

PLAQUETOPENIA EM PACIENTES DE HEMODIÁLISE

PASCOAL JOSE GASPAR JUNIOR

FORMIGA – MG

2023

PLAQUETOPENIA EM PACIENTES DE HEMODIÁLISE

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Pós Graduação em
Hematologia Laboratorial e Clínica.

Pascoal José Gaspar Junior

Formiga - MG

2023

PLAQUETOPENIA EM PACIENTES DE HEMODIÁLISE

Pascoal José Gaspar Junior

Formiga, 30 de agosto de 2023

PLAQUETOPENIA EM PACIENTES DE HEMODIÁLISE

PLACLETOPENIA IN HEMODIALYSIS PATIENTS

RESUMO: Introdução: A trombocitopenia é uma alteração hematológica na qual há uma baixa das plaquetas, que é um importante componente do sangue. Esta queda plaquetária pode desencadear sangramentos espontâneos e até mesmo hemorragias severas, podendo levar a um estado grave de saúde. No estudo em questão, foram citadas as possíveis causas que levam as pessoas com doença renal crônica a casos recorrentes de plaquetopenia. **Objetivo:** O objetivo do presente trabalho foi analisar as possíveis causas da ocorrência de trombocitopenia em pacientes com doença renal crônica que realizam o tratamento de hemodiálise. **Metodologia:** A pesquisa foi realizada sob a utilização de dados fornecidos pelo coordenador de uma hemodiálise localizada no Centro Oeste de Minas Gerais. No projeto foram analisados a plaquetopenia em pacientes que realizam a hemodiálise, e a relação da queda plaquetária com o uso exacerbado de medicamentos devido às doenças secundárias desencadeadas pela DRC. **Discussões e Resultados:** Neste estudo foram analisados dados aos quais podem ter relação direta com a diminuição das plaquetas desenvolvida por estes pacientes. Fatores como sexo e idade, tipo de acesso utilizado, e a grande quantidade de fármacos consumidos que podem causar agregação e diminuição plaquetária. Estes dados foram utilizados na relação entre pacientes em HD e a plaquetopenia que acomete pessoas nestas condições. **Conclusão:** A plaquetopenia deve ser investigada e tratada para que não haja complicações aos pacientes em hemodiálise. A grande quantidade de medicamentos pode ser uma das possíveis causas da queda plaquetária observada neste estudo. O tratamento do paciente em HD deve priorizar a busca por medicamentos que não provoquem o menor risco de plaquetopenia a fim de evitar possíveis danos aos pacientes advindos dessa condição. Para isso, as doenças secundárias também devem ser tratadas em conjunto com o corpo clínico do centro de hemodiálise a fim de se evitar possíveis complicações através de prescrições médicas da cidade de origem do paciente de HD. Vários medicamentos que foram mostrados neste estudo devem ser evitados a fim de se evitar riscos desnecessários aos pacientes da HD.

Palavras-chave: Plaquetopenia. Diálise. Insuficiente renal crônica.

ABSTRACT: Introduction: Thrombocytopenia is a hematological disorder in which there is a low platelet count, which is an important blood component. This platelet drop can trigger spontaneous bleeding and even severe bleeding, which can lead to a serious state of health. In the study in question, the possible causes that lead people with chronic kidney disease to recurrent cases of thrombocytopenia were mentioned. **Objective:** The aim of this study was to analyze the possible causes of thrombocytopenia in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis treatment. **Methodology:** The research was carried out using data provided by the coordinator of a hemodialysis located in the Midwest of Minas Gerais. The project analyzed thrombocytopenia in patients undergoing hemodialysis, and the relationship between platelet drop and the exacerbated use of medications due to secondary diseases triggered by CKD. **Discussion and Results:** In this study, data were analyzed which may be directly related to the decrease in platelets developed by these patients. Factors such as sex and age, type of access used, and the large amount of drugs consumed that can cause platelet aggregation and decrease. These data were used in the relationship between patients on HD and the thrombocytopenia that affects people in these conditions. **Conclusion:** Thrombocytopenia should be investigated and treated so that there are no complications for patients on hemodialysis. The large amount of medication may be one of the possible causes of the platelet drop observed in this study. The treatment of patients on HD should prioritize the search for drugs that do not cause the lowest risk of thrombocytopenia in order to avoid possible harm to patients arising from this condition. For this, secondary diseases must also be treated together with the clinical staff of the Nephrocenter in order to avoid possible complications through medical prescriptions from the city of origin of the HD patient. Several drugs that were shown in this study should be avoided in order to avoid unnecessary risks to HD patients.

Keywords: Thrombocytopenia. Dialysis. Chronic insufficient kidney.

INTRODUÇÃO

A trombocitopenia ou plaquetopenia é uma condição na qual o paciente acaba tendo uma diminuição das plaquetas na corrente sanguínea. As plaquetas são componentes presentes no plasma sanguíneo, cuja função é participar da coagulação do sangue e é essencial para que o organismo consiga parar sangramentos. As plaquetas são encontradas normalmente com uma contagem de 150.000 a 400.000 por milímetros cúbicos no sangue periférico, portanto, a trombocitopenia é uma condição na qual o número de plaquetas decai para menos de $150 \times 10^3/\text{ul}^1$.

A plaquetopenia pode estar relacionada à pacientes com insuficiência renal aguda ou crônica grave, que utilizam da circulação extracorpórea do sangue, comumente chamada de hemodiálise². Para a realização da hemodiálise, o paciente deve estar ligado a um cateter em que o sangue irá percorrer para fora do corpo e passando por um circuito até o dialisador³. Este procedimento é responsável por fazer a filtração do sangue através de um aparelho que limpa e retira todos os resíduos prejudiciais à saúde, realizando parte da filtração que um rim comprometido não pode realizar devido à incapacidade funcional.

A insuficiência renal tem se tornado um importante problema de saúde pública⁴. As principais causas que levam o paciente a adquirir tal doença são comorbidades secundárias, como por exemplo hipertensão e diabetes mellitus⁵.

A terapia renal substitutiva melhorou nas últimas décadas, principalmente com o uso de membranas dialisadoras sintéticas e altamente biocompatíveis. Durante o tratamento hemodialítico, os pacientes são expostos a diversos componentes do circuito de diálise e a trombocitopenia não é incomum⁶.

As membranas de hemodiálise biocompatíveis têm avançado muito no tratamento da insuficiência renal. As membranas sintéticas de diálise de polissulfona são consideradas biocompatíveis devido à sua baixa propensão para ativar o complemento. No entanto, essas membranas podem reduzir a contagem de plaquetas por meio da ativação plaquetária, embora este mecanismo seja desconhecido. A substituição por membranas de triacetato de celulose deve ser considerada, já que possuem uma propensão muito baixa para ativar plaquetas⁷.

As possíveis causas da trombocitopenia em pacientes de hemodiálise podem ser diversas, alguns fatores podem levar ao acometimento da diminuição plaquetária,

sendo assim, podendo ser observada o sequestro esplênico das plaquetas⁸. Outro fator comum entre pacientes com patologias crônicas, é o uso de vários medicamentos utilizados em conjunto para o tratamento da DRC⁹. Essas combinações podem gerar interações medicamentosas. Pacientes com doença renal crônica utilizam muitos fármacos que podem interferir na contagem plaquetária¹⁰.

A trombocitopenia é uma complicação potencial do tratamento relacionado à diálise em pacientes em HD. Geralmente, é notada acidentalmente quando há sangramento ou trombose em pacientes em HD, especialmente em pacientes ambulatoriais¹¹. O diagnóstico rápido e preciso é importante para prevenir morbidade e mortalidade associadas à trombocitopenia e ao aumento do risco de trombose venosa ou arterial, que pode persistir por muitas semanas após o diagnóstico¹².

Existem vários motivos desencadeantes que precisam ser considerados que incluem pseudotrombocitopenia (PTCP), trombocitopenia relacionada ao dialisador, trombocitopenia induzida por infecção, trombocitopenia induzida por heparina (HIT), dentre outras.

Quando a trombocitopenia é encontrada em um paciente em HD sem quaisquer sintomas clínicos específicos, os médicos devem primeiro considerar a possibilidade de pseudotrombocitopenia (PTCP). PTCP é um fenômeno associado à determinação automática da contagem de plaquetas. Os anticoagulantes usados para testes laboratoriais podem causar aglomeração de trombócitos, o que leva a uma contagem de plaquetas artificialmente reduzida¹¹.

Outro fator a ser considerado é o material do dialisador, seu método de esterilização e seu reaproveitamento que podem interferir na diminuição plaquetária⁶. O dialisador pode ser enxaguado após o uso da diálise para a remoção de sangue, limpo quimicamente, esterilizado e reutilizado. A reutilização do dialisador é uma prática segura e eficaz, empregada mundialmente. Como vantagens, reduz a exposição a resíduos químicos industriais utilizados na fabricação de novos dialisadores e aumenta a biocompatibilidade do dialisador, uma vez que há menor ativação do sistema imune¹³. Atualmente, os dialisadores de celulose vêm sendo substituídos por dialisadores que geram menor ativação do sistema complemento, sendo mais biocompatíveis, como os à base de acetato de celulose, polissulfona e polimetacrilato^{14/15}. A ativação via contato direto é postulada como o principal fator desencadeante. A ativação da cascata de coagulação e geração de trombina contribui para o consumo de plaquetas, pois a trombina ativa diretamente as plaquetas e as

consome no coágulo formado. Associado a isso, a ativação plaquetária resultante da adesão à membrana do dialisador pode por se ativar a cascata da coagulação e contribuir para o consumo de plaquetas¹⁶.

A trombocitopenia induzida por medicamentos (DITP), que também inclui a trombocitopenia induzida por remédios fitoterápicos, é um problema clínico sério para os pacientes em HD, devido ao desconhecimento dos fatores medicamentosos. O DITP pode ser dividido em duas categorias de acordo com sua patogênese. O primeiro tipo de DITP refere-se ao uso de drogas com efeito inibitório sobre a medula óssea^{17/18}. O segundo tipo de DIPT se desenvolve quando as drogas agem como uma ponte para promover a formação do complexo droga-anticorpo-plaquetas, o que leva ao aumento da destruição plaquetária^{19/20}. O diagnóstico de DITP depende principalmente da história de uso de drogas, a contagem de plaquetas se recupera gradualmente após a retirada do medicamento, mas os anticorpos induzidos pelo medicamento podem às vezes persistir por muitos anos. Muitos medicamentos podem causar DITP. HIT é o tipo mais comum de DITP¹¹.

Alguns medicamentos como a heparina, que é um anticoagulante, são usados na prática de tratamento em pacientes com doença renal crônica e auxilia na diluição do sangue para que não ocorram trombos no circuito da hemodiálise³. Quando os pacientes se submetem à heparina para o tratamento, eles desenvolvem o anticorpo heparina-dependente no plasma, e em boa parte dos pacientes, esses anticorpos são da classe IgG. Estes anticorpos favorecem a ativação plaquetária através de seus receptores. Quando é feita a ligação da heparina com a proteína das plaquetas (fator-4-plaquetário), forma-se um complexo multimolecular heparina/fator-4-plaquetário, que é o alvo antigênico dos anticorpos heparina-dependente²¹. Essa ligação ocorre na superfície das plaquetas e das células endoteliais, transformando-se em agregação e destruição plaquetária e em lesão das células epiteliais. Como a heparina não fracionada (HNF) e as heparinas de baixo peso molecular (HBPMs) são anticoagulantes comumente usados em pacientes em HD, os médicos geralmente suspeitam de trombocitopenia induzida por heparina (HIT) quando a condição ocorre¹¹.

A maioria dos casos de HIT em pacientes em HD se desenvolve devido à elevação do nível de anticorpos PF4-H induzidos por heparina. Esses anticorpos podem induzir ativação plaquetária pró-trombótica direta via receptores FcγRIIA para causar trombocitopenia e trombose devido à exposição²². As heparinas podem formar

um complexo com o PF4, levando à ativação plaquetária e diminuição da contagem de plaquetas periféricas. Alto nível de anticorpos anti-PF4/heparina pode ser resultado de infecção²³.

Trombocitopenia e trombose induzida por heparina (HIT), é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes, é causada por imunoglobulinas (“anticorpos HIT”) que reconhecem o fator plaquetário 4 (PF4) em um complexo com heparina²⁴. A HIT é tipicamente caracterizada por uma diminuição de mais de 50% nas contagens de plaquetas, ocorrendo entre 5 a 10 dias após o início da terapia com heparina, às vezes acompanhada de trombose²⁵. Acredita-se amplamente que os anticorpos HIT se ligam aos complexos heparina/PF4 formados sobre ou próximo à membrana plaquetária quando a heparina é infundida, e que os complexos imunes resultantes induzem a ativação plaquetária, a liberação do conteúdo dos grânulos plaquetários e a formação de micropartículas pró-coagulantes quando os domínios Fc da imunoglobulina G (IgG) envolvem os receptores FcγRIIa (CD32) das plaquetas²⁶. A trombocitopenia induzida por heparina (HIT) é uma reação adversa a medicamentos causada por anticorpos IgG ativadores de plaquetas que reconhecem complexos multimoleculares PF4/heparina²⁷.

A trombocitopenia imune induzida por drogas (DIIT) é uma reação adversa relativamente incomum causada por anticorpos dependentes de drogas (DDAbs), que reagem com as glicoproteínas da membrana plaquetária somente quando a droga implicada está presente. Embora mais de cem medicamentos tenham sido associados à DIIT, revisões recentes de dados disponíveis mostram que carbamazepina, eptifibatida, ibuprofeno, quinidina, quinina, oxaliplatina, rifampicina, sulfametoxazol, trimetoprima e vancomicina são provavelmente os mais frequentemente implicados. Os pacientes com DIIT geralmente apresentam petéquias, hematomas e epistaxe causados por uma queda aguda e grave na contagem de plaquetas (geralmente para <20.000 plaquetas/pL)²⁸.

Em contraste com a trombocitopenia imunomediada, a trombocitopenia não imune induzida por drogas é descrita como um efeito citotóxico direto das moléculas da droga nos megacariócitos e/ou plaquetas, levando a trombopoiese disfuncional dentro da medula óssea ou aumento da destruição de plaquetas na circulação, respectivamente. Agentes antineoplásicos comumente causam trombocitopenia, pois muitos destes compostos são diretamente tóxicos para as células-tronco hematopoiéticas²⁹.

Acredita-se que as infecções podem ser uma causa de trombocitopenia, e o mecanismo subjacente inclui as seguintes características: (i) a invasão do patógeno danifica diretamente os megacariócitos e reduz a produção de plaquetas, (ii) os patógenos e seus produtos metabólicos destroem as plaquetas direta ou indiretamente por meio da resposta imune, (iii) as endotoxinas causam adesão plaquetária na microcirculação, (iv) o fator estimulador de colônias de macrófagos e a síndrome hemofagocítica removem as plaquetas¹¹. Atualmente, vários relatórios sugerem que a trombocitopenia pode ser causada por infecção viral^{30/31}, incluindo infecções com vírus Epstein-Barr, HIV, HCV^{32/33}, HBV e citomegalovírus. A trombocitopenia também pode ser causada por infecções por bactérias Gram-negativas (G -). Este trabalho teve como objetivo principal analisar as possíveis causas da ocorrência de trombocitopenia em pacientes com doença renal crônica que realizam o tratamento de hemodiálise.

METODOLOGIA

A trombocitopenia é considerada uma anormalidade hematológica e que pode se agravar nos indivíduos com doença renal crônica. Por isso, o objetivo deste estudo foi analisar a relação entre os pacientes de um centro de hemodiálise localizada em Minas Gerais e os fatores que podem desencadear a trombocitopenia nos mesmos.

Foram analisados os resultados do número de plaquetas através do hemograma, sendo realizados diversos tipos de exames quatro vezes ao ano. Alguns dos pacientes não fazem a coleta de sangue nesses períodos previamente agendados, por diversos motivos como, dificuldade de transporte, estado de saúde na ocasião especificada, motivos familiares, óbitos e dentre outros.

Diante disso, preconizou-se fazer uma média anual dos números das plaquetas e foram utilizados dados de pacientes da hemodiálise do Centro-oeste de Minas Gerais que atende a cidade e também algumas regiões.

Foram selecionados os dados de 63 pessoas que apresentaram trombocitopenia durante as coletas de Abril, Julho e Outubro de 2022 e Janeiro de 2023 numa média total de 213 pacientes. Estes dados foram correlacionados com a utilização dos medicamentos que potencialmente provocam trombocitopenia de acordo com a literatura científica. Também foram analisados fatores como sexo,

idade, tempo de diálise e tipo de acesso utilizado para um entendimento global do assunto.

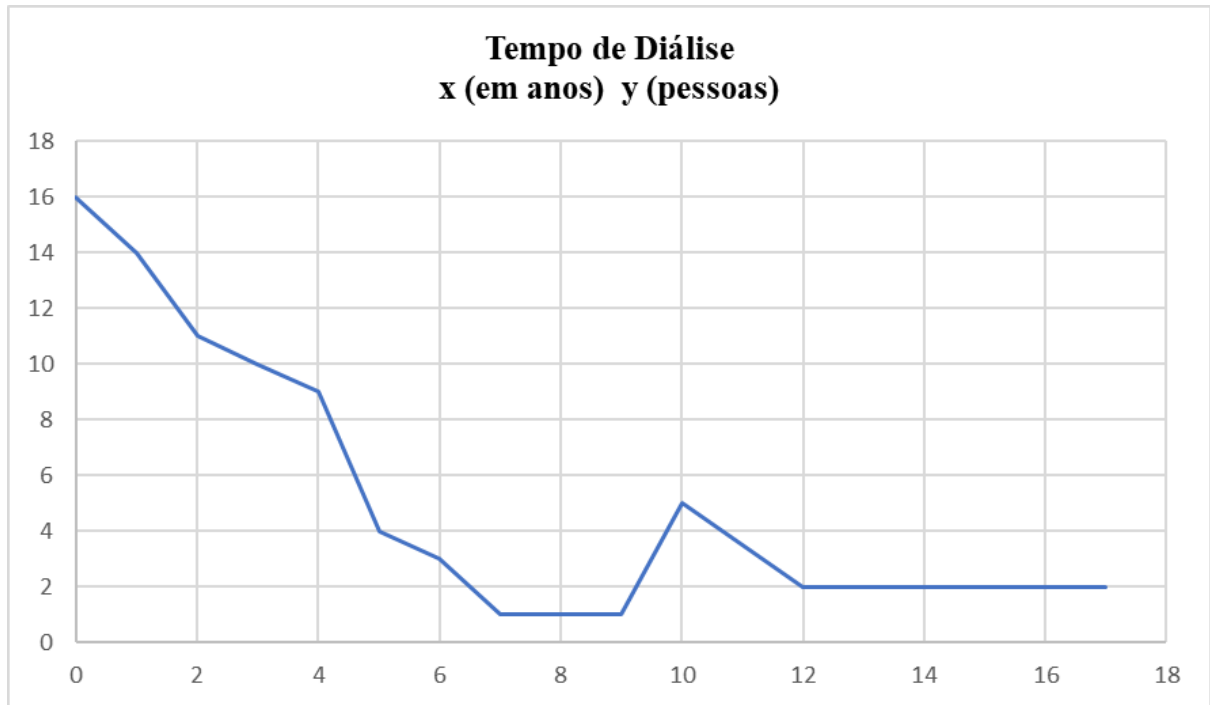
DISCUSSÃO E RESULTADOS

A realização desta pesquisa demonstrou grande favorecimento ao aparecimento da trombocitopenia através dos exames realizados regularmente pelos pacientes dialíticos. O uso exacerbado de medicamentos, podem assim favorecer a agregação plaquetária ou a formação de complexos entre os fármacos e as plaquetas, que irão atuar sobre as formas de produção dos anticorpos plaquetários.

Dos 213 pacientes analisados neste trabalho, 63 pacientes (30%) apresentaram trombocitopenia durante as coletas feitas de acordo com o planejamento terapêutico realizado pela hemodiálise.

Uma das possibilidades para explicar esta situação patológica, é a trombocitopenia induzida por heparina (HIT). De acordo com Gameiro, Jorge e Lopes³⁴, até 12% dos pacientes em diálise desenvolvem HIT, denominado trombocitopenia induzida por heparina relacionada à hemodiálise (HD-HIT), pois são um grupo de risco com exposição contínua à heparina. A definição de HD-HIT é menos rigorosa, na faixa de diminuição da contagem de plaquetas de 30% e abaixo de 150×10^9 células/l devido ao uso intermitente de heparina. HIT ocorre frequentemente em novos pacientes em HD, embora tenha sido relatado em pacientes em HD por períodos mais longos. Variáveis relacionadas ao paciente, como idade, sexo e população de pacientes, também são importantes³⁵.

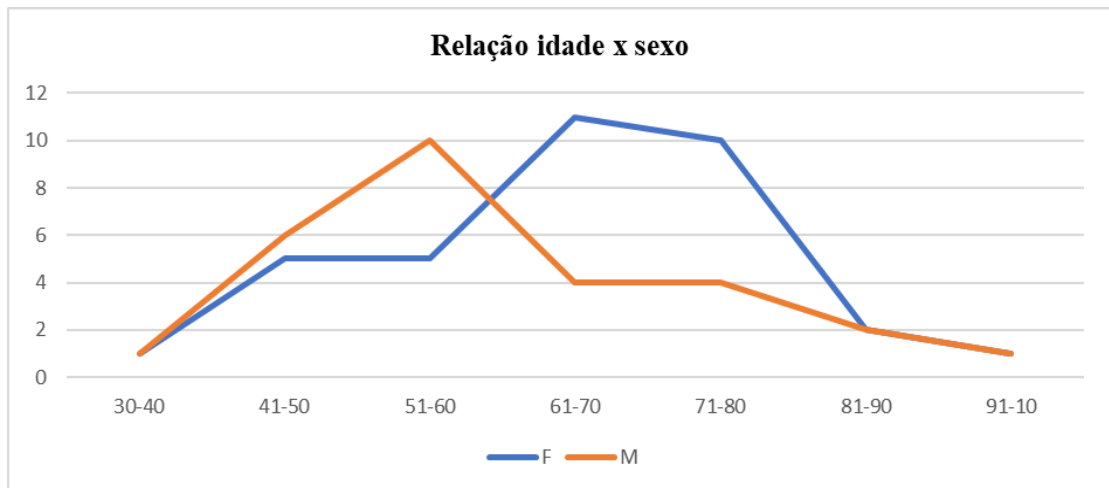
Gráfico 1 – Tempo de diálise



Fonte: Elaborado pelas autoras (2023).

O gráfico mostra uma relação entre quantidade de pessoas e a quanto tempo elas realizam hemodiálise. É possível fazer uma correlação direta que nos últimos anos muitas pessoas deram início ao tratamento. Parte disso pode ter como motivo o aumento da má qualidade de vida e o sedentarismo, que aumentam cada vez mais na população como um todo, podendo assim acarretar diversas doenças secundárias que podem futuramente aumentar o número de pessoas que vão desenvolver doença renal crônica³⁶. A quantidade de pacientes que deram início ao tratamento mais recentemente e possuem plaquetopenia é maior em relação aos pacientes mais antigos da hemodiálise, pois a sobrevivência de pessoas que possuem doença renal crônica é relativamente menor devido às várias alterações que sofrem em sua vida, podendo vir a sofrer com as várias restrições que são impostas, diversas internações e cuidados clínicos. Em um estudo realizado foi possível ressaltar as principais causas de mortes que acometem pacientes com DRC, nos resultados 48% tem possível causa o próprio tratamento de diálise, e 39% pelas doenças secundárias como diabetes e problemas cardíacos³⁷.

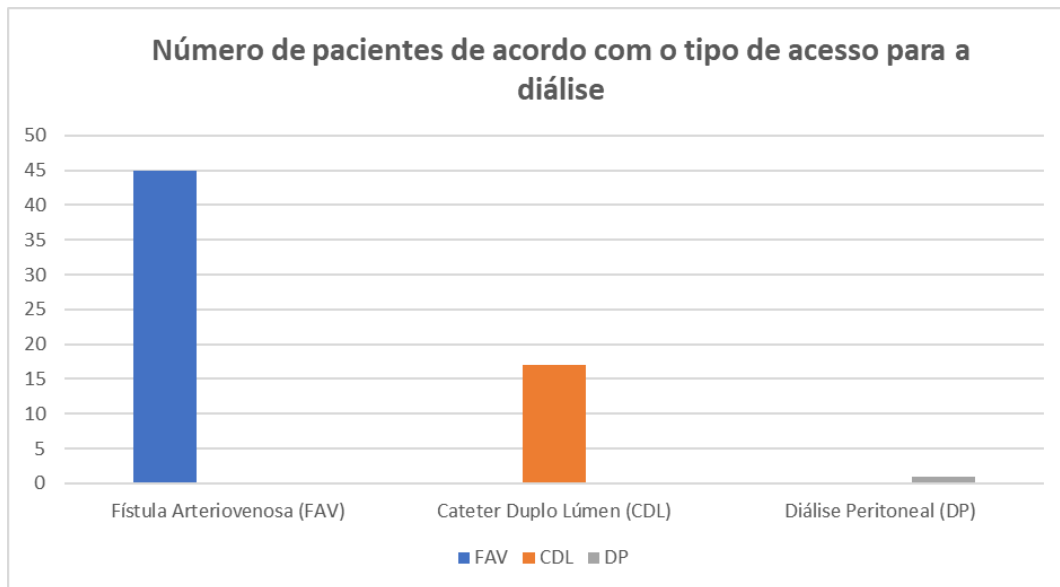
Gráfico 2 – Relação idade x sexo



Fonte: Elaborado pelas autoras (2023).

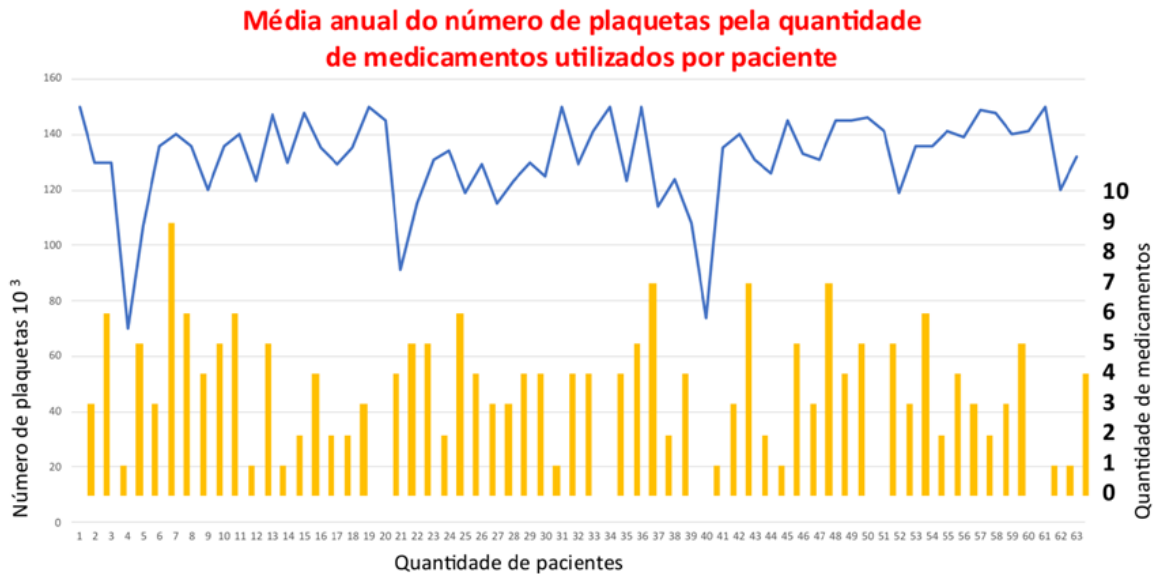
Neste gráfico foi possível ver a relação entre a idade e sexo dos pacientes que apresentaram um quadro de plaquetopenia. É observado que a queda de plaquetas é mais frequente em homens com idades entre 50 a 70 anos. Neste estudo o sexo masculino se apresenta em maior número em relação ao total de pacientes com trombocitopenia. Pois, apesar das pesquisas apontarem as mulheres como o sexo mais provável a desenvolver plaquetopenia³⁸, os homens estão em maior quantidade nos nefrocentros. Isso se deve ao fato de serem mais suscetíveis a doenças secundárias como diabetes e hipertensão, comparado às mulheres. Destacando assim, que os altos números de pacientes do sexo masculino com plaquetopenia está relacionado com suas maiores chances de serem portadores da doença renal crônica³⁹. Segundo dados do censo brasileiro de diálise de 2020, a faixa etária mais prevalente entre uma pesquisa realizada nos "centros brasileiros de diálise crônica" no qual se abrangeu diversos aspectos como dados em terapia dialítica, mostrou que a DRC é mais comum entre pacientes dialíticos entre 45 e 64 anos, com prevalência de 58% entre o sexo masculino⁴⁰.

Gráfico 3 – Número de pacientes de acordo com o tipo de acesso para a diálise



Com base no gráfico, os pacientes que possuem insuficiência renal crônica, necessitam usar um acesso para realizar a hemodiálise. Dentre os pacientes que foram analisados, observando entre os tipos de acesso para a realização da diálise, pode se constatar que o mais utilizado é a FAV (fístula arteriovenosa), isso se deve ao fato de possibilitar um maior fluxo e fortalecimento do vaso sanguíneo e ser um meio mais eficaz para este tratamento, podendo evitar o alto risco de contaminação que os cateteres podem acarretar devido a sua exposição prolongada⁴¹. O cateter é uma segunda opção, normalmente usados no início do paciente na hemodiálise e a curto prazo, em casos onde a pessoa não possui uma fístula, mas, precisa realizar o tratamento. Portanto, o mais indicado para estes pacientes que realizam a diálise são as fístulas, por serem mais seguras e apresentarem menores riscos de contaminações, que podem acarretar infecções aos pacientes e com isso ter que submetê-los ao uso de antibióticos, que consequentemente poderá gerar ou aumentar o quadro de plaquetopenia⁴²

Gráfico 4 – Média anual do número de plaquetas pela quantidade de medicamentos utilizados por paciente

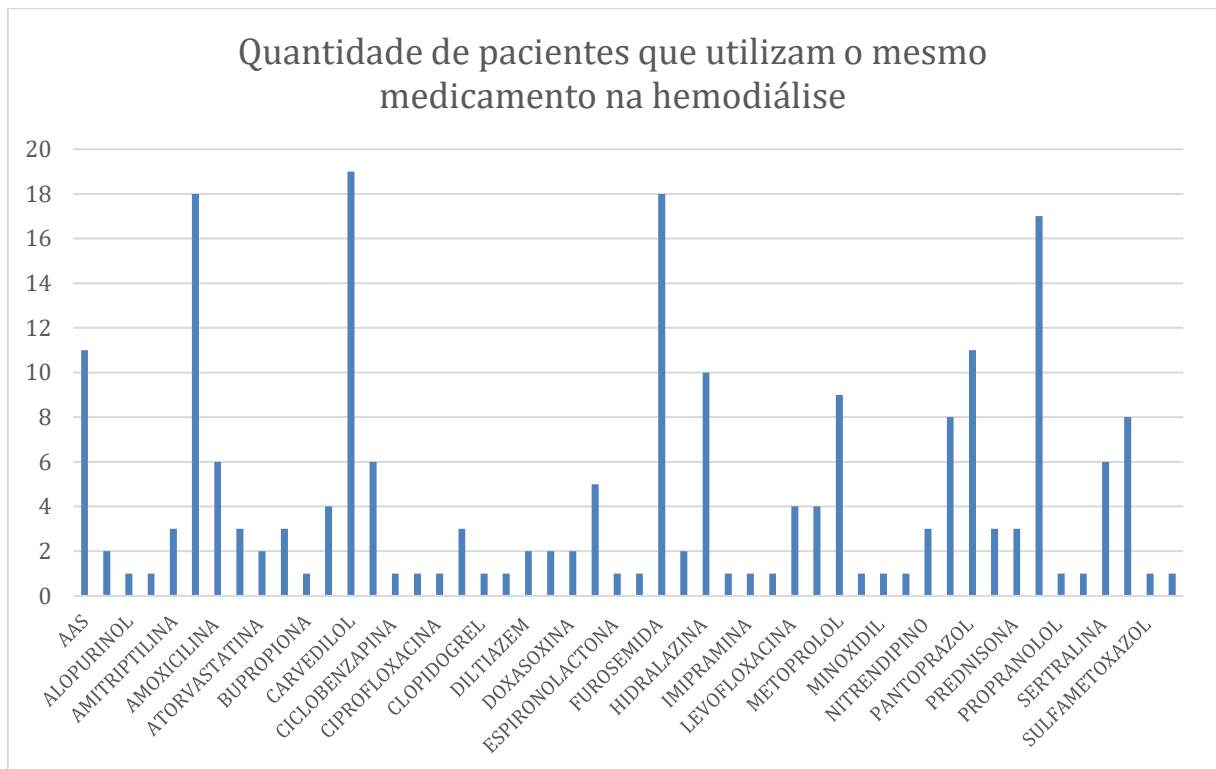


Fonte: Elaborado pelas autoras (2023).

Dos 63 pacientes analisados neste trabalho, 17 usaram antibióticos pelo menos uma vez durante o período considerado. Isso equivale a 27% dos pacientes com plaquetopenia. Os pacientes 14 e 16 fizeram uso de apenas dois medicamentos no período, sendo um antibiótico dentre eles, o que reforça a propensão dessa classe farmacológica a provocar trombocitopenia. Essa questão fica ainda mais evidente quando a análise do paciente 40, com média de 72.000 plaquetas, mostra apenas o uso de um antibiótico (Ciprofloxacina) que potencialmente pode ter provocado esse quadro. O funcionamento do sistema imunológico em pacientes em HD é comumente reduzido e a saúde dos pacientes pode ser facilmente comprometida por infecções devido a punções repetidas de fístulas arteriovenosas e ao uso de cateteres venosos centrais¹¹.

Dos 63 pacientes avaliados neste estudo, 17 usaram o medicamento Furosemida. Os pacientes 04 e 21 apresentaram os índices de plaquetas mais baixos deste trabalho, juntamente com o paciente 40 (usuário de Ciprofloxacina). A explicação para essa trombocitopenia tão drástica é baseada na produção de um anticorpo plaquetário induzido por furosemida⁴³ que virtualmente pode provocar essa queda profunda de plaquetas.

Gráfico 5 – Quantidade de pacientes que utilizam o mesmo medicamento na hemodiálise



Fonte: Elaborado pelas autoras (2023).

Ácido acetilsalicílico (AAS), Amlodipina, Carvedilol, Furosemida, Hidralazina, Pantoprazol e Pregabalina foram os fármacos mais prescritos para os pacientes da HD. Esses medicamentos são classificados como potencialmente causadores de plaquetopenia. Pacientes portadores de DRC são mais propensos a adquirirem doenças secundárias. Com isso, medicamentos anti-hipertensivos, antibióticos, antidepressivo são utilizados por estas pessoas em conjunto, podendo ser consumido até quinze tipos de medicamentos por dia.

A aspirina é amplamente utilizada clinicamente para inibir a agregação plaquetária após intervenção coronária e não necessariamente trombocitopenia. A trombocitopenia induzida por "alergia" à aspirina pode envolver anticorpos IgG e IgE⁴⁴. O clopidogrel é um novo antiplaquetário oral com estrutura e mecanismo de ação semelhantes à ticlopidina; ambos bloqueiam o receptor difosfato de adenosina. Devido ao melhor perfil de efeitos colaterais e regime de dosagem mais simples, o clopidogrel substituiu amplamente a ticlopidina. De fato, o excelente perfil de segurança e tolerabilidade do clopidogrel compara-se favoravelmente com o da aspirina⁴⁴.

Com a pregabalina na pesquisa realizada por Reyes-Molón & Gallego-Deike⁴⁵ a trombocitopenia foi detectada nos exames de sangue após a introdução de pregabalina (PGB), e uma vez interrompido este último, a contagem de plaquetas voltou ao normal. No segundo caso desse mesmo estudo, a trombocitopenia foi detectada após a introdução simultânea de PGB e escitalopram, e o número de plaquetas começou a recuperar após a interrupção de ambas as drogas.

Segundo os Laboratórios Pfizer, os distribuidores de PGB, as reações adversas medicamentosas mais comuns são tonturas e sonolência. Quanto aos efeitos hematológicos adversos, neutropenia e baixos níveis de leucócitos são raros (1 em 1.000 a 10.000 pacientes); no entanto, ocorre uma queda na contagem de plaquetas mais frequente (1 em 100 a 1.000 pacientes)⁴⁵.

Os diuréticos tiazídicos, dentre os quais estão neste estudo como a hidroclorotiazida e a clortalidona, podem causar plaquetopenia, geralmente moderada que volta aos parâmetros normais ligeiramente logo depois da interrupção desses medicamentos dessa classe farmacológica. Esse fato pode ser explicado devido a inibição da trombopoese em alguns casos mas na pluralidade dos casos há trombocitopenia induzida por drogas (TID) mediada por anticorpos. Desse modo, a plaquetopenia é comumente intensa abaixo de 30.000/ μ L⁴⁶.

A utilização de metildopa pode provocar o aparecimento de efeitos colaterais hematológicos como depressão na medula óssea, plaquetopenia, leucopenia, anemia hemolítica e granulocitopenia⁴⁷. O metamizol ou dipirona é um derivado da pirazolona que pertence aos anti-inflamatórios não esteroides. Seu principal efeito colateral é a toxicidade hematológica. A trombocitopenia por metamizol é rara e geralmente está associada ao envolvimento das outras duas séries sanguíneas. Metamizol pode causar insuficiência renal aguda devido a insuficiência renal hemodinâmica/necrose tubular aguda e/ou nefrite túbulo-intersticial aguda⁴⁸.

Medicamentos com sulfa são potencialmente capazes de induzir o aparecimento de trombocitopenia, podendo provocar uma grave redução da contagem de plaquetas em poucas semanas com episódios hemorrágicos⁴⁶.

Embora rara, a agranulocitose é um evento adverso bem conhecido do metamizol e levou à sua retirada do mercado em vários países a partir da década de 1960. No entanto, o metamizol ainda é uma droga frequentemente utilizada em todo o mundo, seja legalmente (por prescrição em alguns países, sem receita em outros países) ou sem aprovação oficial (especialmente por imigrantes que conhecem a

droga em seus países de origem) ou mesmo ilegalmente (devido à sua crescente aplicação como adulterante em drogas ilícitas). O metamizol sofre extenso metabolismo no fígado e foram descritos casos de potencial hepatotoxicidade associada ao metamizol⁴⁹.

A incidência global de patologias como a plaquetopenia, neutropenia, anemia hemolítica ou aplástica, ou agranulocitose foi de 3,3 casos por 100.000 pessoas/ano. Apesar desse índice ser pequeno, a possibilidade de discrasia sanguínea em pacientes que utilizam antibióticos é o quádruplo da população em geral. Aliás, o acréscimo desse risco é de quase 14 vezes maior para pacientes que fazem uso de cefalosporinas e de quase 30 vezes maior para pacientes tratados com mais de uma classe de antibióticos⁵⁰.

A combinação desses medicamentos, que são relatados como geradores de plaquetopenia, pode estar associada a esta queda abrupta das plaquetas de pacientes em hemodiálise. Essas drogas são prescritas em conjunto para manter a qualidade de vida destas pessoas, pois apesar de causar trombocitopenia são prescritos e utilizados para reparar as questões de saúde dos pacientes que podem ou não ter relação com a doença renal crônica.

Como geralmente os pacientes de HD estão debilitados imunologicamente, fisicamente e psicologicamente, além de serem portadores de patologias secundárias, toda prescrição deve atentar para o fato de que mesmo fármacos potencialmente fracos em provocar trombocitopenia, podem estabelecer uma queda no número de plaquetas quando muitos medicamentos são prescritos juntamente.

CONCLUSÃO

As possíveis causas de trombocitopenia devem ser investigadas rapidamente e identificadas corretamente para que os pacientes em HD não corram riscos. Neste estudo, foi possível verificar uma alta porcentagem de 30% de pacientes que realizam a hemodiálise e que possuem apresentam plaquetopenia. O grande número de medicamentos utilizados diariamente por esses pacientes podem ser os responsáveis por estas quedas abruptas nas plaquetas. Deve ser feita uma maior conexão entre os médicos das cidades de origem dos pacientes com o corpo clínico dos centros de hemodiálise a fim de se evitar a prescrição desses medicamentos potencialmente

capazes de provocar trombocitopenia que foram apresentados neste presente trabalho científico.

REFERÊNCIAS

1. SANTOS, M. A. O.; BEZERRA, L. S. Trombocitopenia induzida por heparina: do diagnóstico ao tratamento. **Revista De Medicina**, v. 97, n. 2, p. 160-164, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v97i2p160-164>. Acesso em: 25 maio 2023.
2. DUAYER, I. F.; ARAÚJO, M. J. C. L. N.; NIHEI, C. H.; BARCELOS, M. A. F.; BRAGA, O.; BRITTO, Z. M. L.; ELIAS, R. M. Trombocitopenia relacionada à diálise: relato de caso. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, [s.], v. 44, n. 1, p. 116-120. Disponível em: <https://www.bjnephrology.org/en/article/dialysis-related-thrombocytopenia-a-case-report/http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0109>. Acesso em: 18 abr. 2023.
3. GAUER, K. D. F.; PRIBBERNOW, S. C. M. **Anticoagulação na hemodiálise: protocolo clínico**. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Nefrologia) – Programa de Residência Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, 2023. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/255786>. Acesso em:
4. REZENDE, E. M.; ISHITANI, L. H.; SANTO, A. H.; MARTINS, E. F. Mortalidade relacionada à insuficiência renal crônica no Brasil: um estudo usando causas múltiplas de morte. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação – REASE**, São Paulo, v. 7, n. 4, p. 29-38, 2021. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/941/426>. Acesso em: 25 mar. 2023.
5. DINIZ, L. R.; FREITAS, M. H. R. de; FERREIRA, I. N. Assistência de enfermagem ao paciente diabético e/ou hipertenso portador de insuficiência renal crônica (irc) submetido ao processo de hemodiálise: uma revisão de literatura. **Revista Multidisciplinar Humanidades e Tecnologias (FINOM)**, [s.], v. 30, n. 1, p. 144-164, jul./set. 2021. Disponível em: http://revistas.icesp.br/index.php/FINOM_Humanidade_Tecnologia/article/view/1643/1206. Acesso em: 15 jun. 2023.
6. BATALINI, F.; ALEIXO, G. F.; MAOZ, A.; SAROSIEK, S. Trombocitopenia associada à hemodiálise: interações entre sistema imunológico, membranas e métodos de esterilização. **BMJ Caso Rep**, [s.], v. 12, n. 9, 2019. Disponível em: <https://casereports.bmj.com/content/12/9/e229594>. Acesso em: 25 maio 2023.
7. DAUGIRDAS, J. T.; BERNARDO, A. A. Hemodialysis effect on platelet count and function and hemodialysis-associated thrombocytopenia. **Kidney Int.**,

- [s.], v. 82, n. 2, p. 147-157, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ki.2012.130>. Acesso em: 14 jun. 2023.
8. CLAUDIO-GONZALEZ, I.; RAVINDRANATHAN, D.; KEMPTON, C. L.; BAILEY, J. L.; WALL, S. M. Thrombocytopenia Induced by Polysulfone Dialysis Membranes. **Am J Case Rep.**, [s.], v. 22, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.12659/ajcr.932045>. Acesso em: 07 jul. 2023.
 9. ARAÚJO, N. C.; SUASSUNA, J. H. R. O tamanho do baço em pacientes em hemodiálise. **J. Bras. Nefrol.**, [s.], v. 43, n. 1, jan./mar. 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/mCwRvgPXP9gCZcYXmtsxYvR/abstract/?lang=pt> <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0116>. Acesso em: 07 jul. 2023.
 10. MICHEL, N. C.; SCHWARTZ, E.; SANTOS, B. P. dos; LISE, F. O uso dos fármacos na doença renal crônica pelos pacientes em hemodiálise. **Saúde em Redes**, [s.], v. 7, n. 1, p. 193-203, 2021. Disponível em: <http://revista.redeunida.org.br/ojs/index.php/rede-unida/article/view/3012/632>. Acesso em: 05 maio 2023.
 11. FOLGOSA, A. L. C.; LESTINGI, J. P.; MEIRA, M. L. da G. T. de; DIEGUES, S. N.; ORSI, I. M. E.; SILVA, R. B. V.; SILVA, R. E. da; SANTOS, G. B. Interações Medicamentosas em pacientes renais crônicos em hemodiálise. **Research, Society and Development**, [s.], v. 10, n. 2, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/12789/11465/167664>. Acesso em: 12 abr. 2023.
 12. GUO, Q.; LOU, Y.; LIU, L.; LUO, P. How Can I Manage Thrombocytopenia in Hemodialysis Patient? A Review. **The Alpher Dial**, [s.], v. 24, n. 4, p. 352-360, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13448>. Acesso em: 26 jun. 2023.
 13. SAROSIEK, S.; QUILLEN, K.; SLOAN, J. M.; BRAUNEIS, D.; SANCHORAWALA, V. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis during high dose melphalan and autologous stem cell transplantation. **Blood**, [s.], v. 32, n. 7, p. 755-757, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-03-838672>. Acesso em: 10 jul. 2023.
 14. DAUGIRDAS, J. T.; BLAKE, P. G.; ING, T. S. **Manual de diálise**. 5. ed. Waltham: Wolters Kluwer Health, 2015.
 15. MENESES, A. M. C.; PEREIRA, E. C.; MELCHERT, A.; BRANT, J. R. de A. C.; BARRETTI, P.; TAKAHIRA, R. K.; SILVA FILHO, E. da; CARAMORI, J. C. T. Evaluation of the biocompatibility of the dialyzer membrane in dogs with acute kidney injury induced by gentamicin treated by hemodialysis. **Research, Society and Development**, [s.], v. 10, n. 3, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/12361>. Acesso em: 05 jul. 2023.
 16. POST, J. B. Thrombocytopenia associated with the use of biocompatible membrane for hemodialysis: case report. **Am J Kidney Dis**, [s.], v. 55, n. 6, p.

- 25-28, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.10.059>. Acesso em: 12 jul. 2023.
17. ERDEM, G. U.; DOGAN, M.; DEMIRCI, N. S.; ZENGIN, N. Trombocitopenia aguda induzida por oxaliplatina. **J Cancer Res Ther**, [s.l.], v. 12, n. 2, p. 509-14, abr./jun. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0973-1482.154056>. Acesso em: 30 jun. 2023.
18. HANAI, Y.; MATSUO, K.; OGAWA, M.; KOSUGI, T.; NISHIZAWA, K.; YOSHIO, T. Um estudo retrospectivo dos fatores de risco para trombocitopenia e anemia induzidas por linezolida. **J Infect Chemother**, [s.l.], v. 22, n. 8, p. 536-542, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.05.003>. Acesso em: 12 abr. 2023.
19. CHONG, B. H.; YOUNG, P.; KHACHIGIAN, L. Trombocitopenia imune induzida por drogas. **Hematol Oncol Clin North Am**, [s.l.], v. 27, n. 3, p. 521-540, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2013.02.003>. Acesso em: 12 jun. 2023.
20. MITTA, A.; CURTIS, B. R.; REESE, J. A.; GEORGE, J. N. Trombocitopenia induzida por drogas: atualização de dados clínicos e laboratoriais em 2019. **Am J Hematol**, [s.l.], v. 94, n. 3, p. 76-78, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajh.25379>. Acesso em: 30 mar. 2023.
21. LONGHI, F.; LAKS, D.; KALIL, N. G. N. Trombocitopenia induzida por heparina. **Rev. Bras. hematol. Hemóter.**, [s.l.], v. 23, n. 2, 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/8zb7FRyKgyMyFLqwKwhD5fm/#>. Acesso em: 10 maio 2023.
22. NEVZOROVA, T. A.; MORDAKHANOVA, E. R.; DAMINOVA, A. G.; PONOMAREVA, A. A. Complexos imunes contendo fator plaquetário 4 induzem ativação plaquetária seguida de morte plaquetária dependente de calpaína. **Cell Death Discovery**, [s.l.], v. 5, n. 106, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41420-019-0188-0>. Acesso em: 10 abr. 2023.
23. SAIN, M.; BURILOVIC, V.; TOMICIC, M.; JELICIC, I. Título elevado de anticorpos ANTI-PF4/heparina e trombose devido a infecção 9 meses após a interrupção da heparina em paciente hemodialisado com trombocitopenia induzida por heparina. **Ther Apher Dial**, [s.l.], v. 22, n. 5, p. 558-559, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12699>. Acesso em:
24. PRECHEL, M.; WALENGA, J. M. Heparin-Induced Thrombocytopenia: An Update. **Semin Thromb Hemost**, v. 38, n. 5, p. 483-496, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1306432>. Acesso em: 10 ago. 2023.
25. GREINACHER, A.; FARNER, B.; KROLL, H.; KOHLMANN, T.; WARKENTIN, T. E.; EICHLER, P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis: A retrospective analysis of 408 patients. **Thromb Haemost**, [s.l.], v. 94, n. 1, p. 132-135, 2005. Disponível em:

- <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1160/TH04-12-0825#:~:text=10.1160/TH04%2D12%2D0825>. Acesso em: 05 maio 2023.
26. PADMANABHAN, A.; JONES, C. G.; BOUGIE, D. W.; CURTIS, B. R.; MCFARLAND, J. G.; WANG, D.; ASTER, R. H. Heparin-independent, PF4-dependent binding of HIT antibodies to platelets: implications for HIT pathogenesis. **Blood**, [s.l.], v. 125, n. 1, p. 155-161, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-580894>. Acesso em: 05 ago. 2023.
 27. WARKENTIN, T. E.; SHEPPARD, J. I.; CHU, V.; KAPOOR, A.; CROWTHER, M. A.; GARGJI, A. Plasma exchange to remove HIT antibodies: dissociation between enzyme-immunoassay and platelet activation test reactivities. **Blood**, [s.l.], v. 125, n. 1, p. 195-198, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-590844>. Acesso em: 05 ago. 2023.
 28. CURTIS, B. R. Drug-induced immune thrombocytopenia: incidence, clinical features, laboratory testing, and pathogenic mechanisms. **Immunohematology**, [s.l.], v. 30, n. 2, p. 55-65, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.21307/immunohematology-2019-099>. Acesso em: 10 jul. 2023.
 29. BAKCHOUL, T. MARINI, I. Drug-associated thrombocytopenia. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, [s.l.], v. 2018, n. 1, p. 576-583, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.576>. Acesso em: 05 jul. 2023.
 30. HERBINGER, K. H.; SCHUNK, M.; NOTHDURFT, H. D.; VON SONNENBURG, F.; LÖSCHER, T.; BRETZEL, G. Comparative study on infection-induced thrombocytopenia among returned Travellers. **Clinical and Epidemiological Study**, [s.l.], v. 40, p. 373-379, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s15010-012-0242-9>. Acesso em:
 31. LAINE, O.; JOUTSI-KORHONEN, L.; LASSILA, R.; VAHERI, A.; MAKELA, S. Hantavirus infection-induced thrombocytopenia triggers increased production but associates with impaired aggregation of platelets except for collagen. **Full Length Article**, [s.l.], v. 136, n. 6, p. 1126-1132, 2015. Disponível em: [https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(15\)30135-3/fulltext](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(15)30135-3/fulltext). Acesso em: 10 ago. 2023.
 32. IWAMOTO, Y.; ANDO, M.; TSUCHIYA, K.; NIHEI, H. Clinical analysis of thrombocytopenia in chronic patients on dialysis. **Nihon Jinzo Gakkai Shi**, [s.l.], v. 41, n. 7, p. 712-718, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10572397/>. Acesso em: 02 ago. 2023.
 33. ALCAZER, V.; MIALHES, P.; RAMIÈRE, C.; CHARRE, C.; COTTE, L. O tratamento precoce com sofosbuvir-ledipasvir para infecção aguda por HCV induziu trombocitopenia imune grave - relato de caso. **BMC Infect Dis**, [s.l.], v. 18, n. 682, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3597-4>. Acesso em: 12 ago. 2023.

34. GAMEIRO, J.; JORGE, S.; LOPES, J. A. Haemodialysis-related-heparin-induced thrombocytopenia: Case series and literature review. **Nefrologia (Engl Ed)**, [s.l.], v. 38, n. 5, p. 551-557, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.02.010>. Acesso em: 09 ago. 2023.
35. CUKER, A.; AREPALLY, G. M.; CHONG, B. H.; CINES, D. B.; GREINACHER, A.; GRUEL, Y.; LINKINS, L. A.; RODNER, S. B.; SELLANG, S.; WAKENTIN, T. E.; WEX, A.; MUSTAFA, R. A.; MORGAN, R. L.; SANTESSO, N. Diretrizes da American Society of Hematology 2018 para o manejo do tromboembolismo venoso: trombocitopenia induzida por heparina. **Blood**, [s.l.], v. 2, n. 22, p. 3360-3392, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024489>. Acesso em: 03 ago. 2023.
36. SOUTO, C. N. Qualidade de Vida e Doenças Crônicas: Possíveis Relações / Qualidade de Vida e Doenças Crônicas: Possíveis Relações. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, Curitiba, v. 3, n. 4, p. 8169-8196, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n4-077>. Acesso em: 14 ago. 2023.
37. SIVIERO, P. Insuficiência renal crônica no Brasil segundo enfoque de causas múltiplas de morte. **Cad. saúde colet.**, [s.l.], v. 22, n. 1, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1414-462X201400010012>. Acesso em: 25 ago. 2023.
38. CLIQUET, M. G.; AGUIAR, A. C. X. de; CORRÊA, A. L. F. Frequência e causas de trombocitopenia na enfermagem de clínica médica do Conjunto Hospitalar de Sorocaba. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, [s.l.], v. 21, 2019. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/46267>. Acesso em: 12 ago. 2023.
39. BARRETO, C. S.; SANTOS, A. R.; VIVAS, W. L. P. Perfil hematológico em pacientes renais crônicos. **Caderno De Graduação - Ciências Biológicas E Da Saúde - UNIT - SERGIPE**, v. 3, n. 3, 2016. Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/cadernobiologicas/article/view/2961>. Acesso em: 12 ago. 2023.
40. NERBASS, F. B.; LIMA, H. do N.; THOMÉ, F. S.; VIEIRA NETO, O. M.; LUGON, J. R.; SESSO, R. Censo Brasileiro de Diálise 2020. **Braz. J. Nephrol.**, [s.l.], v. 44, n. 3, p. 349-357, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/3Jts9Jdpcy5vc5MFjdMwV3g/?lang=pt#>. Acesso em: 12 ago. 2023.
41. LIMA, J. K. T.; LIMA, S. R. T.; LIMA JUNIOR, A. L. de; ABREU, A. C. G. de; CORRÊA, J. A. Vascular accesses for hemodialysis in Ceará-Brazil. **J Hum Growth Dev.**, [s.l.], v. 32, n. 2, p. 283-293, 2022. Disponível em: <http://doi.org/10.36311/jhgd.v32.13318>. Acesso em: 14 ago. 2023.
42. JESUS-SILVA, S. G. de; OLIVEIRA, J. dos S.; RAMOS, K. T. F.; MORAIS, L. A.; SILVA, M. A. de M.; KRUPA, A. E.; CARDOSO, R. S. Análise das taxas de infecção e duração de cateteres de hemodiálise de curta e longa permanência

- em hospital de ensino. **J. Vasc. Bras.**, [s.], v. 19, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.190142>. Acesso em: 10 ago. 2023.
43. DUNCAN, A.; MOORE, S. B.; BARKER, P. Thrombocytopenia caused by furosemide-induced platelet antibody. **Lancet**, [s.], v. 30-31, n. 8231, 1981. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)92373-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(81)92373-4). Acesso em: 10 ago. 2023.
44. FU, W.; XU, S.; DONG, X.; XIE, Q.; GAO, Y. Aspirin "Allergy"-Induced Thrombocytopenia: A Case Report. **Journal of Asthma and Allergy**, [s.], v. 14, p. 201-205, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/jaa.s292567>. Acesso em: 15 ago. 2023.
45. REYES-MOLÓN, L.; GALLEGO-DEIKE, L. Pregabalina como probable causa de trombocitopenia: presentación de dos casos clínicos y revisión de la literatura [Pregabalin as a probable cause of thrombocytopenia: presentation of two clinical cases and review of literature]. **Actas Esp Psiquiatr.**, [s.], v. 42, n. 1, p. 39-40, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24504992/>. Acesso em: 15 ago. 2023.
46. ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Hematologia: fundamentos e prática**. São Paulo: Ed. Atheneu, 2004.
47. CARNEIRO, V.; OLIVEIRA, A.; MUNIZ, S.; MASCARENHAS, P.; PASSOS, M. Alterações hematológicas induzidas por medicamentos convencionais e alternativos. **Rev. Bras. Farm.**, [s.], v. 94, n. 2, p. 94-101, 2013. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/32508>. Acesso em: 15 ago. 2023.
48. REDONDO-PACHON, M. D.; ENRIQUEZ, R.; SIRVENT, A. E.; MILLAN, I.; ROMERO, A.; AMORÓS, F. Acute renal failure and severe thrombocytopenia associated with metamizole. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, [s.], v. 25, n. 1, p. 121-125, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/1319-2442.124524>. Acesso em: 15 ago. 2023.
49. LUTZ, M. Metamizole (Dipyrone) and the Liver: A Review of the Literature. **J Clin Pharmacol.**, [s.], v. 59, n. 11, p. 1433-1442, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcph.1512>. Acesso em: 15 ago. 2023.
50. GREER, M. Antibiotic treatment can increase blood dyscrasia risk. **Blood Weekly**, [s.], 2002.