizes clínicas vigentes, garantindo maior segurança e efetividade no cuidado aos pacientes em tratamento.

6. Conflito de interesses

Os autores declaram não existir conflito de interesse.

7. Referências

1. Costa JL, Cunha KF, Lanaro R, Cunha RL, Walther D, Baumann MH. Analytical quantification, intoxication case series, and pharmacological mechanism of action for N-ethylnorpentylone (N-ethylpentylone or ephylone). **Drug Test Anal.** 2019;11(3):461-71.
2. Patel C. Pharmacovigilance: a worldwide master key for drug safety monitoring: some additional information. **J Young Pharm.** 2011;3(2):168-9.
3. Rozenfeld S, Giordani F, Coelho S. Adverse drug events in hospital: pilot study with trigger tool. **Rev Saude Publica.** 2013;47(6):1102-10.
4. Fonteles MMF, Soares BS, Aquino SN, Silva TMM, Costa RMD, Silva WB. Adverse reaction caused by drugs acting in nervous system: records analysis of a farmacovigilance center in Brazil. **Rev Psiquiatr Clin.** 2008;35(4):137-44.
5. Evans RS, Lloyd JF, Stoddard GJ, Nebeker JR, Samore MH. Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis. **Ann Pharmacother.** 2005;39(7-8):1161-8.
6. Andrade e Silva BM, Oliveira JRS, Silva DTC, Ferreira TMS, Costa LMM, Nascimento Júnior JCA. A importância da farmacovigilância e detecção de reações adversas a medicamentos. **Rev ICESP** [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 24]. Available from: https://revistas.icesp.br/index.php/Real/article/viewFile/4956/2697
7. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. **JAMA.** 1998;279(15):1200-5.
8. Riley LK, Rupert J. Evaluation of patients with leukocytosis. **Am Fam Physician.** 2015;92(11):1004-11.
9. Lavie KW, Caffrey AR, LaPlante KL. Neutropenia associated with long-term ceftaroline use. **Antimicrob Agents Chemother.** 2015;60(1):264-9.
10. Fioredda F, Lanza T, Gallicola F, Riccardi F, Molinari AC, Giardino S, et al. Autoimmune neutropenias: update on clinical and biological features in children and adults. **Hemasphere.** 2023;7(1):e817.

11. Andrès E, Mourot-Cottet R. Idiosyncratic drug-induced severe neutropenia and agranulocytosis: state of the art. In: **Hematology - Latest Research and Clinical Advances.** London: IntechOpen; 2018. p. 187-99.

12. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clin Infect Dis.** 2011;52(4):e56-93.

13. Crespo EM, Oliveira GB, Honeycutt EF, Becker RC, Berger PB, Mulgund J, et al. Evaluation and management of thrombocytopenia and suspected heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized patients: the Complications After Thrombocytopenia Caused by Heparin (CATCH) registry. **Am Heart J.** 2009;157(4):651-7.

14. Pène F, Russell L, Aubron C. Thrombocytopenia in the intensive care unit: diagnosis and management. **Ann Intensive Care.** 2025;15(1):16.

15. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. **N Engl J Med.** 2007;357(6):580-7.

16. Flanagan RJ, Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. **Hum Psychopharmacol.** 2008;23(Suppl 1):27-41.

17. Oloyede E, Clark SR, Teo JY, Cotes RO, Keks N, Hope J, et al. Haematological monitoring for clozapine-induced neutropenia: a global perspective. **Epidemiol Psychiatr Sci.** 2022;31:e79.

18. Arruda LK. Classifying hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice: a seven-step task. **Braz J Allergy Immunol.** 2014;2(3):151-4.

19. Patiño CES, Tabares AH. Trombocitopenia inducida por heparina: nuevas opciones terapéuticas. **Medicina (B Aires).** 2016;76(4):237-44.

20. Ling L, Camilleri ET, Helledie T, Samsonraj RM, Titmarsh DM, Chua RJ, et al. Effect of heparin on the biological properties and molecular signature of human mesenchymal stem cells. **Gene.** 2016;576(1 Pt 2):292-303.

21. Arepally GM, Padmanabhan A. Heparin-induced thrombocytopenia: a focus on thrombosis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 2021;41(1):141-52.

22. Williams VL, Cohen PR. TNF alpha antagonist-induced lupus-like syndrome: report and review of the literature with implications for treatment with alternative TNF alpha antagonists. **Int J Dermatol.** 2011;50(5):619-25.

23. Feltelius N, Fored CM, Blomqvist P, Bertilsson L, Geborek P, Jacobsson LT, et al. Results from a nationwide postmarketing cohort study of patients in Sweden treated with etanercept. **Ann Rheum Dis.** 2005;64(2):246-52.

24. Bessissow T, Renard M, Hoffman I, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche

G. Review article: non-malignant haematological complications of anti-tumour necrosis factor alpha therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36(4):312-23.

25. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. Int J Epidemiol. 2007;36(5):1495-505.

26. Butcher NJ, Lee AH, Biro J, Marras C, Micallef S, Fonseka T, et al. Response to clozapine in a clinically identifiable subtype of schizophrenia. Br J Psychiatry. 2015;206(6):484-91.

27. Alosaimi FD, Alghamdi A, Alsuhaibani A, Alhadi A, Alsaad D, Alsanea S. Patients reasons for obtaining psychotropic medications without a prescription at retail pharmacies in Central Saudi Arabia. Neurosciences (Riyadh). 2016;21(4):338-44.

28. Capllonch A, Garriga M, Sintes X, Pons A, Cobo J, Gual A. Increase in white cell and neutrophil counts during the first eighteen weeks of treatment with clozapine in patients admitted to a long-term psychiatric care inpatient unit. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2016;9(2):84-91.

29. Navarro-Martínez R, Chover-Sierra E, Cauli O. Non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis in a tertiary hospital. Hum Exp Toxicol. 2016;35(3):244-50.

30. Gulín Dávila J, González-Gay MA. Infectious events during the first year of treatment with an antagonist of tumor necrosis factor. Farm Hosp. 2013;37(5):351-7.

31. Yamamoto T, Saigusa K, Umegaki E, Shimamura T. Tacrolimus vs. anti-tumour necrosis factor agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a retrospective observational study. Aliment Pharmacol Ther. 2016;43(6):705-16.

32. Verazza S, Davì S, Consolaro A, Bovis F, Pistorio A, Martini A, et al. Disease status, reasons for discontinuation and adverse events in 1038 Italian children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. Pediatr Rheumatol Online J. 2016;14(1):68.

33. Bosca-Watts MM, Cortes X, Iborra M, Pont V, Garcia LV, Tosca J, et al. Short-term effectiveness of golimumab for ulcerative colitis: observational multicenter study. World J Gastroenterol. 2016;22(47):10432-9.

34. Esatoglu SN, Okutan O, Ucar D, Ozturk O, Yildiz F, Altan E, et al. Long-term follow-up of secondary amyloidosis patients treated with tumor necrosis factor inhibitor therapy: a STROBE-compliant observational study. Medicine (Baltimore). 2017;96(34):e7859.

35. Navas-López VM, Blasco-Alonso J, Girón Fernández-Crehuet F, Serrano Nieto MJ, Vicioso Recio MI, González Cámpora JL, et al. Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of Crohn's disease in children. Rev Esp Enferm Dig. 2013;105(10):579-84.

36. Pranckeviciene G, Kadusevicius E, Putniene A. Influence of coadministration of antithrombotic medicines, warfarin, and NSAIDs on heparin safety: data from a prospective observational study. J Manag Care Pharm. 2013;19(6):478-86.

37. Andrews DM, Crowther MA, Cook RJ, Heddle NM, Karkouti K, Linkins LA, et al. Prospective observational evaluation of the particle immunofiltration anti-platelet factor 4 rapid assay in MICU patients with thrombocytopenia. Crit Care. 2013;17(4):R143.

38. Liu Z, Liu H, Li Y, Wang R, Liu X, Li S, et al. Incidence of venous thromboembolism and hemorrhage related safety studies of preoperative anticoagulation therapy in hip fracture patients undergoing surgical treatment: a case-control study. BMC Musculoskelet Disord. 2016;17:76.

39. Hauguel M, Boelle PY, Pichereau C, Bourcier S, Bigé N, Baudel JL, et al. Severe extra-cerebral anticoagulant-related bleeding in intensive care unit: a retrospective study from 2000 to 2013. Medicine (Baltimore). 2015;94(47):e2161.

40. Gilmore JF, Cines DB, Abel DE, Miano TA, Cuker A. Evaluation of a multi-target direct thrombin inhibitor dosing and titration guideline for patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia. Am J Hematol. 2015;90(8):E143-5.

41. Kang M, Alahmadi M, Sawh S, Kovacs MJ, Lazo-Langner A. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score-matched study. Blood. 2015;125(6):924-9.

42. Saheb Sharif-Askari F, Saheb Sharif-Askari N, Halwani R, Hamid Q, Sulaiman N. Adverse outcomes of anticoagulant use among hospitalized patients with chronic kidney disease: a comparison of the rates of major bleeding events between unfractionated heparin and enoxaparin. PLoS One. 2014;9(9):e106517.

43. Usta NG, Unal S, Gokce S, Bilgili B, Karabekiroglu K. Clozapine treatment of refractory schizophrenia during essential chemotherapy: a case study and mini review of a clinical dilemma. Ther Adv Psychopharmacol. 2014;4(6):276-81.

44. Daher N, Diniz M, Biokino R, Lorencetti P, Ziebold C, Massuda R, et al. Hematological changes in clozapine users: a study in a Brazilian community sample. Trends Psychiatry Psychother. 2024;46:e20240967.

45. Stammschulte T, Ludwig WD, Mühlbauer B, Bronder E, Gundert-Remy U. Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis: an analysis of German spontaneous reports 1990-2012. Eur J Clin Pharmacol. 2015;71(9):1129-38.

46. Goh L, Jewell T, Laversuch C, Bourke B. A systematic review of the influence of anti-TNF on infection rates in patients with rheumatoid arthritis. Rev Bras Reumatol. 2013;53(6):501-15.

47. Huber M, Andersohn F, Sarganas G, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, et al. Metamizole-induced agranulocytosis revisited: results from the prospective Berlin Case-Control Surveillance Study. Eur J Clin Pharmacol. 2015;71(2):219-27.

48. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. Br J Haematol. 2003;121(4):535-55.

49. Solanki J, Shenoy S, Downs E, Palkimas S, Goldman S, Sharma AM. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2019;31(3):335-44.

50. Najafi A, Nikeish M, Etezadi F, Pourfakhr P, Imani F, Khajavi MR, et al. Comparison of aPTT and CT parameter of the ROTEM test to monitor heparin anti-coagulation effect in ICU patients: an observational study. Acta Med Iran. 2015;53(10):643-6.

51. Kaul U, Dua A, Sethi AK, Arambam P, Seth A. Comparison of antithrombotic strategies using bivalirudin, heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and unfractionated heparin monotherapy for patients undergoing percutaneous coronary intervention: a single-centre observational study. Indian Heart J. 2015;67(4):311-7.