

Biblioteca Monsenhor Domingos Prado Fonseca

N. Class. ... 610

Cutter ... 5.586 p

Ano/Ed. ... 2008

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DO SUL DE MINAS – UNIS/MG**

**BIOMEDICINA**

**CAROLINA DE OLIVEIRA SILVA**

**LIDIANE PIMENTA**

**STEPHANIE PEDROSA DA SILVA**

**PERFIL HEMATOLÓGICO DE PACIENTES EM USO DE  
PSICOFÁRMACOS**

**Varginha  
2008**

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DO SUL DE MINAS – UNIS/MG**

**BIOMEDICINA**

**CAROLINA DE OLIVEIRA SILVA**

**LIDIANE PIMENTA**

**STEPHANIE PEDROSA DA SILVA**

**PERFIL HEMATOLÓGICO DE PACIENTES EM USO DE  
PSICOFÁRMCOS**

**SISTEMA DE BIBLIOTECAS  
FEPESMIG  
BIBLIOTECA MONSENHOR DOMINGOS PRADO FONSECA**

**Varginha  
2008**

**CAROLINA DE OLIVEIRA SILVA  
LIDIANE PIMENTA  
STEPHANIE PEDROSA DA SILVA**

**PERFIL HEMATOLÓGICO DE PACIENTES EM USO DE  
PSICOFÁRMCOS**

Monografia apresentada ao curso de Biomedicina do Centro Universitário do Sul de Minas – UNIS-MG, como pré-requisito para obtenção do grau de bacharel sob orientação do Prof. Amilton Marques.

**Varginha  
2008**

Dedicamos este trabalho primeiramente a Deus por ter nos iluminado nesta trajetória, aos nossos pais pela oportunidade e confiança em nós depositada e a todos que contribuíram para nossa realização.

Agradecemos aos Pacientes pela confiança, aos Laboratórios que nos apoiaram para realização desta pesquisa, como Labsul e Biolab. E a todos que, de alguma forma, contribuíram para sua construção.

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

**CAROLINA DE OLIVEIRA SILVA  
LIDIANE PIMENTA  
STEPHANIE PEDROSA DA SILVA**

### **PERFIL HEMATOLÓGICO DE PACIENTES EM USO DE PSICOFÁRMCOS**

Monografia apresentada ao curso de Biomedicina do Centro Universitário do Sul de Minas –UNIS/MG, como pré-requisito para obtenção do grau de bacharel pela Banca Examinadora composta pelos membros:

- Aprovado
- Reprovado

Data: / /

---

Prof.<sup>o</sup>. ( Esp. ) Amilton Marques

---

Prof.<sup>a</sup>. ( Esp. ) Edirceia Caóvila

---

Prof.<sup>a</sup>. (Esp.) Roberta Ribeiro de Carvalho – Farmacêutica – Bioquímica da FHOMUV

OBS.:

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO .....	09
OBJETIVO DA PESQUISA .....	11
1 HISTÓRICO E EFEITOS COLATERAIS DOS PSICOFÁRMACOS .....	12
2 PSICOTERAPIA.....	16
2.1 Ações farmacológicas.....	16
2.1.1 Farmacocinética.....	16
2.1.2 Farmacodinâmica .....	17
2.2 Drogas sedativo-hipnóticas.....	19
2.2.1 Os benzodiazepínicos e barbitúricos .....	19
2.2.2 Novas drogas sedativo-hipnóticas .....	20
2.3 Drogas espasmolíticas .....	20
2.3.1 Diazepam .....	21
2.3.2 Baclofeno .....	21
2.3.3 Dantrolene.....	21
2.4 Drogas antipsicóticas e lítio .....	22
2.4.2 Carbamazepina .....	23
2.4.3 Ácido valpróico e Clonazepam .....	24
2.5 Drogas antiepiléticas.....	24
2.5.1 Fenitoína.....	25
2.5.2 Mefenitoína, etotoína e fenacemida.....	25
2.5.3 Oxcarbazepina .....	26
2.5.4 Fenobarbital.....	26
2.5.5 Primidona .....	26
2.5.6 Vigabatrina.....	26
2.5.7 Felbamato e gabapentina.....	27
2.6 Drogas antidepressivas .....	27
2.6.1 Tricíclicos.....	27
2.6.2 Drogas de segunda geração- heterocíclicas .....	28
2.6.3 Inibidores seletivos da recaptção da serotonina .....	28
2.6.4 Inibidores da monoamina oxidase.....	29
2.6.5 Estimulantes simpaticomiméticos .....	29
3 HEMOGRAMA .....	30
4 MATERIAL E MÉTODO .....	32
3.1 Amostragem.....	32
3.2 Coletas de sangue .....	32
3.3. Realização do Hemograma .....	32
3.3.1 Preparação de esfregaço sanguíneo para contagem específica de leucócitos .....	32
3.3.2 Coloração das lâminas .....	33
3.3.3 Contagem global de leucócitos e parâmetros da série vermelha.....	33
3.6 Contagem relativa dos leucócitos.....	34
5 RESULTADOS .....	35
6 DISCUSSÃO .....	39
CONCLUSÃO .....	41
REFERÊNCIAS .....	42
APÊNDICE A - Questionário .....	44

## INTRODUÇÃO

A psicofarmacologia enfoca a descoberta de novas drogas e o conhecimento das ações dessas drogas sobre o Sistema Nervoso Central (SNC). Em investigações clínicas, a primeira observação com frequência é a descoberta ao acaso de eficácia clínica, após a qual se descobre o mecanismo de ação bioquímico. Na descoberta das drogas, enzimas ou receptores específicos são inicialmente escolhidos como alvos para a ação das drogas. As primeiras experiências utilizam a síntese química das drogas; animais de laboratório para testar as ações bioquímicas, comportamentais e tóxicas das drogas; e seres humanos, voluntários normais e pacientes, para testar a segurança e a eficácia das drogas. Assim surgiu a descoberta e utilização de antidepressivos, ansiolíticos, antipsicóticos e ampliadores cognitivos, bem como drogas de abuso.

O uso de drogas como ferramentas pode ajudar a mapear quais receptores e enzimas estão relacionadas com cada transtorno psiquiátrico ou neurológico.

O uso de ferramentas medicamentosas tem provado ser a abordagem mais produtiva para o conhecimento das doenças, em comparação com a abordagem da psiquiatria biológica na procura de receptores, enzimas ou genes anormais. Realmente, grande parte dos conhecimentos, hipótese ou teorias sobre as anormalidades neuroquímicas dos distúrbios cerebrais advém do uso das drogas como ferramentas.

Mas, com o uso indiscriminado das drogas, pode causar uma variedade de discrasias sangüíneas, por exemplo, interferir com a hematopoiese na medula óssea.

Segundo alguns estudos foram relatados vários riscos dos efeitos hematológicos adversos associados com estas drogas o que podem conduzir às exigências da monitoração restritas para alguns compostos, em particular os neurolépticos. Segundo um estudo feito entre 1993 e 2000 em uma população 122.562 pacientes pelo programa de segurança da droga no psiquiátrico AMSP (Arzneimittlesicherheit no der Psychiatrie) foi relatado dezesseis episódios trombocitopenia severos e dois de pancitopenia (STUBNER, 2004).

Anormalidades sangüíneas são freqüentemente encontradas durante tratamentos com medicamentos antipsicóticos. Em muitos casos, há geralmente dificuldades em estabilizar uma relação de causa e efeito entre a droga e a anormalidade. No entanto uma maioria de pacientes, potencialmente ameaçados de morte por efeitos hematológicos, pois há possibilidade de ocorrer dupla combinação farmacológica o que pode levar a efeitos mais

severos, incluindo leucopenia e agranulocitose. Apesar dos efeitos serem raros, é essencial que eles sejam diagnosticados e gerenciados corretamente (SILVA, 2005).

Apesar do fácil acesso a novos medicamentos, os efeitos adversos dos antipsicóticos particularmente da clozapina são muitas vezes negligenciados. Infelizmente, o regulamento é limitado pelos efeitos colaterais. Tratamentos com clozapina devem ser interrompidos nos casos de agranulocitopenia secundária em aproximadamente 3% dos pacientes (SADOCK, 2002).

De acordo com vários estudos, a frequência estimada é de um ou dois casos por ano de cem mil casos verificados e os casos fatais entre 8 e 17%. As desordens granulocitopenicas são disfunções responsáveis pelo alto índice de mortalidade.

O desenvolvimento dos antipsicóticos representa um importante avanço na história da psicofarmacologia e da psiquiatria. Vários extratos de plantas têm sido utilizados pela medicina tradicional indiana para tratar de distúrbios mentais antes da descoberta dos primeiros antipsicóticos, como a clorpromazina disponível na Europa em 1952 e nos Estados Unidos em 1955 (SILVA, 2005). E os estudos sobre os efeitos adversos destes fármacos em células sanguíneas iniciaram recentemente.

Portanto, nesta pesquisa foram avaliadas as alterações hematológicas, uma vez que quase todas as classes de medicamentos psicotrópicos de alguma forma podem ter potencial para causar discrasias no sangue incluindo neutropenia, e desde a descoberta da clozapina, este efeito colateral está sendo cada vez mais estudado, principalmente com relação a novos fármacos antidepressivos e ansiolíticos, atualmente utilizados. Esta pesquisa teve como intuito gerar novos dados, uma vez que, são poucos com respectivo assunto, assim deixando claro se há alterações ou não, e se são significativas.

## **OBJETIVO DA PESQUISA**

Este projeto foi desenvolvido com objetivo de avaliar as alterações hematológicas que podem ocorrer em consequência do uso de psicofármacos. Considerando ainda que, algumas das drogas recentemente comercializadas pertencentes a este grupo de fármacos não possuem substancial estudo com intuito de detectar estes efeitos iatrogênicos, este trabalho assume particular importância no sentido de fornecer dados que possam contribuir para este estudo.

## 1 HISTÓRICO E EFEITOS COLATERAIS DOS PSICOFÁRMACOS

Primeiramente, drogas psicotrópicas, são aquelas que atuam sobre o cérebro, alterando de alguma maneira o psiquismo, ou seja, o conjunto de características psicológicas de um indivíduo. Esses fármacos também são definidos como drogas que afetam o humor e o comportamento do ser humano.

A partir de 1950, iniciaram-se no desenvolvimento de fármacos com comprovada eficiência numa ampla variedade de distúrbios psiquiátricos graves levando o surgimento da subespecialidade da farmacologia (SILVA, 2002, p.137).

Alguns fármacos de diversas classes terapêuticas importantes foram descobertos através de resultados ao caso inesperados, como exemplo a clorpromazina que foi criada para ser um antihistamínico e que com estudos descobriu-se que atuava como tranquilizante sem causar sedação, isto é, manter o paciente acordado, o que sugeriu sua utilização em pacientes psiquiátricos. Tal medicamento foi descoberto pelo cirurgião francês Henri Laborit em 1947. Como efeito colateral a clorpromazina pode causar leucopenia, trombocitopenia, podendo assim aumentar a incidência de infecção microbiana, retardo na cicatrização e hemorragia gengival.

De acordo com Lorenzi (2006), quando há leucopenia, esta pode decorrer da diminuição de um certo tipo de leucócito, recebendo denominações diferentes, como: neutropenia, que corresponde a diminuição de neutrófilos; eosinopenia, que indica a diminuição de eosinófilos; linfocitopenia que indica a diminuição de linfócitos e monocitopenia (diminuição de monócitos).

Já a trombocitopenia é uma deficiência de plaquetas (trombócitos), as quais estão envolvidas no processo de coagulação. O sangue geralmente contém aproximadamente cento e cinquenta mil a trezentos e cinquenta mil plaquetas por micro litro. O sangramento anormal pode ocorrer quando a contagem plaquetária cai abaixo de trinta mil por micro litro, embora os problemas comumente não sejam aparentes até que ela caia abaixo de dez mil por micro litro. Muitas doenças podem causar uma baixa contagem plaquetária, mas, freqüentemente, não é possível se detectar uma causa específica. Existem quatro razões principais para a redução da quantidade de plaquetas: a medula óssea não produz plaquetas suficientes; as plaquetas são seqüestradas no baço aumentado de volume; o aumento da utilização ou da

destruição das plaquetas; e a diluição das plaquetas. Como foi visto a trombocitopenia pode ser causada como efeito colateral pelo uso de medicamentos.

Vale ressaltar que, antes da descoberta da clorpromazina, extratos da planta *Rauwolfia serpentina* foram usados pela medicina tradicional indiana durante séculos para tratar distúrbios mentais.

Os principais antipsicóticos existentes no mercado são:

Nome comercial: Clorpromazina, Levozine, Neozine, Melleril, Stelazine, Sociam.

Princípio ativo: Clorpromazina, Levomepromazina, Tioridazina, Trifluoperazina, Amisulprida.

Os antipsicóticos ou neurolépticos são medicamentos inibidores das funções psicomotoras, a qual pode encontrar-se aumentada em estados, como por exemplo, de excitação e de agitação. Paralelamente eles atenuam também os distúrbios neuro-psíquicos chamados de psicóticos, tais como os delírios e as alucinações. São substâncias químicas sintéticas, capazes de atuar seletivamente nas células nervosas que regulam os processos psíquicos no ser humano e a conduta em animais. Os neurolépticos são drogas lipossolúveis e, com isso, têm facilitado sua absorção e penetração no Sistema Nervoso Central. Os antipsicóticos têm sua primeira passagem pelo fígado, portanto, sofrem metabolização hepática. A grande maioria dos antipsicóticos possui meia vida longa, entre 20 e 40 horas, e esse conhecimento é importante na medida em que permite prescrição em uma única tomada diária. Outra consequência desta meia vida longa é o fato de demorar aproximadamente cinco dias para se instalar estado estável da droga no organismo. Por causa disso, o uso contínuo dos antipsicóticos resulta num acúmulo progressivo no organismo, até que o nível se estabilize depois de alguns dias. O equilíbrio ideal seria atingir uma situação onde a quantidade absorvida seja igual à excretada. Neste momento ocorre chamado de equilíbrio plasmático.

Os ansiolíticos surgiram em 1950, com o meprobamato, que praticamente desapareceu após a descoberta do clordiazepóxido, em 1959. A partir daí, seguiu-se uma série de derivados que se mostraram muito eficientes no controle da ansiedade, insônia e certos distúrbios epiléticos. O Diazepam foi o segundo a surgir, sendo o mais destacado membro desse grupo de substâncias conhecido como benzodiazepinas. Assim, as principais drogas pertencentes à classificação de ansiolíticos são os benzodiazepínicos. A

benzodiazepina, sintetizada na década de 50, tem mais de 2.000 derivados. Existem 19 substâncias comercializadas no Brasil, com mais de 250 nomes comerciais. O meprobamato foi sendo abandonado e as benzodiazepinas dominam completamente os tratamentos farmacológicos das neuroses e das formas de ansiedade. Além da grande eficiência terapêutica, mostraram-se drogas muito seguras. Tem uso terapêutico como ansiolítico, hipnótico e síndrome de dependência do álcool.

O crescimento de seu consumo foi vertiginoso entre 1960 e 1980, e estima-se que cerca de 10% da população adulta dos países desenvolvidos tomem benzodiazepínicos, regular ou esporadicamente.

Os principais efeitos colaterais dos benzodiazepínicos consistem em sonolência, confusão, amnésia e comprometimento da coordenação, que afeta consideravelmente as habilidades manuais, como por exemplo o desempenho de um motorista (RANG, 2001, p.235).

Muito raramente pode ocorrer elevação das transaminases e da fosfatase alcalina, assim como icterícia.

Os ansiolíticos mais utilizados são: Valium, Diazepam (princípio ativo: diazepam); Tensil, Relaxil (princípio ativo: clordiazepóxido); Lorax, Relax (princípio ativo: lorazepam); Deptran, Lexotan (princípio ativo: bromazepam); Rivotril (princípio ativo: clonazepam)

Já os antidepressivos se classificam de acordo com sua atividade no Sistema Nervoso Central (SNC). Os primeiros antidepressivos surgiram na década de 50. As classes dos antidepressivos são: tetracíclico, tricíclico, IMAOS - inibidores da monoaminaoxidase e os de última geração: ISRS – inibidores seletivos da recaptação da serotonina e ISRSN – inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina. Os tricíclicos são excelentes antidepressivos, possuem ação sobre a serotonina e noradrenalina, mas também estão caindo em desuso devido seus efeitos colaterais muito pronunciados. Podem diminuir acentuadamente a libido e bloquear o orgasmo. Todos os antidepressivos podem induzir esses efeitos em alguns pacientes, mas o fazem com bem menos intensidade em relação aos tricíclicos. Em regra geral, só se deve utilizar os tricíclicos se não houver boa resposta com os de última geração. São considerados de segunda opção. Os IMAOS também deixaram de ser receitados para o transtorno do pânico por não terem uma resposta favorável a ele. Possuem uma interação com certos alimentos devido à presença da tiramina, encontrada em queijos, condimentos e vinhos. Os ISRS, considerados de última geração, possuem efeitos colaterais menos pronunciados e têm ação mais direcionada na serotonina. Os ISRSN, além de menos

efeitos colaterais, agem na serotonina e noradrenalina. É mais indicado para síndrome do pânico associada com depressão.

Com o uso dos inibidores seletivos de recaptção de serotonina é de se esperar uma maior concentração de serotonina na fenda sináptica e uma menor concentração disponível às plaquetas que armazenam-na. Como a serotonina é importante no fenômeno da coagulação, é de se esperar um aumento no tempo de sangramento do paciente.

Como a serotonina está presente na musculatura lisa cardiovascular e também nas plaquetas (carreadoras da serotonina), a classe dos inibidores de recaptção de serotonina por também ser a mais utilizada para o tratamento da depressão, é de maior importância para o presente trabalho, assim será abordado com maior destaque dentre os antidepressivos.

Principais inibidores seletivos da recaptção de serotonina:

Cipramil, Parmil, Procimax (princípio ativo: citalopram)

Daforim, Deprax, Eufor, Fluxene, Nortec, Prozac, Verotina (princípio ativo: fluoxetina)

Serzone (princípio ativo: nefadozona)

Aropax, Pondera, Cebrilin (princípio ativo: paroxetina)

Novativ, Tolrest, Zoloft, Serenata (princípio ativo: sertralina)

## 2 PSICOTERAPIA

Os diversos agentes farmacológicos usados para tratar transtornos psiquiátricos são designados por três termos gerais: fármacos psicotrópicos, fármacos psicoativos e fármacos psicoterapêuticos. Antes eram subdivididos em quatro classes distintas, porém com o passar do tempo, drogas específicas de uma categoria passaram a ser usadas para outros fins. Por exemplo, muitos antidepressivos são usados para tratar transtornos de ansiedade e alguns fármacos de anti-ansiedade são usados para tratar psicoses, transtornos depressivos e transtornos bipolares.

### 2.1 Ações farmacológicas

As ações farmacológicas são divididas em farmacocinética e farmacodinâmica, onde a farmacocinética descreve o que o organismo faz com a droga (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) e a farmacodinâmica descreve o que a droga faz com o organismo (efeitos da droga sobre as células do cérebro e outros tecidos).

#### 2.1.1 Farmacocinética

No processo de absorção, os fármacos psicoterapêuticos alcançam o cérebro por meio da corrente sanguínea. Se administrados pela via oral, dissolvem-se no líquido gastrointestinal, dependendo da sua lipossolubilidade e do pH local do trato gastrointestinal, da motilidade e da área da superfície de absorção, passando então para o sangue.

Na distribuição da droga pelo cérebro, ocorre um fluxo sanguíneo regional cerebral pela barreira hematoencefálica e pela afinidade da droga por seus receptores no cérebro. Um fluxo sanguíneo cerebral alto, uma lipossolubilidade alta e uma alta afinidade dos receptores promovem os efeitos terapêuticos de um fármaco.

“O volume de distribuição é uma medida do espaço aparente disponível no organismo, para conter a droga, podendo variar de acordo com a idade, o sexo, o conteúdo de tecido adiposo e a condição patológica” (SADOCK, 2002, p.22).

Já a biodisponibilidade refere-se a fração total da droga administrada que pode subsequentemente ser recuperada a partir da corrente sanguínea. No metabolismo, as quatro rotas principais são: a oxidação, a redução, a hidrólise e a conjugação. O metabolismo produz metabólitos inativos que são mais polares e mais facilmente excretados e também transforma muitas pró-drogas inativas em metabólitos terapeuticamente ativos. O principal órgão e sítio de metabolismo é o fígado. Para a excreção, os principais veículos são as fezes, bile e a urina. As drogas psicoterapêuticas também são excretadas no suor, na saliva, nas lágrimas e no leite materno.

### 2.1.2 Farmacodinâmica

Dentre as considerações farmacodinâmicas, estão incluídas: sítio de ação molecular, curva dose-resposta, índice terapêutico e desenvolvimento de tolerância, dependência e sintomas de abstinência.

O sítio de ação molecular é um quesito imprescindível, onde as drogas psicoterapêuticas podem agir em qualquer um de diversos sítios moleculares nas células cerebrais. As drogas que ativam os receptores de um neurotransmissor específico são chamadas de AGONISTAS, e as que desativam esses receptores são chamadas de ANTAGONISTAS. O grupo dos antidepressivos principalmente, são INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO, onde ligam-se e bloqueiam carreadores que normalmente levam serotonina ou norepinefrina da fenda sináptica para a terminação nervosa pré-sináptica.

Os impulsos elétricos são enviados pelos neurônios de uma parte a outra da mesma célula através de seus axônios, mas esses impulsos elétricos não saltam diretamente para outros neurônios. Os neurônios se comunicam por meio da liberação de mensageiro químico, ou neurotransmissor, para os receptores do segundo neurônio. Isso acontece freqüente e não exclusivamente nos locais de conexões sinápticas entre eles. A conexão entre os neurônios é química e não elétrica, ou seja, o impulso elétrico no primeiro neurônio é convertido em sinal químico na sinapse existente entre eles, e o segundo neurônio em um processo chamado de neurotransmissão química. Isso ocorre predominantemente em uma direção, a partir do terminal axônico pré-sináptico, em direção a diversos locais do segundo neurônio pós sináptico.

“No caso da bomba de transporte ativo para o transporte pré-sináptico do neurotransmissor, a tarefa é retirar da sinapse moléculas do neurotransmissor e retorná-las ao

neurônio pré-sináptico. A bomba de recaptação possui o carreador para o neurotransmissor” (STAHL, 2002, p.45).

Na ausência de sódio, o carreador não liga-se ao neurotransmissor muito bem. Contudo, na presença de sódio, ele liga-se as moléculas do neurotransmissor. Essa bomba de recaptação também pode ser inibida para que as moléculas do neurotransmissor não possam mais se ligar ao carreador de recaptação (inibidores da recaptação). Muitos antidepressivos atuam agindo em uma ou outra bomba de recaptação dos neurotransmissores monoaminas.

Alguns fármacos também bloqueiam a passagem de cátions ou ânions através de canais de íons incrustados nas membranas celulares (inibidores ou bloqueadores de canal). As proteínas transmembrana formam canais ao longo da membrana neural para permitir a passagem dos íons. Há canais para vários tipos de íons, como: sódio, potássio, cloro, cálcio, etc. Os canais do sistema nervoso central podem ser modulados de tal forma a estarem abertos ou permeáveis em um momento e fechados ou impermeáveis em outro. Existem duas formas principais de regular a abertura e o fechamento dos canais iônicos, com eletricidade, onde são denominados canais voltagem-dependente, e com uma comporta molecular, onde estes, que utilizam ligação do neurotransmissor a um receptor próximo ao canal iônico são denominados canais ligante-dependentes.

A curva de dose resposta representa graficamente a resposta clínica a droga em função de sua concentração. A comparação entre as dosagens das diversas drogas para alcançar um determinado efeito é chamada de potência. Por exemplo, existem medicamentos que são mais potentes que os outros porque apenas poucas miligramas do complexo ativo são necessárias para obter o mesmo efeito de várias miligramas de outro, como 5mg de haloperidol tem o mesmo efeito terapêutico que 100mg de clorpromazina.

Índice terapêutico caracteriza-se por um parâmetro relacionado a toxicidade e a segurança de uma droga, definido como sendo a razão entre a dose tóxica média (DT50), que é a dose com a qual 50% das pessoas experimentam efeitos tóxicos e a dose média (DE50), que é a dose com a qual 50% das pessoas experimentam efeitos terapêuticos. O haloperidol, por exemplo tem alto índice terapêutico, enquanto o lítio, tem esse índice baixo (SADOCK, 2002).

Tolerância, Dependência e Sintomas de abstinência, sabe-se que uma pessoa que passa a responder menos a uma determinada droga com o passar do tempo desenvolveu tolerância aos efeitos dessa. O desenvolvimento de tolerância pode estar associado com o aparecimento de uma dependência física, que é a necessidade de continuar tomando a droga para evitar o aparecimento de sintomas de abstinência.

## 2.2 Drogas sedativo-hipnóticas

Um composto que entra na classe das drogas sedativo-hipnóticas indica que seu principal uso terapêutico é para produzir sedação, com o alívio concomitante da ansiedade, exercendo um efeito calmante, com pouco ou mesmo nenhum efeito sobre as funções motoras ou mentais, ou para encorajar o sono. Já uma droga hipnótica deve produzir sonolência e encorajar o início e a manutenção de um estado de sono que se assemelhe o mais possível ao estado de sono natural. Estas drogas se encontram entre as mais descritas em todo o mundo. Os efeitos hipnóticos envolvem uma depressão mais profunda do sistema nervoso central que a sedação.

### 2.2.1 Os benzodiazepínicos e barbitúricos

A família dos benzodiazepínicos e os agonistas não-diazepínicos zolpidem (Lioram, Sulnox) e zeleplon (Sonata) têm efeitos calmantes e sedativos rápidos. São eficazes no tratamento imediato do transtorno de pânico, das fobias e da agitação associada com o transtorno bipolar I. Além disso também podem ser usados como anestésicos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares. Assim como os barbitúricos, também podem ser classificados como sedativo-hipnóticos. São as drogas de escolha para o manejo da ansiedade e da agitação aguda. Todos os benzodiazepínicos são absorvidos de forma inalterada pelo trato gastrointestinal, exceto o clorazepato (Tranxilene). A absorção, o alcance de concentrações máximas e o início da ação são mais rápidos para o diazepam (Valium), lorazepam (lorax), o alprazolam (Frontal, Aprax), o triazolam (Halcion), e o estazonalam (Noctal). O rápido efeito destes medicamentos é importante para pacientes que tomam apenas uma dose desses medicamentos. Vários benzodiazepínicos são eficazes após injeção intravenosa, enquanto somente lorazepam e midazolam (Dormonid) têm absorção rápida e confiável após administração intramuscular. Os benzodiazepínicos ativam todos os três sítios específicos de ligação de ácido  $\gamma$ -aminobutírico-benzodiazepínico (GABA-BZ) do receptor de GABA, o qual abre os canais de cloro e reduz o ritmo dos disparos neurais e musculares. Como há grande distribuição dos receptores de GABA nos tecidos, os benzodiazepínicos têm efeitos sedativos, miorrelaxantes e anticonvulsivantes (SADOCK, 2002).

Diversos barbitúricos e seus similares são compostos derivados do ácido barbitúrico. Os barbitúricos possuem alto teor de ligação com as proteínas plasmáticas e também são bem absorvidos em administração oral. Sua meia vida pode chegar até cento e vinte horas.

Os barbitúricos também podem induzir enzimas hepáticas (citocromo p450), desse modo reduzindo os níveis tanto do barbitúrico quanto de quaisquer outras drogas metabolizadas pelo fígado administradas simultaneamente. O mecanismo de ação dos barbitúricos envolve o complexo formado por receptores do ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA)- receptores de benzodiazepínicos- canais de cloro (SADOCK , 2002, p.77).

### **2.2.2 Novas drogas sedativo-hipnóticas**

Segundo (KATZUNG, 1995) estas novas drogas incluem a Buspirona e o Zolpidem. A Buspirona leva ao alívio da ansiedade em sedação acentuada. Não têm propriedades hipnóticas, anticonvulsivantes ou músculo-relaxantes, não interage com os sistemas GABAérgicos, mas parece exercer seus efeitos ansiolíticos agindo agonista parcial nos receptores 5-HT<sub>1</sub>. Em contraste com os benzodiazepínicos, os efeitos ansiolíticos da buspirona podem levar mais de uma semana para estabelecer-se, tornando essa droga adequada principalmente nos estados de ansiedade generalizada. Não é eficaz na doença do pânico. É rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, mas sofre um extenso metabolismo de primeira passagem. Taquicardia, palpitações, nervosismo, distúrbios gastrointestinais e parestesias podem ocorrer mais frequentemente que com os benzodiazepínicos. O Zolpidem é um derivado imidazopiridínico, não relacionado estruturalmente aos benzodiazepínicos. Esta droga liga-se aos receptores BDZ e parece ter um mecanismo de ação semelhante facilitando a inibição mediada pelo GABA. É rapidamente metabolizada pelo fígado e tem meia-vida de aproximadamente duas a quatro horas.

### **2.3 Drogas espasmolíticas**

Fraqueza muscular, espasmos dos músculos flexores, aumento dos reflexos extensores tônicos, são característicos da espasticidade, a qual está associada quase sempre a paralisia cerebral, acidentes vasculares cerebrais e esclerose múltipla. Tais condições levam a uma

anormalidade da função intestinal, da bexiga e também dos músculos esqueléticos. Os mecanismos subjacentes a espasticidade clínica envolve não o arco extensor propriamente dito, mas sim centros superiores, como lesão do neurônio motor superior, levando ao aumento da excitação dos motoneurônios alfa na medula espinhal.

### 2.3.1 Diazepam

Tem ação antiespástica útil. É comercializado no Brasil com o nome de Valium. Pertence a família dos benzodiazepínicos. É uma substância cristalina, heterocíclica, usada como ansiolítico, anticonvulsivante, sedativo e relaxante muscular.

Ele age aparentemente em todas as sinapses GABAérgicas, mas seu local de ação na redução da espasticidade é pelo menos em parte na medula espinhal, devido a sua eficácia em pacientes com transecção medular espinhal. Pode-se usá-lo em pacientes com espasmos musculares de praticamente todas as origens, incluindo traumas musculares locais. O diazepam produz porém sedação em muitos pacientes nas doses necessárias para reduzir significativamente o tônus muscular. A dose é geralmente iniciada a 4 mg/dia e aumentada gradualmente até um máximo de 60 mg/dia (KATZUNG, 1995, p.316).

### 2.3.2 Baclofeno

É derivado do GABA, agonista específico dos receptores GABA-B (receptores GABA-B). É utilizado no tratamento de espasmos, especialmente devido à lesão da medula espinal. Seu efeito terapêutico resulta de sua ação em locais espinais e supraespinais, geralmente a redução da transmissão excitatória. A ativação dos receptores cerebrais pelo baclofeno leva a hipersensibilização, provavelmente pelo aumento da condutância do K<sup>+</sup>. É uma droga oralmente ativa, sendo tão eficaz quanto o diazepam na redução da espasticidade e causa muito menos sedação. É uma droga rápida e facilmente absorvida, podendo ser incluída como toxidade dessa droga a sonolência.

### 2.3.3 Dantrolene

Caracterizado como relaxante muscular de ação direta é usado no tratamento da síndrome neuroléptica maligna. Apenas um terço é absorvido lentamente pelo trato

gastrointestinal, se administrado por via oral é metabolizado pelo fígado e excretado pela urina. Leva ao relaxamento da musculatura esquelética, afetando a contratibilidade do músculo em um sítio dentro da célula muscular. Reduz a destruição e a hipertermia muscular devido seu efeito miorrelaxante. A hipertermia maligna é uma doença farmacogenética do músculo esquelético, caracterizada por incapacidade da fibra muscular em regular a concentração intracelular de cálcio na presença dos agentes desencadeantes em função da mutação do gene que contém a codificação do receptor da rianodina do retículo sarcoplasmático. O dantrolene intravenoso reduz quase totalmente os espasmos musculares da síndrome neuroléptica maligna, e o relaxamento muscular pode aparecer minutos após sua administração.

#### **2.4 Drogas antipsicóticas e lítio**

Tanto as drogas antipsicóticas quanto as neurolépticas são sinônimas e utilizadas no tratamento da esquizofrenia, mas também podem ser usadas no tratamento de psicoses e estados de agitação psicomotora. Esquizofrenia é um tipo específico de psicose, sendo caracterizada por consciência lúcidas, porém com marcante distúrbio de pensamento e a psicose consiste em vários distúrbios mentais. As drogas psicóticas podem ser classificadas em quatro grupos: Derivados Fenotiazínicos, onde os derivados alifáticos como a clorpromazina e os derivados piperazínicos como a tioridazina são os de menor potência e os derivados piperazínicos são os mais potentes; Derivados Tioxantênicos, grupo onde a droga principal é o tiotixeno, e este grupo tem potência inferior a de seus análogos fenotiazínicos; Derivados Butirofenônicos, sendo o haloperidol a droga mais usada e as difenilbutilpiperidinas são compostos estreitamente relacionados. As drogas deste grupo tendem a ser mais potentes e terem menos efeitos autonômicos; Estruturas Diversas, caracterizadas por novas drogas que incluem as difenilbutilpiperadinas (pimozida), diidroindolonas (molindona), dibenzoxazepínicos (loxapina), dibenzodiazepínicos (clozapina) e benzamidas (remoxiprida).

Várias drogas antipsicóticas são prontas mas completamente absorvidas e submetidas a um metabolismo lento de primeira passagem. Muitos antipsicóticos também, são altamente lipossolúveis e ligados a proteínas. São metabolizados quase integralmente por diversos

processos e uma quantidade muito pequena dessas drogas são excretadas inalteradas, pois elas são quase totalmente metabolizadas em substâncias mais polares.

#### 2.4.1 Lítio

É o metal mais leve, a sua densidade é apenas metade do que a da água. Como os demais metais alcalinos é um cátion monovalente e bastante reativo, porém menos que o sódio, por isso não é encontrado livre na natureza. Seu modo de ação ainda não foi esclarecido, mas as principais possibilidades são de seus efeitos sobre eletrólitos e transporte iônico, efeitos sobre os neurotransmissores e efeitos sobre segundos mensageiros como os inositol fosfatos. É absorvido em no máximo oito horas, com níveis plasmáticos em trinta minutos. Distribui-se na água corporal total, com vagarosa entrada no compartimento intracelular e é excretado todo praticamente pela urina.

De acordo com (SADOCK, 2002) o lítio exerce controle sobre a mania aguda e previne a recorrência na maioria dos portadores do transtorno bipolar I e uma porcentagem pouco menor em pacientes com pacientes mistos (mania e depressão), transtorno bipolar de ciclo rápido ou alterações do humor na encefalopatia. O tratamento de manutenção com o lítio, diminui marcadamente a frequência, a gravidade e a duração de episódios maníacos e depressivos em portadores do transtorno bipolar tipo I. Fornece uma profilaxia relativamente mais efetiva para a mania do que para a depressão, e estratégias de suplementação de antidepressivos podem ser necessárias de forma intermitente ou contínua. Entre os portadores de transtorno esquizoafetivo, os que têm sintomas de humor predominantes-tipo bipolar ou tipo depressivo-tem maior probabilidade de responder ao lítio do que apresentam sintomas predominantemente psicóticos.

#### 2.4.2 Carbamazepina

Esta droga surgiu como alternativa ao lítio, quando este não tem ação ótima. É um dos principais fármacos utilizados no tratamento da epilepsia, sendo um bloqueador dos canais de sódio das membranas dos neurônios. Ela é específica para o estado conformacional dessa proteína que ela adapta logo após abrir o seu poro. Assim, a carbamazepina inibe a função dos canais mais usados. Como o influxo de sódio é que inicia a propagação do potencial de

ação, os neurónios que apresentam a maior frequência de disparo (incluindo aqueles que disparam desreguladamente dando origem às convulsões, mas também outros) reduzem a sua atividade. Também pode ser usada no tratamento da mania aguda ou na terapia profilática. Os efeitos adversos são menores do que associados ao lítio. O uso dessa droga como estabilizadora do humor é semelhante a seu uso como anticonvulsivante.

### **2.4.3 Ácido valpróico e Clonazepam**

O ácido valpróico é um dos antiepilépticos de eleição tanto nas crises generalizadas, como nas crises focais ou nas crises secundariamente generalizadas. Tem ação similar a da Carbamazepina e Fenitoína. É também conhecido com Valproato e em termos de toxicidade idiossincrática, há que considerar a hepatotoxicidade e a trombocitopenia.

O Clonazepam, no Brasil e em outros continentes, como Europa, Oceania, Ásia e América Latina, é fabricado com o nome de Rivotril e somente nos Estados Unidos da América, é comercializado com o nome de Klonopin. É um benzodiazepínico derivado do nitrazepam e possui como principais propriedades a inibição leve das funções do sistema nervoso central permitindo com isto uma ação anticonvulsivante, alguma sedação, relaxamento muscular e efeito tranquilizante.

Tanto o ácido valpróico quanto o clonazepam não foram tão estudados quanto o lítio e a carbamazepina no tratamento do distúrbio bipolar, mas supõe-se que o valproato é útil no tratamento das recidivas. e já o clonazepam é considerado inadequado como monoterapia por muitos autores.

## **2.5 Drogas antiepilépticas**

As drogas antiepilépticas são divididas em cinco grupos químicos semelhantes: barbitúricos, hidantoínas, oxazolidinonionas, succinimidas e acetiluréias, que possuem em comum uma estrutura anelar hetero cíclica, com várias substituições. E as outras drogas antiepilépticas, como carbamazepina, ácido valpróico e benzodiazepínicos possuem estruturas diferentes. A absorção dessas drogas é muito boa, sendo quase totalmente absorvidas, chegando a circulação. Com exceção da fenitoína, dos benzodiazepínicos e ácido

valpróico, as drogas antiepiléticas não se ligam muito bem as proteínas plasmáticas, e também têm uma baixa taxa de extração e são eliminadas principalmente por mecanismos hepáticos.

### 2.5.1 Fenitoína

Caracteriza-se por ser a droga antiepilética mais antiga, sendo não-sedativa e também já foi conhecida há muito tempo como difenilidantoína e enquadra-se no grupo das hidantoínas. Age sobre a condutância, exercendo efeitos sobre o cálcio, sódio e potássio, correlacionando os potenciais de membrana e a concentração de aminoácidos e neurotransmissores noradrenalina, acetilcolina e ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), além do mais, essa droga bloqueia a ação p[os tetânica em preparações medulares espinhais. A absorção da fenitoína sódica é praticamente total em vários pacientes, dependendo muito também da sua formulação e forma de uso. Liga-se muito as proteínas plasmáticas e é metabolizada principalmente por para-hidroxilação a 5-(p-hidroxifenil)-5-fenilidantoína (HPPH), que é seguida conjugada ao ácido glicurônico. Os metabólitos acabam sendo clinicamente inativos e excretados na urina.

### 2.5.2 Mefenitoína, etotoína e fenacemida

Essas drogas são congêneres da fenitoína, a etotoína e a mefnitoína, mais eficazes nas crises tônico-crônicas generalizadas e parciais, têm em comum com a fenitoína a propriedade de um metabolismo passível de saturação na faixa de doses terapêuticas e são hidrolizados e a seguir conjugados e excretados. A fenacemida é uma droga tóxica, usado em último caso nas crises refratárias parciais. e uma droga bem absorvida e completamente metabolizada, onde seu mecanismo de ação ainda não é completamente conhecido, assim como a relação entre os níveis sanguíneos e seus efeitos.

### **2.5.3 Oxcarbazepina**

É uma droga nova, usada em crises convulsivas, muito relacionada com a carbamazepina., tendo potência menor do que esta, induzindo enzimas hepáticas em escala menor que a carbamazepina, diminuindo as alterações farmacológicas.

### **2.5.4 Fenobarbital**

É a droga antiepiléptica mais antiga e mais segura conhecida até hoje e recomenda-se seu uso com outros sedativos de menor efeito. Assim como o mefobarbital, metarbital e primidona, incluem no grupo dos quatro derivados do ácido barbitúrico. Ainda não conhece-se ao certo seu mecanismo de ação, sendo mais provável a intensificação dos processos inibitórios e a diminuição transmissão excitatória. É uma droga útil no tratamento de crises parciais e crises tônico-crônicas generalizadas.

### **2.5.5 Primidona**

É uma droga que acaba sendo convertida em fenobarbital, sendo também útil no tratamento de crises parciais e crises tônico-crônicas generalizadas, porém, mais útil que o fenobarbital., é inteiramente absorvida, atingindo concentrações máximas após três horas de administração oral., não ligando muito porém, as proteínas plasmáticas, ficando em maior parte como droga não-ligada. É metabolizada por oxidação em fenobarbital.

### **2.5.6 Vigabatrina**

São drogas que aumentam os efeitos do GABA, incluindo a tentativa de encontrar agonistas do GABA e pró-fármacos, inibidores da GABA transaminase e inibidores da captação de GABA. É indicada nas crises parciais e na síndrome de West. Sua absorção é rápida, não se correlaciona muito bem aos níveis plasmáticos, não tendo uma cinética linear e nem metabólitos ativos e é totalmente eliminada pelos rins.

### 2.5.7 Felbamato e gabapentina

São drogas novas, onde o felbamato é eficaz e no tratamento de crises parciais, tendo meia vida de vinte horas e sendo eliminado por metabolismo hepático. Aumenta os níveis plasmáticos da fenitoína e do ácido valpróico e diminui os níveis da carbamazepina. A gabapentina é também eficaz em crises parciais, sendo análoga do GABA, tendo meia vida de seis horas e eliminada pro mecanismos renais.

## 2.6 Drogas antidepressivas

Segundo (STAHAL, 2002) ainda não conhece-se completamente como os antidepressivos funcionam, porém sabe-se que todos os antidepressivos eficazes apresentam interações medicamentosas, identificadas com um ou mais receptores de monoaminas ou enzimas. No sistema de classificação, há pelo menos oito diferentes mecanismos de ação e mais de duas dúzias de antidepressivos. A maioria destes bloqueia a recaptção de monoaminas, outros bloqueiam receptores alfa dois e outros a enzima monoamina oxidase (MAO).

### 2.6.1 Tricíclicos

O nome é devido a característica do núcleo possuir três anéis. Assemelha-se muito as fenotiazinas. São absorvidos de modo incompleto e sofrem um metabolismo significativo de primeira passagem. São metabolizados pela via de transformação do núcleo tricíclico e alteração da cadeia lateral alifática. Apresentam graus variáveis de seletividade pelas bombas de recaptção de noradrenalina e serotonina, onde um efeito característico é a redução da frequência de descarga de neurônios noradrenérgicos centrais. Exemplos de antidepressivos tricíclicos são: clomipramina (Anafranil), imipramina (Tofranil), amitriptilina (Triptanol), nortriptina (Pamelor), protriptilina, maprotilina (Ludiomil), amoxapina, doxepina, desipramina, trimipramina.



### 2.6.2 Drogas de segunda geração- heterocíclicas

A droga mais recente desta classe é a Venlafaxina, e também enquadram neste grupo a Amoxapina, Maprotilina, Trazodone e Bupropion. Sua farmacocinética é semelhante a dos tricíclicos.

A amoxapina é um metabólito da droga antipsicótica loxapina e conserva parte de sua ação antipsicótica. Uma combinação de ações antidepressivas e antipsicóticas pode torna-la uma droga adequada a depressão em pacientes psicóticos. Contudo, a ação antipsicótica pode causar acatisia, parkinsonismo, síndrome de amenorréia-galactorréia e talvez discinesia tardia. A maprotilina (uma droga "tetracíclica") assemelha-se mais a desipramina, incluindo alguma semelhança estrutural (KATZUNG, 1995, p.345).

O bupropion tem estruturas químicas semelhantes a anfetaminas, e usado em doses muito altas, inibe a bomba de recaptção de dopamina em neurônios centrais em animais, tendo efeitos dopaminérgicos.

### 2.6.3 Inibidores seletivos da recaptção da serotonina

Exemplo desse grupo de drogas são a fluoxetina (Prozac), a Paraxetina, a sertralina (Zoloft), fluvoxamina (Luvox) e citalopram (Cipramil).

A fluoxetina é bem absorvida, além disso, inibe diversas enzimas metabolizadoras de drogas, levando a interações fármaco-fármaco significantes com outros antidepressivos e outras drogas. A sertralina e a paroxetina têm parâmetros farmacocinéticos semelhantes aqueles dos tricíclicos.

A combinação destes fármacos com um inibidor de monoamina oxidase leva supostamente a um aumento acentuado da serotonina nas sinapses juntamente com aumento das reservas da monoamina e inibição da recaptção, acarretando uma síndrome conhecida com síndrome da serotonina, que pode levar a hipertermia, rigidez muscular, mioclonias, e alterações rápidas no estado psíquico e nos sinais vitais.

### 2.6.4 Inibidores da monoamina oxidase

Podem ser classificados como hidrazídicos por possuírem o radical C-N-N, como afenelzina e isocarboxazida, e os não-hidrazídicos que não apresentam este radical, como a tranicilpromina. A tranicilpromina conserva algumas das características simpatomiméticas das anfetaminas e não se liga de forma irreversível a enzima monoamina oxidase, porém tendo um efeito de ação prolongada, enquanto os hidrazídicos ligam-se de forma irreversível.

Este grupo de antidepressivos é prontamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Além do tratamento da depressão, podem ser utilizados também para o tratamento da doença de Parkinson. Alguns exemplos de drogas desse grupo são: fenelzina, tranilcipromina (Parnat), isocarboxazida, moclobemida (Aurorix) e deprenil (Selegilina).

#### **2.6.5 Estimulantes simpaticomiméticos**

De acordo com (KATZUNG, 2005) a dextroanfetamina, outras anfetaminas e substitutos da anfetamina como o metilfenidato são ocasionalmente usados como antidepressivos. Embora a ação das anfetaminas no bloqueio das monoaminoxidases seja geralmente considerada demasiado fraca para conferir-lhe uma ação antidepressiva significativa, ela pode contribuir para uma ação antidepressiva em algumas pessoas.

### 3 HEMOGRAMA

A amostra utilizada para a realização de um hemograma é o sangue. O sangue é um tecido fluido formado por uma porção celular que circula no plasma (parte líquida do sangue). 45% do sangue é composto pela parte sólida (células), enquanto que 55% representa a parte líquida (plasma). O sangue é produzido na medula óssea. Essa formação é denominada de hematopoiese.

Para a realização de um hemograma, primeiramente deve-se proceder a coleta sangüínea do paciente em anticoagulante EDTA. Posteriormente é necessário confeccionar um esfregaço sangüíneo utilizando duas lâminas, uma extensora e outra não. Feito isso, o próximo passo é a coloração do esfregaço. Com a lâmina corada, o analista já pode proceder a análise celular através da lâmina.

O hemograma completo é dividido em série branca (leucograma), série vermelha (eritrograma) e plaquetas.

Os leucócitos são as células que representam a linhagem branca, e de forma geral são células responsáveis pela defesa de nosso organismo contra agentes estranhos, como bactéria, vírus ou parasita. O hemograma de uma pessoa em estado de saúde normal apresenta: linfócitos, neutrófilos, eosinófilos, monócitos, bastonetes e basófilos. Cada uma dessas células ocupa uma determinada fração no esfregaço sangüíneo. A série branca é avaliada de forma quali e quantitativamente. Mieloblastos, promielócitos, mielócitos e metamielócitos são células precursoras dos segmentados (neutrófilo e bastonete) e não são comuns de aparecer no esfregaço, só aparecem se o paciente apresentar alguma desordem na produção das células leucocitárias.

Já eritrograma, representa a série vermelha do sangue, que são as hemácias ou eritrócitos, a quantidade de hemoglobina, o hematócrito, o VCM, o HCM e o CHCM. As hemácias também são produzidas na medula óssea. São avaliadas quanto a forma, cor e tamanho. São constituídas por 60% de água e 40% de parte sólida, sendo que a maior proporção desta, é representada por 90% de hemoglobina. No hemograma é avaliado a quantidade de hemoglobina presente nas hemácias. O hematócrito é o volume celular do sangue, é a porcentagem da parte sólida. O VCM (volume corpuscular médio) determina o volume médio de cada eritrócito, e é calculado a partir do valor do hematócrito e da quantidade de hemácias. HCM (hemoglobina corpuscular média) avalia o conteúdo hemoglobínico de um eritrócito e depende da quantidade de hemoglobina e de eritrócitos. Já o

CHCM avalia a concentração ou peso médio de hemoglobina por 100 ml de eritrócitos. aglomerados em relação a 100, expresso em porcentagem, o resultado depende da quantidade de hemoglobina e do valor do hematócrito.

As alterações das hemácias podem ser quanto a coloração, tamanho ou forma. Elas podem estar hipocrômicas, ou seja, com diminuição de hemoglobina. Microcíticas ou macrocíticas, diminuição ou aumento das hemácias, respectivamente. Ou ainda podem variar de acordo com sua forma. Podem estar em forma de lágrima que são denominadas dacriócitos ou em forma de foice que é chamada de drepanócito, etc.

As plaquetas ou trombócitos também são quantificadas e relatadas no hemograma. Estão envolvidas no processo de coagulação.

“A média normal é de 250.000/mm, variando entre 150 e 300.000/mm. Quando o número de plaquetas é inferior a 150.000/mm, considera-se plaquetopenia. Contagens acima de 450.000/mm geralmente indicam plaquetose” (LORENZI, 2006, p.501).

## **4 MATERIAL E MÉTODO**

Este trabalho foi desenvolvido no Centro Universitário do Sul de Minas UNIS/MG, no laboratório de apoio Labsul Análises Clínicas e no Biolab na cidade de Boa Esperança.

### **4.1 Amostragem**

A população estudada foi de indivíduos que fazem o uso de psicofármacos, mediante análise de um questionário (apêndice 1) aplicado a estes pacientes que voluntariamente se dispuseram a participar da pesquisa. Foi selecionada uma população de 30 indivíduos, os quais se enquadraram na exigência da pesquisa, e aceitaram participar desta.

### **4.2 Coletas de sangue**

Foi realizado no mês de setembro a coleta de uma amostra de sangue total com anticoagulante EDTA, para a realização do hemograma dos pacientes selecionados através da análise do questionário. Estas amostras foram encaminhadas logo após a coleta para os laboratórios, onde foi realizado o hemograma.

### **4.3. Realização do Hemograma**

#### **4.3.1 Preparação de esfregaço sanguíneo para contagem específica de leucócitos**

A contagem específica de leucócitos tem como objetivo contar as espécies de leucócitos existentes no sangue circulante e através desse, estabelecer a fórmula leucocitária relativa e também a absoluta.

Foi confeccionado um esfregaço satisfatório com a amostra colhida antes mesmo da adição do sangue total no EDTA, deixando secar a temperatura ambiente.



### 4.3.2 Coloração das lâminas

As lâminas foram sobrepostas em um suporte próprio para coloração, e foram coradas com os seguintes corantes: May Grunwald e Giemsa, da seguinte maneira:

a- Com o auxílio de uma pipeta e uma pêra foi adicionado sobre cada lâmina o corante de May Grunwald até cobri-las totalmente e com um cronômetro foi esperado o tempo de 1 minuto;

b- Com outra pipeta, após o término do minuto, escorrido o corante, foi adicionada água levemente sobre cada lâmina e em repouso foram aguardados 3 minutos;

c- Para finalizar foi adicionado a solução de Giemsa (1 gota de Giemsa para cada ml de água) sobre cada lâmina e em seguida aguardados dez minutos, e depois do término deste tempo foram lavadas com água corrente e escoradas em papel filtro para secagem a temperatura ambiente.

### 4.3.3 Contagem global de leucócitos e parâmetros da série vermelha

No mesmo dia da coleta foi feita a contagem global de leucócitos das amostras utilizando o auto analisador hematológico Coulter T890, este aparelho calcula o número de plaquetas, o hematócrito, hemoglobina, VCM, HCM, CHCM. E em seguida os resultados foram impressos com a devida identificação do paciente e a data correta.

Valores de referência:

Eritrócitos: 4,2 a 6,1 milhões

Hemoglobina: 12 a 18g/dL

Hematócrito: 37 a 52%

VCM: 80 a 99fL

HCM: 27 a 31pg

CHCM: 33 a 37g/dL

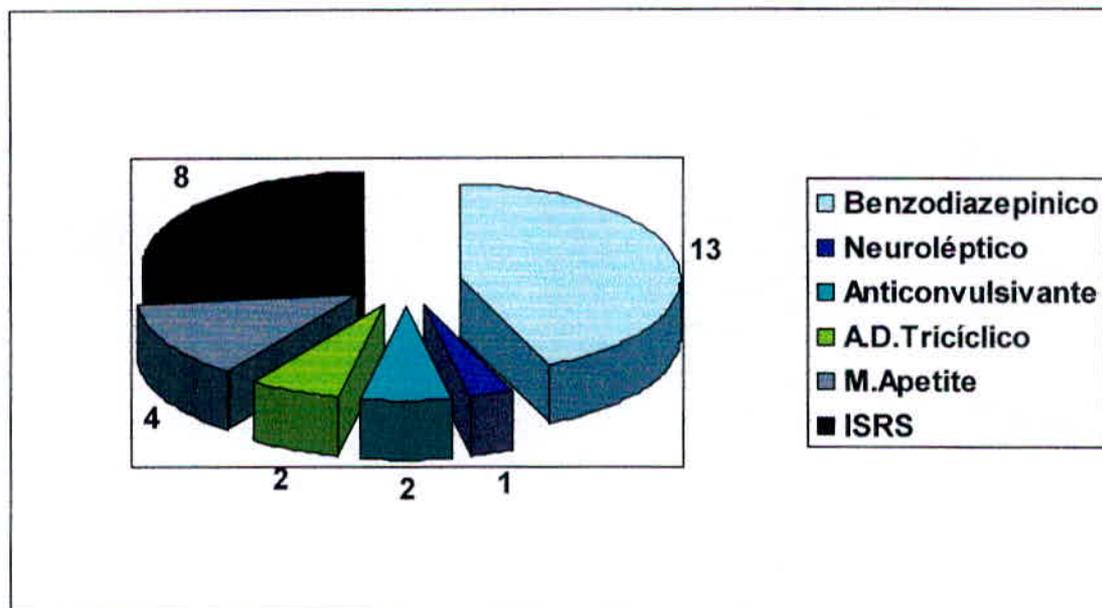
#### 4.6 Contagem relativa dos leucócitos

Após a secagem das lâminas foi realizada a contagem diferencial de leucócitos na objetiva de 100X (imersão) com uma gota de óleo mineral Nujol. Utilizou-se um contador diferencial de células e obteve-se a contagem relativa, que com o valor dos leucócitos totais, foi estabelecido o cálculo para a contagem absoluta.

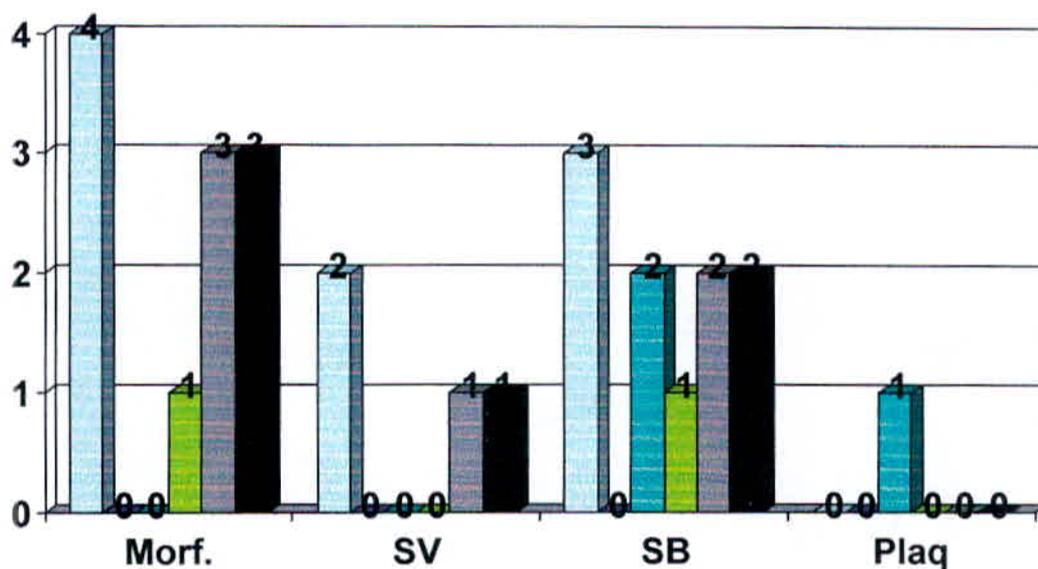
Valores de referência:

Contagem relativa	Contagem absoluta
Neutrófilos: 40 a 70%	1500 a 7000/ul
Linfócitos: 20 a 50%	1000 a 4000/ul
Monócitos: 2 a 10%	100 a 1000/ul
Eosinófilos: 0 a 3%	0 a 200/ul

## 5 RESULTADOS

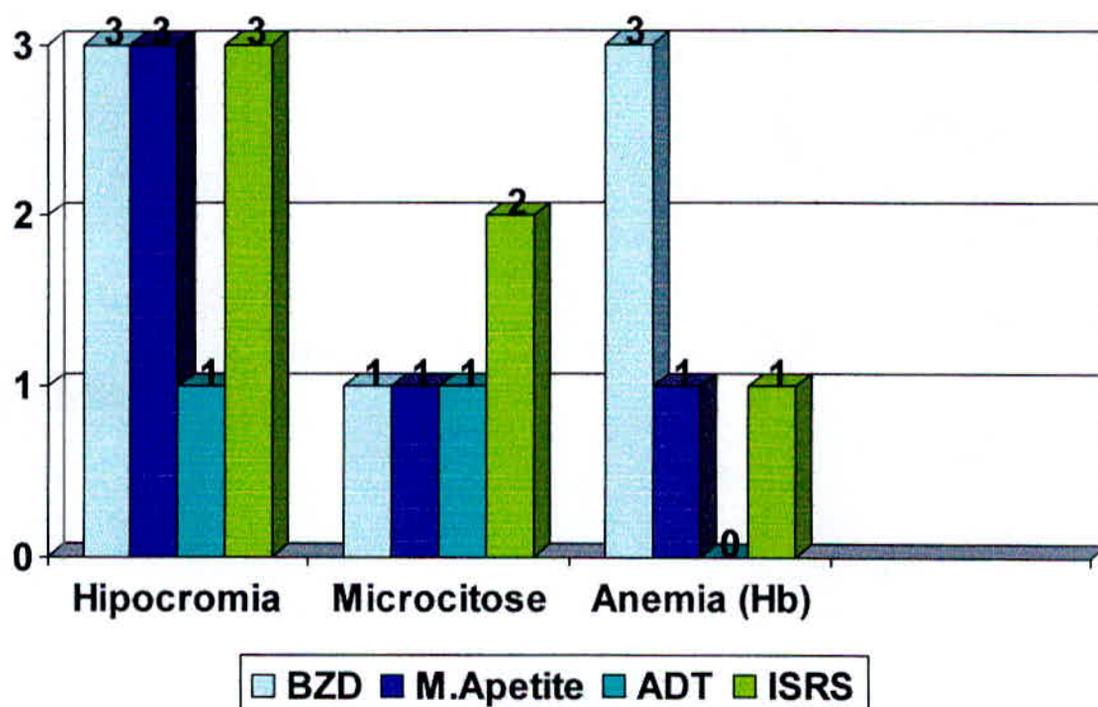


**Figura 1: Classes farmacológicas estudadas.** A figura mostra as classes de medicamentos envolvidas neste estudo, entre os 30 pacientes estudados. Benzodiazepínicos, neurolépticos, anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos (A.D. Tricíclico), moderadores de apetite (M. Apetite), inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS).

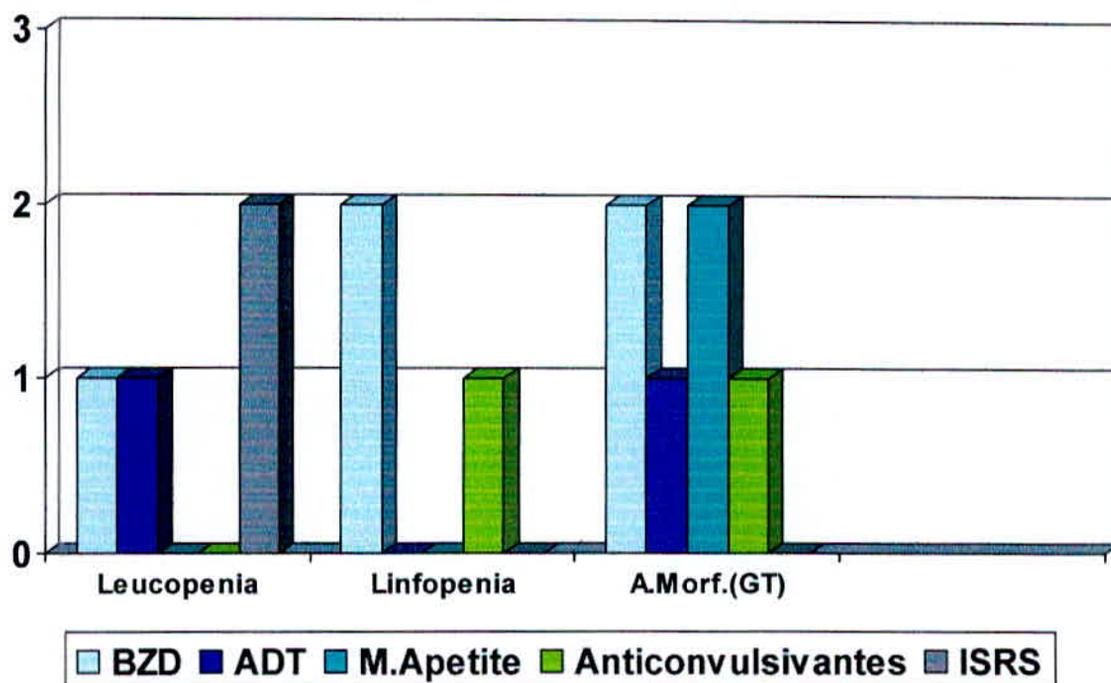


□ BZD ■ Neuroléptico ■ Anticonvulsivante ■ ADT ■ M.Apetite ■ ISRS

**Figura 2: Principais alterações encontradas no hemograma.** Alterações hematológicas verificadas no hemograma dos pacientes estudados e correlação com a classe farmacológica utilizada. As alterações referem-se a morfologia eritrocitária (Morf.), alterações quantitativas da série vermelha (SV), alterações quantitativas e qualitativas da série branca (SB) e alterações quantitativas em plaquetas (Plaq).



**Figura 3: Principais alterações identificadas na série vermelha.** As principais alterações referentes a morfologia eritrocitária (hipocromia e microcitose) e diminuição de hemoglobina (Hb) o que reflete anemia e sua correlação com a classe farmacológica.



**Figura 4: Principais alterações identificadas na série branca.** As principais alterações quali e quantitativas identificadas na série branca do hemograma são referentes a leucopenia, linfocitopenia e Alterações Morfológicas do tipo granulações tóxicas nos neutrófilos [A..Morf.(GT)].

#### Alterações hematológicas isoladas identificadas em algumas classes farmacológicas.

Classe farmacológica	Alteração
Benzodiazepínico (Diazepan)	Atipia linfocitária
Anticonvulsivante (Acido valpróico)	Eosinofilia
Benzodiazepínico (Diazepan)	Hiperseguimentação neutrofilica, anemia hemolítica

## 6 DISCUSSÃO

Considerando nosso grupo de trinta pacientes estudados, treze utilizaram benzodiazepínicos; oito, inibidores seletivos da recaptação de serotonina; quatro, moderadores de apetite; dois, anticonvulsivantes; dois, antidepressivos tricíclicos; e um, neuroléptico.

A literatura descreve que os benzodiazepínicos geralmente não apresentam alterações hematológicas principalmente no início do tratamento. Neste estudo os usuários de medicamentos desta classe já utilizavam no período de um a três anos.

De acordo com as recomendações da indústria farmacêutica Medley, nos tratamentos prolongados, o hemograma do paciente deve ser monitorado. Provavelmente o tempo de uso do medicamento foi o responsável pelas alterações morfológicas e quantitativas no eritrograma e no leucograma. Constatamos que a contagem de plaquetas permaneceram inalterados, apesar deste parâmetro ser de grande significância quando alterado.

Os inibidores seletivos de recaptação afetam a função das plaquetas e podem aumentar a incidência de equimoses. Contudo a função plaquetária não foi verificada neste estudo. A paroxetina e a fluoxetina estão raramente associadas com o desenvolvimento de uma neutropenia reversível (SADOCK, 2002, p. 233).

E, nossos resultados mostraram que apenas 2 dos trinta pacientes estudados em uso ISRS mostraram discreta leucopenia.

Entre os achados laboratoriais da série branca os mais significativos referem-se a morfologia celular com presença de granulações tóxicas. Desta forma, os pacientes em uso de benzodiazepínicos e moderadores de apetite mostraram tal alteração. É descrito que esta alteração deve ser observada sempre nos hemogramas de acompanhamento dos pacientes em uso de tais medicamentos e ser considerada ainda que, a alteração quantitativa celular não seja contundente (KATZUNG, 1995).

As alterações relativas à série vermelha também é relevante durante o tratamento com psicofármacos, considerando este parâmetro os benzodiazepínicos mostraram tanto alterações morfológicas (hipocromia) como quantitativas (anemia). Este fato é particularmente relevante em pacientes que utilizam estes fármacos por tempo prolongado o que pode agravar severamente o quadro de anemia (SADOCK, 2002). A análise dos questionários destes referidos pacientes mostrou que em média o tempo de uso do medicamento foi de nove meses.

Neste estudo apesar do reduzido número de pacientes envolvido na pesquisa as alterações de maior destaque estão associadas aos usuários de benzodiazepínicos, o que está de acordo com literatura. Entretanto, estas alterações devem ser consideradas quando o uso ocorre por tempo prolongado, daí a necessidade do acompanhamento hematológico de tais pacientes.

“Agranulocitose, leucocitose, leucopenia e eosinofilia são complicações raras do tratamento com antidepressivos tricíclicos” (SADOCK, 2002, p.285). Apesar deste fármaco ser amplamente utilizado na clínica para tratamento de depressão seus efeitos sobre parâmetros hematológicos já são bem descritos e poucos significativos.

Em geral os anticonvulsivantes podem causar leucopenia, agranulocitose e índices hematimétricos baixos. Dentre os indivíduos estudados observou-se linfopenia, granulações tóxicas e alterações na quantidade das plaquetas (plaquetopenia). É prudente relatar que um paciente mostrou eosinofilia durante o uso de medicamento desta classe, este fato deve ser considerado durante o acompanhamento hematológico desta paciente por ser uma alteração significativa.

## CONCLUSÃO

Alterações significativas foram demonstradas nesse trabalho, onde cinco casos de anemia foram detectados em usuários de três classes: benzodiazepínicos moderadores de apetite e inibidores seletivos da recaptção de serotonina. A maior taxa de indivíduos participantes foi de usuários de benzodiazepínicos, que apresentaram alterações em todos os aspectos do hemograma, assim como os inibidores seletivos da recaptção de serotonina. Já os moderadores de apetite mantiveram os valores normais de leucócitos e linfócitos. Os anticonvulsivantes apresentaram alterações quantitativas das plaquetas.

Além do acompanhamento médico em pacientes que fazem uso de psicofármacos, deve haver também o acompanhamento laboratorial, principalmente do hemograma desde o início do tratamento.

A leucopenia encontrada em pacientes que fizeram uso de benzodiazepínicos, antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptção de serotonina pode alterar significamente o sistema imune e também estar relacionado com a hematopoiese, assim como os pacientes que sofreram linfopenia.

As granulações tóxicas são comuns em casos de processos infecciosos, mas sugere-se que neste caso esteja associadas ao tempo de maturação.



## REFERÊNCIAS

- ALVARENGA, J.M. et al. Prevalência e características sociodemográficas associadas ao uso de benzodiazepínicos por idosos residentes na comunidade: projeto Bambuí. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 30, n. 1, p. 7-11, mar. 2008.  
Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1516-44462008000100002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1516-44462008000100002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>. Acesso em: 25 fev. 2008.
- CARVALHO, Willian de Freitas. **Técnicas médicas de hematologia e imuno-hematologia**. 8. ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2008. 195-239p.
- GANDOLFI, Eliane. et al. Eventos toxicológicos relacionados a medicamentos no Estado de São Paulo. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. 6, p. 1056-1064, dez. 2006.  
Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0034-89102006000700014&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-89102006000700014&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>. Acesso em: 26 fev. 2008.
- GORENSTEIN, Clarice. et al. Avanços em psicofarmacologia - mecanismos de ação de psicofármacos hoje. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo/SP, v. 21, n. 1, p. 64-73, jan./mar. 1999.  
Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1516-44461999000100012&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1516-44461999000100012&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>. Acesso em: 25 fev. 2008.
- KATZUNG, B. G. **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.
- GONÇALVES, Henrique Carlos. Controle de tratamento e orientação para uso de clozapina. **Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo**, São Paulo/SP, v. 1, n. 136, 2004.  
Disponível em: <<http://www.cremesp.org.br/?siteAcao=LegislacaoBusca&nota=172>>.  
Acesso em: 25 fev. 2008.
- LIMA, A. O. **Métodos de laboratório aplicados à clínica: Técnicas e interpretação**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. 21-48p.
- LORENZI, T. F. **Manual de Hematologia: propedêutica e clínica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
- MIASSO, A. I. *et al.* Consumo de benzodiazepínicos sem prescrição médica entre estudantes do primeiro ano da escola de enfermagem da Universidade de Guayaquil, Equador. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 16, p. 634-639, ago. 2008.  
Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0104-11692008000700021&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0104-11692008000700021&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>. Acesso em: 26 fev. 2008.

NICOLL, Diana *et al.* **Manual de Exames Diagnósticos**. 4<sup>a</sup> ed. São Paulo: Artmed, 2006.

PAIVA, F. A. *et al.* Alterações hematológicas, hemostáticas e bioquímicas induzidas pela clofazimina e claritromicina, em doses única e múltiplas, em ratos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba/MG, v. 41, n. 3, p.282-287, jun. 2008.

Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822008000300011&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822008000300011&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 29 fev. 2008.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. (Trad.) Patricia Josephine Voeux. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

RIBEIRO, Carmen. *et al.* Uso crônico de diazepam em unidades básicas de saúde: perfil de usuários e padrão de uso. **Sao Paulo Medical Journal**, São Paulo/SP, v. 125, n. 5, p. 270-274, set. 2007 Disponível em

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1516-31802007000500004&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1516-31802007000500004&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>. Acesso em: 12 maio 2008.

SADOCK, B. J. ; SADOCK, V. A. **Manual de farmacologia psiquiátrica de Kaplan e Sadock**. 3. ed. São Paulo: Artmed, 2002.

SILVA, Paulo Henrique da; HASHIMOTO, Yoshio. **Interpretação laboratorial do eritrograma**. São Paulo: Lovise, 1999.

SILVA, Paulo Henrique da; HASHIMOTO, Yoshio. **Interpretação laboratorial do leucograma**. São Paulo: Robe Editorial, 2003.

SILVA, Penildon. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

STAAL, S. M. **Psicofarmacologia dos Antidepressivos**, 2. ed. São Paulo: Medsi, 2002.

STUBNE, S. *et al.* **Blood Dyscrasias Induced by Psychotropic Drugs: pharmacopsychiatry**. Alemanha: Medline, v. 37, 2004.

YAWATA, Y. **Atlas de doenças hematológicas: Citologia e histologia**. São Paulo: Manole, 1998.

## APÊNDICE A - Questionário

- 1) Nome:
- 2) Idade:
- 3) Sexo:
- 4) Nome comercial e dosagem do medicamento que utiliza:
  
- 5) Quantas vezes utiliza esse medicamento por dia?
  
- 6) Utiliza para tratamento de que?
  
- 7) Há quanto tempo usa esse medicamento?
  
- 8) No caso de ser selecionado gostaria de fazer parte do grupo de voluntários para pesquisa em questão?