

Alterações Citológicas dos Granulócitos Por Uso de Drogas

Wellington Coelho de Almeida

Esse trabalho visa o reconhecimento de determinadas drogas usadas em paciente que desenvolveram um quadro de agranulocitose tóxica ou imunológica. Deixando os granulócitos sem suas funções fisiológicas de fagocitose das Bactérias.

Palavra-chave

1. agranulocitose
2. fagocitose
3. granulocitose

Morfologia dos Neutrófilos

Ao microscópio óptico o aspecto é característico com um núcleo polilobulado contendo geralmente três lóbulos e granulações citoplasmáticas finas ditas neutrófilicas.

Ao microscópio eletrônico, o polimófilo nuclear aparece constituído:

- De um núcleo denso “pouco ativo”, que confirma inclusive a sua incapacidade e mitose;
- No citoplasma encontram-se todos os órgãos vitais de uma célula normal, mas, no conjunto, eles são pouco abundantes;
- Por outro lado, encontramos em abundância granulações de dois tipos:

Grânulos primários, ditas azurófilas, cujo estado citoquímico revela que contem em abundância peroxidases e fosfatase ácida, assim como diversas outras enzimas. Esse grânulo tem a estrutura típica dos lisossomos como membranas análogas à da célula e conteúdo essencialmente constituído de hidrolases. E outro tipo são as granulações ditas específicas ou neutrófilas que contem fosfatases alcalinas. Encontramos lisozimas nos dois tipos de granulações.

Funções do Polimorfonuclear neutrofilos

A sua função essencial é a **fagocitose** de corpos estranhos e principalmente de bactérias. O polimorfonuclear tem então essencialmente uma atividade antibacteriana que ele assegura graças a uma série de propriedades características.

Mobilidade

È uma célula muito móvel por movimentos amebóides, apta a rastejar em um suporte sólido e capaz de deformações externas. O polimorfonuclear neutrofilos pode assim infiltrar-se entre as células do endotélio para passar dos vasos para os tecidos (Diapedese).

Quimiotaxia

Algumas substâncias atraem os polimorfonucleares neutrofilos. São produtos bacterianos e algumas reações antígeno-anticorpo. Os constituintes ativados 3, 5 e, mais acessoriamente 6 e 7 do complemento (C) ativam enzimas presentes na membrana, desencadeando o movimento para uma determinada direção.

Os polimorfonucleares neutrofilos deslocam-se de áreas de baixa concentração para áreas de alta concentração do ativador. Este é formado em todo lugar onde ocorrem uma reação antígeno-anticorpo e nos locais de atrito. Eles se difundem a distância e atraem os polimorfonucleares em direção ao foco. A **agranulocitose** dos neutrófilos contribui em seguida para acentuar o fenômeno, alguns produtos dos grânulos liberados no meio tendo eles mesmos um produto quimiotático.

Fagocitose

Deixando os vasos sob o efeito da quimiotaxia e por diapedese o polimorfonuclear chega nos tecidos. Ele exerce aqui a função de **fagocitose** que consiste em ingerir corpos estranhos que ele inclui nos vacúolos intracitoplasmáticos. A **fagocitose** é especialmente intensa para as partículas recobertas de anticorpos (opsonizadas). Incluídos nos vacúolos, alguns corpos estranhos, como as bactérias, são então destruídas.

Bacteriofagia

É a primeira etapa da destruição das bactérias. Ela resulta do acúmulo no vacúolo de **fagocitose** de diversas substâncias produzidas pelo polimorfonuclear capaz de lisar a membrana das bactérias. Essas substâncias compreendem: O peróxido de oxigênio (H_2O_2) bactericida produzido durante a **fagocitose** pela ativação do shunt das pentoses. A mieloperoxidase contida nas granulações primárias, o iodo, o bromo ou cloro. A liberação de partes de substâncias no exterior da célula explica que o polimorfonuclear possui um papel importante na inflamação, o meio do polimorfonuclear sendo então alterado por essas ações proteolíticas bastante diversas.

Digestão

Uma vez a bactéria morta e sua membrana lesada, ela é atacada por hidrólises, bastantes numerosas contidas nos lisossomos, que se espalham nos vacúolos da **fagocitose (agranulocitose dos polimorfonucleares)** ela é completamente destruída. Os polimorfonucleares esvaziados de seus grânulos pela destruição das bactérias morrem formando o “pus”.

Linhagem dos percussores polimorfonucleares

Ela compreende sucessivamente de:

- Homoblasto, célula ainda pouco diferenciada, sem grânulos, sem atividades enzimáticas.
 - O mieloblasto, que se diferencia do precedente pela formação dos primeiros grânulos azurófilos: lisossomos com atividade peroxidásica nítida.
 - O pró-mielócito, que distingue do precedente pelo acúmulo de numerosos grânulos do mesmo tipo sintetizado ativamente sob o aparelho de golgi.
 - O mielócito é caracterizado pelo aparecimento de um segundo tipo de granulações, enquanto os grânulos azurófilos não são mais sintetizados.
 - Metamielócito é um estágio terminal da granulação do precedente o polimorfonuclear. O núcleo perde o seu aspecto maciço para preparar sua lobulação favorável aos movimentos celulares.
- Em uma medula normal, os elementos são tão mais numerosos quanto forem maduros; esquematicamente devemos lembrar que a sua porcentagem no mielograma é de ordem de:

Homoblasto 1-2%

Mieloblasto 2-3%

Promielócitos 4-8%

Mielócitos 10-15%

Metamielócitos 15-20%

Polimorfonucleares 20-30%

Obs: A duração total da granulopoiese é de aproximadamente dez dias no estado normal, todos os elementos da linhagem permanecem na medula exceto o polimorfonuclear, que passa para o sangue.

Cinética da Granulopoiese

As células da linhagem estão aptas à mitose até os mielócitos. Chamamos conjunto das células que se divide de setor ou “pool” de multiplicação. No estado normal esse setor se mantém constantemente em quantidade absoluta, as células amadurecem e o abandonam sendo submetidas pela divisão de outras células do setor. As células que não se dividem mais, isto é, alguns mielócitos, os metamielócitos e os polimorfonucleares permanecem na medula ainda quatro ou

cinco dias para acabar de amadurecer antes de ir para o sangue. É o setor de maturação. A reserva de polimorfonucleares é considerável, às vezes superior àquela que circula no sangue.

No sangue os polimorfonucleares não estão todos em circulação – eles estão divididos em dois setores aproximadamente iguais:

- Setor circulante

- Setor marginal, feito de polimorfonucleares colocados as paredes vasculares que são passados mediamente para a circulação em função das necessidades. Devemos observar que a contagem globular só comporta os polimorfonucleares do setor circulante. O exercício e a adrenalina mandam os polimorfonucleares do setor marginal para o setor circulante.

Em caso de necessidades aumentadas de polimorfonucleares

O organismo dispõe de dois meios:

Ele pode imediatamente fazer com que os polimorfonucleares que deveriam finalizar sua maturação na medula e que tem como característica um núcleo ainda pouco segmentado (menos três lobos) passem mais rápido para o sangue. No caso de grande necessidade, metamielócitos e até mesmo mielócitos podem passar para o sangue (isto é observado em infecção ou regeneração). Caso a necessidade se prorrogue, o aumento na produção é feito pelo aumento do número de “progenitores” que estão na diferenciação neutrofilica sob o efeito da produção aumentada de fatores de crescimento. Estes diminuem com a duração da diferenciação, que pode ser produzida há uma semana. A medula tem então um aspecto de hiperplasia granulocítica devido ao aumento dos elementos da linhagem dos polimorfonucleares. Ignora-se por qual mecanismo é feita essa regulação. Esses fatores de crescimento dos **granulócitos** são principalmente GM-CSF e o G-CSF. O G-CSF é o mais específico da linhagem granulocítica neutrófilos. Mais o G-CSF e o GM-CSF e outros fatores, como a interleucina três (IL3), concorrem simultaneamente à produção de polimorfonucleares e a sua repartição tissular.

Destino do polimorfonucleares

Permanece pouco tempo no sangue, que para ele é apenas um meio de transição. Em aproximadamente doze horas, cinquenta por cento dos polimorfonucleares do sangue já o abandonaram para passar para os tecidos. Daí os polimorfonucleares não retornam ao sangue: eles efetuam as suas funções de **fagocitose** e são destruídos pelas células macrofágicas no local ou nos gânglios.

Exploração da granulopoiese

A exploração fisiológica da granulopoiese é relativamente desprovida de grânulos como na linhagem eritroblástica, de células fáceis de encontrar no sangue e que permitam avaliar a produção diária equivalente dos reticulócitos. Isso é devido ao fato de que as células no seu estado normal amadurecem durante um longo tempo na medula e sai totalmente finalizada. Por outro lado, os estados de duração devida dos polimorfonucleares marcados ou de produção dos polimorfonucleares pela medula são muito delicados e só fornecem resultados de serem apreciados conseqüentemente, apenas a comparação de dados quantitativos de polimorfonucleares circulantes e a avaliação da linhagem granulocítica no mielograma, onde ela representa cinquenta a setenta por cento do total das células, e na biópsia de medula, pode permitir a avaliação da granulopoiese.

Leucocitoses neutrofilicas reacionais

Na prática, devemos distinguir as leucocitoses que surgem em um quadro de patologia aguda, particularmente o perfil é geralmente de diagnóstico evidente, e aquelas que intervêm de forma isolada é que são crônicas.

- As infecções bacterianas ocultas devem ser pesquisadas de forma sistemática, inclusive sinusais, amigdalíneas, genitais (nas mulheres) e urinárias e pensar também nos indivíduos com lesões cutâneas repetidas de ordem ocupacional (uso de drogas).

O tabagismo é uma causa freqüente principalmente nos indivíduos que inalam a fumaça. A leucocitose neutrofilica crônica é freqüente para um consumo superior a quinze cigarros por dia. Ela permanece a princípio moderada. Ela cede de forma espontânea em várias semanas com a interrupção da intoxicação. A dificuldade em obter a suspensão do tabagismo explica o porquê de ser difícil provar este diagnóstico.

Neutropenias e agranulocitose

Elas podem ter dois mecanismos: a insuficiência de produção e a hiperdestruição das células circulantes.

O diagnóstico de neutropenias em um indivíduo com menos de mil e setecentos polimorfonucleares por milímetro cúbico. Qualquer outra contagem, principalmente a porcentagem isolada do hemograma não possui nenhum interesse. A noção de neutropenia relativa que se explica nos casos de diminuição da porcentagem de polimorfonucleares na fórmula sanguínea por aumento de outra população deve ser abandonada, pois na verdade não existe nenhuma neutropenia. É o que se observa nos lactentes que apresentam hiperlinfocitose absoluta em relação ao adulto, mas não tem neutropenia (fórmula invertida da criança), ou em casos de grandes linfocitose ou eosinofilia patológica. Por exemplo: **Agranulocitose** corresponde ao desaparecimento dos polimorfonucleares no sangue. Na prática, as neutropenias extremas entram no mesmo quadro, pois elas causam os mesmos problemas no prognóstico e terapêutico.

Sintomatologia da agranulocitose aguda ou adquirida

É uma doença aguda de início rápido marcado por febres e múltiplas infecções, geralmente dramáticas: septicemia, angina, ulcera-necrótica, infecções cutâneas múltiplas, focos pulmonares e outros.

O hemograma revela imediatamente **agranulocitose** sem acometimento das outras linhagens (no entanto, a trombocitopenia não é excepcional).

Essa constatação impõe o mielograma que irá mostrar uma medula pouco rica com acometimento da linhagem granulocítica ou de forma completa ou com princípio de regeneração. Na verdade, em pouco tempo ocorre um “bloqueio de maturação” no estágio pró-mielocítico: os pró-mielócitos serão mais numerosos e ainda não existirá nenhuma célula mais diferenciada da linhagem. Quanto mais o bloqueio for precoce e a medula pobre, ocorrerá na verdade, um início de regeneração da linhagem mielóide. As outras linhagens são respeitadas ou pouco modificadas e não ocorre aumento da taxa dos hemoblastos, por outro lado, a plasmocitose é freqüente. O único diagnóstico que pode ser discutido é o de leucemia aguda com pró-mielócitos. Os argumentos que devem ser lembrados contra esse diagnóstico são: a ausência de anemias e de corpúsculos de Auer e a evolução. Realmente em casos de **agranulocitose** medicamentosa, em alguns dias assistiremos a uma cura total de noventa por cento dos casos. Os óbitos são decorrentes de complicações infecciosas.

Neutropenias induzidas por medicamentos

Certos medicamentos agem como haptenos ou induzem a produção de anticorpos incompletos. O agente mais reconhecido e estudado é o *amidopirina*, conhecido comercialmente como piramido entre outras muitas designações. É um composto sintético com uma poderosa ação analgésica e antitérmica. Esse agente determinou uma série de reações idiossincrásicas graves na Dinamarca (em 1937) e nos Estados Unidos (Kracke), que se caracterizavam por uma total ausência de **granulócitos** no sangue periférico. Isto havia sido descrito por Schultz, em 1922 com o nome de **agranulocitose**, que, no entanto, não reconhecera sua origem atrogênica. Os trabalhos de Kracke tiveram um mérito de alerta para a origem medicamentosa idiossincrásica da condição, o que determinou uma restrição no uso da droga naqueles países, com uma diminuição da incidência da síndrome. Isso foi mostrado de modo inequívoco na Dinamarca, onde a incidência da **agranulocitose** foi absolutamente proporcional à venda de Piramido (em 1937). Entretanto, deve haver alguma diferença na patologia geográfica desta incidência, pois, em inquérito efetuado por Sollero, em 1976, foi possível demonstrar a raridade da incidência da condição em nosso meio. Na experiência do autor (Oliveira e Cols), relatada no inquérito, só foi possível encontrar um caso de **agranulocitose** piramídica nos quinhentos mil pacientes acompanhados e registrados no Hospital dos Servidores do Estado, em 1948. Até vinte anos após. Esta estatística ao que tudo indica é válida, pois todas as hemopatias naquele hospital são referidas a uma unidade central de hematologia. Ao mesmo tempo, o consumo deste medicamento é elevado entre os pacientes hospitalizados em ambulatórios, especialmente sob a sua forma sulfonada, denominada Dipirona, e conhecida comercialmente sob o nome de Novalgina. A Dipirona e o Amidopirina são absolutamente idênticos em sua forma farmacológica e nos efeitos tóxicos hematológicos.

Além desse analgésico, numerosos reagentes podem desencadear **agranulocitose** pelos mesmos mecanismos. Na maioria das vezes esta ocorrência limita-se a simples episódios de neutropenias sem maiores conseqüências. Porém às vezes atinge as cifras de **granulócitos** muito baixo e mesmo a sua total ausência desencadeiam a síndrome química da **agranulocitose**. Esses medicamentos elaborados, segundo levantamento, dos casos publicados por Hartle e editado pelo Excepta médica. Os trabalhos de Moeschlin e Cols. E os de Dausset e Cols. Demonstraram, já em 1953, a presença de leuco-aglutininas dependentes das drogas nos soros dos pacientes portadores de **agranulocitose**.

Moeschlin relatou experiência “in vivo” que confirmaram a existência desse mecanismo imunológico. Em um individuo normal foi transfundido plasma de uma pessoa que havia tido episódios, de **agranulocitose** piramídica, mas que se encontrava plenamente recuperada. Ao receptor da transfusão foi administrado Amidopirina, o que desencadeou **agranulocitose** intensa. E finalmente Magis e colaboradores caracterizados o anticorpo imunologicamente.

Outro tipo inteiramente diferente de **agranulocitose** é determinado pela Clopromazina. Neste caso, como foi demonstrado por Pisciatto, existe uma definição entre a eclosão da síndrome o tempo e dosagem em que a droga foi administrada. Essa observação corrobora por numerosos outros fatos. Demonstra que a Clopromazina causa **agranulocitose**, afetando primariamente os **granulócitos** durante o seu desenvolvimento na medula óssea. Atualmente esse agente, assim como os outros derivados das Fenotiazinas, é a causa mais freqüente e importante no desencadeamento de neutropenias ou **agranulocitoses**.

O quadro clínico da **agranulocitose** de instalação aguda, como a determinada pela Piramido, caracteriza-se por uma instalação brutal, com calafrios febre elevada e profunda. O paciente examinado nesta fase nada exhibe além dos fenômenos correlacionados com a hipertemia. Entretanto em poucas horas instala-se um quadro estomatite e angina agranulocítica, caracterizado pelo aparecimento de exulcerações cujo fundo apresenta aspecto nu, não recoberto por exudato inflamatório e cuja as bordas revelam apenas hiperemias intensas.

Estas exucerações podem confluir e assumir um aspecto fagedênico com necrose dos tecidos circunvizinhos. Quase sempre nesta fase instala-se a avulsão espontânea dos dentes. Por vezes estes pacientes podem exibir adenomegalias nos sítios de drenagem destas zonas necrosadas e ate mesmo podem apresentar uma explenomegalia relativa. Isto é muito raro, (raramente vista hoje em dia). Como regra geral o achado de visceromegalias devem sempre alertar para a possibilidade da existência de condições malignas hematológicas.

O tratamento da sepsis na vigência de **agranulocitose** deve ser efetuado de modo precoce e enérgico. O melhor antibiótico nessa circunstância é a Cabavilina, administrada por via venosa e em intervalos curtos, por exemplo, de duas em duas horas, a fim de manter uma concentração sanguínea eficaz. A dose deve ser levada em torno de quatrocentos a quinhentos miligramas por quilo de peso corporal por dia. A carbecilina geralmente associa-se a gentamicina, na dose de quatro miligramas por quilo de peso por dia também intravenosa lenta diluída em salina. Como tem um aspecto antibacteriana eficaz, já que nesta emergência é impossível esperar pelo resultado da hemocultura e dos testes de sensibilidade bacteriana.

Além do antibiótico devem ser instaladas outras medidas gerais, sobretudo no que concerne a higiene oral. Neste caso usa uma solução diluída de mertiolato para lavar a cavidade oral.

Drogas relacionadas como responsáveis por casos de **agranulocitoses**

Analgésicos

Amidopirina
Isso-propil-aminofenasona
Dipirona
Cincofen
Fenil-butazona
Oxifenilbutazona
Paracetamol

Hipnóticos

Barbituratos
Piritildiona

Tranqüilizantes

Fenotiazinas
Clorpromazina
Promazina
Proclorperazina
Perazina
Pecazina
Tripremazina
Tioruazina
Outros
Meprobramato
Clordiazidosidi

Timolépticos

Imipramina
Amitriptiline

Anti-epilépticos

Trimetadiona
Fenitoínas
Fensuximede
Dietazina anti-parkisonismo

Arssenicas

Arsfenamina
Neo-arsfenamina

Sais de ouro tirostáticos

Metil-touracil
Propil-tiouracil
Tiamazol
Tiouréia

Anti-histaminicos

Tenalidina
Tripelenamina
Antazolina
Mepiramina
Metafenileno

Cortizona

Predinisona

Sulfonamidas antibacterianas

Acetosulfona sódica
Sulfapiridina
Sulfatiazol
Sulfametoxipiridozina
Sulfalazina
Outros

Antidiabéticas

Tolbudamida
Carbutamida

Diuréticos

Mercuhidrin
Aletozolamida
Clortalidona

Antibióticos

Benzil-penicilina
Ampenicilina
Ristocetina
Novobiocina

Tuberculostático

Tiocetazona
Isoniazida
Acido-p. amido-salicílico.
Estreptomina

Drogas diversas

Fenidiona (anticoagulante)
Amodiaquina
Hidroxicloquina
Mepacrina
Dinitrofenol (anorexigênico)
Procainamina (anti-arritmico)
Quinidina (anti-arritmico)
Ajmaline (anti-arritmico)
Nitrofuratonina (quimoterapico)
Dicofano (cloropenatano, DDP).

Pontos terapêuticos importantes no tratamento de todos os pacientes com **agranulocitose**

- Reconhecimento imediato e remoção da droga. Febre inexplicada, erupção ou dor de garganta em um paciente recebendo uma das drogas listadas acima chama a atenção para a necessidade imediata de um hemograma e da interrupção das drogas se estiver reduzido o número de **Granulócitos**.

- Administração de antibióticos para debelar infecções, isolamento do paciente e cuidados metilosos de enfermagem. A administração de Esteróides Adrenais não parece apresentar a recuperação, e pode reduzir ainda mais a resistência à infecção.

Os **granulócitos** reaparecem no sangue periférico depois de sete a catorze dias. Se o paciente sobreviver ao episódio agudo, recupera-se completamente, sem lesão medular residual. Obviamente o agente causal não deve ser administrado nunca mais. Drogas relacionadas também devem ser evitadas. Por exemplo, um paciente hipertireóideo que desenvolve **agranulocitose** na vigência de Metimazole, não deve receber Propiltiouracil mais tarde.

Não se deve tentar confirmar a identidade da droga que provocou o problema administrado uma dose teste depois da recuperação, porque isto pode precipitar uma reação secundaria.

No entanto se um paciente desenvolver **agranulocitose** quando está recebendo múltiplas drogas e se existem técnicas para pesquisas anticorpos contra **granulócitos** ou seus precursores na medula óssea deve ser estocar soro obtido durante o episódio agudo sob congelamento. Depois da recuperação do paciente este pode ser usado em sintomas de teste com os **granulócitos** ou células de medula óssea do paciente na tentativa de identificar o agente causal.

Conclusão

A agranulocitose apresentada em pacientes que fazem uso de medicamentos, citado neste trabalho, leva a uma conclusão que o uso de determinadas drogas destroem ou diminuem a capacidade das células do sistema imunológico (**granulócitos**) de **fagocitar** as bactérias, deixando o organismo com dificuldades ou incapaz de uma auto-defesa. Muitas das vezes, em pacientes restritos a uma unidade de internação intensiva, mostram um aumento dos neutrófilos (segmentados e bastonetes) escalonados sem funções precisas para combater as diversas infecções bacterianas, devido as suas alterações citoplasmáticas (defeito na granulação ou **agranulocitose**).

Esse tipo de alteração foi apresentado em 1922, por Schutz, e até os dias de hoje encontramos pacientes com o quadro de alteração citológica devido ao uso indiscriminado de determinadas drogas, provocando alteração imunológica e citoplasmática, mesmo com aumento dos **granulócitos**, deixando as células sem funções de defesa específica.

Deve-se ter uma cuidadosa interpretação do hemograma para identificar as granulações dos neutrófilos a fim de auxiliar no diagnóstico de uma possível **agranulocitose** tóxica.

Bibliografia

Rapaport, Samuel L – Hematologia: Introdução – Livraria Roca Ltda. – 2ª Edição.

Lorenzi, Terezinha P. – Manual de Hematologia – Livraria Medsi, 1999 – 2ª. Edição

Oliveira, Halley P. – Hematologia Clínica – Livraria Ateneu Editora 1990 – 3ª Edição.

Bernard, Jean – Hematologia – Editora Médica e Científica Ltda. – 9ª. Edição