

## APLASIA MEDULAR CORRELACIONADA A ADMINISTRAÇÃO DO CLORANFENICOL

FREITAS, Denísia Mota de<sup>1</sup>  
SILVA, Hidelberto Matos<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Aplasia medular é uma doença rara definida por uma falência da hematopoiese e um quadro de pancitopenia. A enfermidade pode ser desencadeada por causas congênitas ou adquiridas, entre as quais podemos destacar as drogas, como o Cloranfenicol que se distingue por ser um agente mielossupressor, sobre o DNA mitocondrial, ocasionando a falha da hematopoiese. **Objetivo:** Descrever associações entre o Cloranfenicol e a Anemia Aplástica, tendo em vista à explanação da doença como forma de divulgação e conscientização, bem como a abordagem da associação fármaco - doença. **Material e Métodos:** Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica de caráter exploratório descritivo. Foram realizadas pesquisas através de livros, artigos científicos, jornais especializados e revistas

<sup>1</sup> Farmacêutica Responsável Técnica em Farmácia Comercial no Município de Goianésia – GO formada no Centro Universitário UNIRG, Gurupi/TO. Email: denisiamota@hotmail.com.

<sup>2</sup> Mestre em Doenças Tropicais pela UFG, Professor Adjunto pela UFG, Docente do Curso de Medicina, do Centro Universitário UNIRG, Gurupi/TO. Email: prof\_matos@yahoo.com.br.

científicas e bases de dados para pesquisas (SciELO, Pubmed e Lilacs). Resultado: A toxicidade do Cloranfenicol para o tecido hematopoiético apesar de rara, porém severa, baseia-se na imensa diversidade genética, susceptibilidade individual assim como o metabolismo das bactérias intestinais, podem acarretar em uma diferente patogênese do Cloranfenicol na Anemia Aplástica. Conclusão: Mediante os diversos casos de Anemia Aplástica ocasionados pelo uso do Cloranfenicol descritos na literatura e por meio da orientação de sua bula sobre os possíveis riscos de desenvolvimento de discrasias sanguíneas, a utilização do mesmo deve ser sempre através da avaliação do risco-benefício a ser trazido para o paciente. Porém há uma necessidade de estudos atuais e novas pesquisas com técnicas modernas para um melhor aprofundamento da associação do Cloranfenicol com esta moléstia.

**Palavras-chave:** Consumo; geração; sustentabilidade; construcionismo.

## **BONE MARROW APLASIA LINKED TO THE ADMINISTRATION OF CHLORAMPHENICOL**

### **ABSTRACT**

Aplastic marrow is a rare disease defined by a failure of hematopoiesis and pancytopenia. The disease can be triggered by congenital or acquired causes, among which we can highlight the drugs like chloramphenicol which is distinguished by being a myelosuppressive agent on the mitochondrial DNA, causing the failure of hematopoiesis. Objective: To describe associations between Chloramphenicol and Aplastic Anemia with a view to the discussion of the disease as a means of dissemination and awareness, as well as the approach to drug association - disease. Material and Methods: This is a bibliographic review

of descriptive exploratory. surveys were conducted through books, scientific articles, specialized journals and scientific journals and databases for research (SciELO, Pubmed and Lilacs). Results: The toxicity of chloramphenicol for hematopoietic tissue although rare, but severe, based on the vast genetic diversity, individual susceptibility as well as the metabolism of intestinal bacteria, can result in a different chloramphenicol in the pathogenesis of aplastic anemia. Conclusion: Through the many cases of Aplastic Anemia caused by the use of chloramphenicol in the literature and through the guidance of his label about the possible risks of development of blood dyscrasias, its use should always be through the risk-benefit assessment be brought to the patient. But there is a need for current studies and new research with modern techniques for better understanding of Chloramphenicol association with this disease.

**Keywords:** Medullary aplasia, Chloramphenicol, pancytopenia.

## 1. INTRODUÇÃO

A aplasia de medula óssea, ou anemia aplástica (AA), é uma doença incomum e caracteriza-se por um quadro de pancitopenia (diminuição das linhagens de células sanguíneas), que pode iniciar-se no sangue periférico, resultando em uma síndrome de falência da medula óssea. Esta enfermidade pode ser desencadeada por causas congênitas (inato) ou adquiridas (contraído). Entre as principais causas da doença, podemos destacar: viroses, drogas, exposição a radiações ionizantes, agentes químicos e físicos (TORDECILLA et al., 2003; CAZARIN, 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

## 2. METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de um estudo de revisão bibliográfica, de caráter exploratório descritivo. Foram realizadas pesquisas em livros, artigos científicos, jornais especializados (Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, São Paulo Medical Journal), revistas científicas (Blood, Revista Brasileira de

Entre as drogas mais relatadas na literatura (BRUTON, LAZO, PARKER, 2007; WILLIAMS, 1998), o Cloranfenicol apresenta expressivos relatos por instigar à AA. Este medicamento é um antibiótico de amplo espectro, mielossupressor em altas doses com efeito sobre o DNA mitocondrial, tornando-se ilícito em países desenvolvidos. A ocorrência de aplasia medular manifesta-se de forma idiossincrática, com reação peculiar dependendo da predisposição genética de cada indivíduo (THOMAS, STORB, 1984; BUTLLETI, 2001; MARTINS, SCHMITZ, 2007; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Hematologia e Hemoterapia), livros de Hematologia e Farmacologia, sendo as principais bases de dados para pesquisas, o Scielo e o Lilacs. O proveito deste trabalho diz respeito ao ato de conscientização e investigar as melhores hipóteses de tratamento e controle desta doença.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 HISTÓRICO

A concepção do termo Aplasia Medular (AM) foi relatada a partir do primeiro estudo datado em 1888 por Ehrlich, que discorreu sobre um caso fatal acometendo uma jovem, que exibiu um quadro de anemia severa associado à leucopenia febril e sangramentos. Após o óbito da jovem a descrição da necrópsia foi de ausência de medula ativa e presença de medula gordurosa não hematopoiética (GEWIRTZ, HOFFMAN, 1985; YOUNG, 2001; MALUF et al., 2002; TELES et al., 2002).

Durante a década de 1950 foi relatado o primeiro caso de AM em associação ao Cloranfenicol e com a propagação do uso tornou-se notório que o referido medicamento apresentava relações

com os quadros de discrasias sanguíneas. Anos após foi desenvolvida uma pesquisa nos Estados Unidos onde foram revelados 296 ocorrências de AM, das quais 15% haviam sido relacionadas ao uso do medicamento Cloranfenicol, entrando conseqüentemente em decadência a utilização deste fármaco (LÓPEZ, 1966; BRUTON, LAZO, PARKER, 2007). O Cloranfenicol foi o primeiro antibiótico de amplo-espectro, eficaz para bactérias Gram positivo, Gram negativo, e outros microorganismos por impedir a síntese protéica. Teve ampla utilização no combate de infecções severas (como meningites e febre tifóide) (GUEDES, PACHECO, FERNANDO, 2008; STEFFENS et al., 2009).

#### 3.2 DEFINIÇÃO

A AM é uma falência da hematopoiese com decréscimo das principais linhagens celulares, no hemograma, originando quadros de eritropenia, leucopenia e plaquetopenia (MINISTÉRIO DA

SAÚDE, 2010; HOFFBRAND, MOSS, PETTIT, 2011).

Por ser uma afecção hematológica esporádica, a AM é uma discrasia sanguínea escassa. Entre as origens congênitas podemos citar: a Anemia de Fanconi; Disceratose

Congênita; Síndrome de Shwachman-Diamond e a Trombocitopenia Amegacariocítica (MALUF et al., 2002; PITA et al., 2008; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Os casos de AA diagnosticados como adquiridos são usualmente classificados por seu agente casual, como: suscitadas por drogas; de

### 3.3 INCIDÊNCIA

A incidência desta doença, em relação ao sexo e idade, pode sofrer variações em diferentes questionários epidemiológicos. A exposição de agentes causadores desta enfermidade, em conjunto com a intensidade da exposição aos devidos fatores, somados ao perfil genético permite um ambiente favorável a maior risco de desencadeamento desta moléstia. Inquéritos descrevem uma maior ocorrência da aplasia em grupos populacionais de baixo nível

### 3.4 CLASSIFICAÇÃO

De acordo com o Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, a AM pode ser categorizada em moderada ou severa, de acordo com os seguintes critérios:

natureza idiopática; adquirida por radiação; relatadas por hepatites; por agentes externos; devido a viroses (Epstein-Barr, Vírus da Imunodeficiência Humana); por doenças imunes; por Timoma e carcinoma do timo; relatada na gravidez (MALUF et al., 2002; RIVERA, 2005).

socioeconômico, pelo fato de maior exposição aos fatores de risco, como agentes infecciosos. (PAQUINI, FONSECA, 2002). A AM corresponde a 70% dos eventos de discrasias sanguíneas, provocadas pelo Cloranfenicol (MALUF et al., 2002; BRUTON, LAZO, PARKER, 2007).

Registros realizados em hospitais atestam grande incidência da doença na América Latina. No Brasil, o estado do Paraná apresentou uma taxa de 2,4 casos por 1 milhão habitantes por ano. (PAQUINI, FONSECA, 2002).

*Aplasia Medular Moderada* – medula óssea apresentando hipocelularidade, com aproximadamente 30% da celularidade. Presença de citopenia com hemoglobina abaixo de 10g/dl e

plaquetas inferiores a  $50.000/\text{mm}^3$  ou também apresentação de neutrófilos menores de  $1.500/\text{mm}^3$  (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

*Aplasia Medular Severa* – medula óssea com aspecto de hipocelularidade com cerca de 25% da

### 3.5 ETIOLOGIA E PATOGENIA

Os principais mecanismos que avaliam o decréscimo de células na medula óssea descritos são: lesões em células hematopoiéticas; deformidade estromal da medula preciso ao desenvolvimento das células hematopoiéticas; diminuição na liberação dos fatores de crescimento hematopoiéticos; supressão imune das células da medula e destruição progressiva dos telômeros nos cromossomos. O principal mecanismo que leva a uma AM, devido à exposição a medicamentos como o Cloranfenicol são as lesões provocadas nas células progenitoras (stem cells) (PASQUINI, 2000; SEGEL, LICHTMAN, 2008).

As Substâncias químicas que apresentam hidrossolubilidade limitada são geralmente transformados em intermediários eletrofílicos sobremaneir a reativos que são ligados a macromoléculas celulares. O excesso

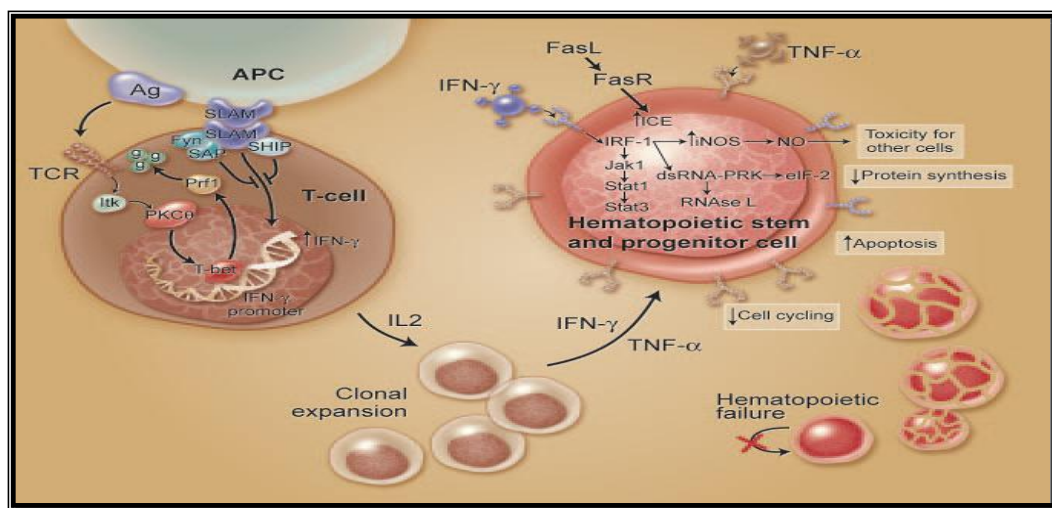
celularidade. Reticulócitos inferiores a  $20.000/\text{mm}^3$ , neutrófilos abaixo de  $500/\text{mm}^3$  e trombócitos menores que  $20.000/\text{mm}^3$  dados inferiores aos relatados são indicativos de Aplasia Medular muito grave (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

de formação desses intermediários tóxicos, ou a ausência da capacidade do organismo de detoxificá-los podeseer determinada geneticament e e manifestada somente mediante estimulação farmacológica (YOUNG, 2001).

Um grande número de pacientes com AA exibem uma porcentagem superior de linfócitos T citotóxicos ativados (como as células CD8+), que transportam receptores de interleucina-2 (IL-2), gerando assim linfocinas em excesso, como o Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e fator de necrose tumoral (TNF). O gene para IFN- $\gamma$ , expresso pelo linfócito T encontra-se hiperativo na medula de pacientes com AA (ver Fig. 2). Assim como o TNF, o IFN- $\gamma$  induz a apoptose nas células-alvo hematopoiéticas por meio da via do Fas, resultando em uma destruição celular ativa, sem gerar uma resposta

inflamatória significativa. Na apresentação de antígenos, via Complexo de Histocompatibilidade Principal (MHC), através das células apresentadoras de antígenos (APCs), é feito o reconhecimento do complexo Ag-MHC pelo TRC (receptor) que ativado fosforila proteínas através de sua porção intracitoplasmática, culminando na ativação de fatores de transcrição (PKC), estes irão induzir a ativação de genes no núcleo dos linfócitos, como o t-bet, responsável pela produção de citocinas (IFN- $\gamma$  e IL-2). Após a estimulação gênica, citocinas são liberadas, como a IL-2 que agindo de forma autócrina nos

receptores IL-2R induz a expansão clonal. A ação do IFN- $\gamma$  inicia a cascata de ativação que ativa fatores de transcrição JAK e STAT, que resulta no aumento da produção da enzima óxido nítrico sintetase (NOS) levando ao aumento da produção e liberação de óxido nítrico (NO) que diminuirá o ciclo celular, através do aumento da toxicidade, diminuição da síntese protéica e apoptose celular, com respectiva falha na hematopoiese (HORIKAWA et al., 1997; YOUNG, 2001; MARTINS, SCHMITZ, 2007; STERN et al., 2007; SEGEL; LICHTMAN, 2008).



**Figura 1:** Destruição imunológica da hematopoiese.

Fonte: Blood (2006).

O Cloranfenicol possui em sua fórmula estrutural um nitrobenzeno, sendo proveniente do ácido dicloroacético, que impossibilita a

síntese de proteínas das bactérias (bacteriostático). O efeito antibiótico do Cloranfenicol é resultante da ligação reversível do mesmo à subunidade



50S do ribossomo 70S, da bactéria, no lugar da peptiltransferase bloqueando a transpeptidação e a síntese protéica das mesmas. Nos mamíferos o Cloranfenicol inibe a síntese das proteínas, devido á semelhança entre os ribossomos mitocondriais e os ribossomos bacterianos, ambos 70S. Devido às mitocôndrias possuírem papel fundamental na respiração celular, quando se compromete a atividade mitocondrial há chances de falência da diferenciação celular. A etapa de transcrição e tradução de DNA - mitocondrial é um mecanismo importante para a hematopoiese e, o Cloranfenicol inibe esta síntese de proteínas mitocondriais acarretando

### 3.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas mais caracterizados são a palidez e a dispnea que pode originar a fadiga e fraqueza. Há também possibilidades de sangramentos como a epistaxe, hemorragias gengivais, fluxo menstrual intenso (metrorragia), equimoses, petéquias e hematomas. Infecções oportunistas, consequentes da neutropenia são todavia raramente relatadas, demonstrando a notável característica da AM em restringir dos sintomas ao sistema

em anomalias hematológicas (ANVISA, 2007; BRUTON, LAZO, PARKER, 2007; GUEDES, PACHECO, FERNANDO, 2008).

O Cloranfenicol pode acarretar em reticulocitopenia e modificação morfológica medular da cinética do ferro, comprometendo a incorporação do ferro ao grupamento heme. Além de ser responsável pela “síndrome do bebê cinzento” caracterizada por cianose progressiva pela intoxicação em recém-nascidos, que ocorre por imaturidade hepática para metabolizar o antibiótico (YOUNG, 2001; BRUTON, LAZO, PARKER, 2007; GUEDES; PACHECO; FERNANDO, 2008).

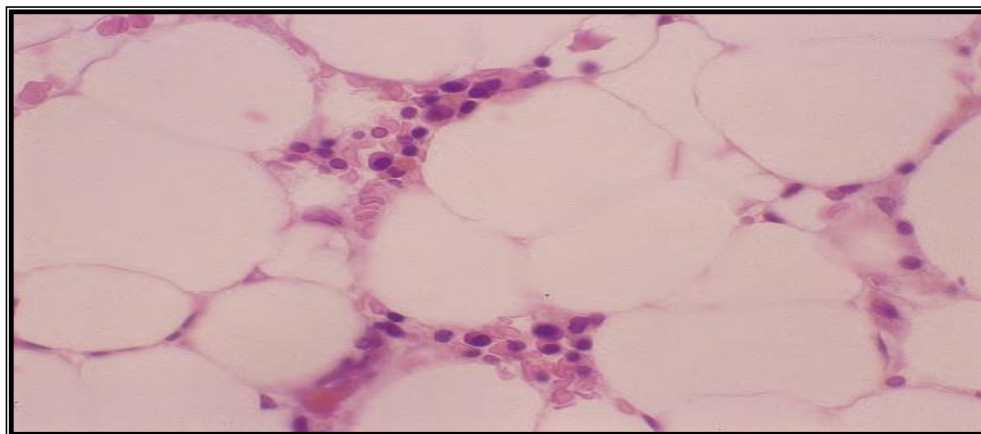
hematológico (YOUNG, 2001; CAZARIN, 2005; SEGEL, LICHTMAN, 2008). Entre os sintomas físicos, estão: palidez cutâneo mucosa, linfadenopatia, esplenomegalia, e raros relatos de manchas na pele com aspecto “café-com-leite” (YOUNG, 2001).

### 3.6 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico é realizado através de hemograma, pelo aspirado de sangue medular (mielograma) e a biópsia de medula óssea. Se o exame não constatar a suspeita clínica de aplasia medular grave o mesmo deverá ser refeito em variados locais da medula, por ser uma alteração de caráter multifocal e disforme (BAIN, CLARK, WILKINS, 2010).

No diagnóstico a AA é apresentado a associação

de pancitopenia e aumento da medula óssea gordurosa (tecido adiposo), com perda de tecido hematopoiético (medula óssea vermelha). Eritrócitos grandes (macrocitose), com ausência de plaquetas e granulócitos, além de alteração moderada no número de linfócitos são achados no esfregaço sanguíneo periférico típico da aplasia medular (YOUNG, 2001; HOFFBRAND, MOSS, PETTIT, 2011).



**Figura 2:** Medula Aplásica.

Fonte: Bone Marrow Pathology 4ª ed. BAIN, CLARK, WILKINS, 2010.

Vários exames possibilitam o diagnóstico da AM e estimam a atividade medular, destacando-se o Hemograma, com contagem de reticulócitos (que avaliam o funcionamento da medula óssea); o Mielograma, que realiza a identificação

de hipocelularidade e a modificação de medula óssea vermelha para amarela, pela substituição por tecido adiposo; a Biópsia de medula, indispensável na análise de fragmentos hipoplásicos; a Eletroforese de hemoglobina, alterada mediante níveis elevados, em fetos,

que demonstram particularidades da anemia aplásicas; e o Ferro sérico, com índices de saturação de ferritina e

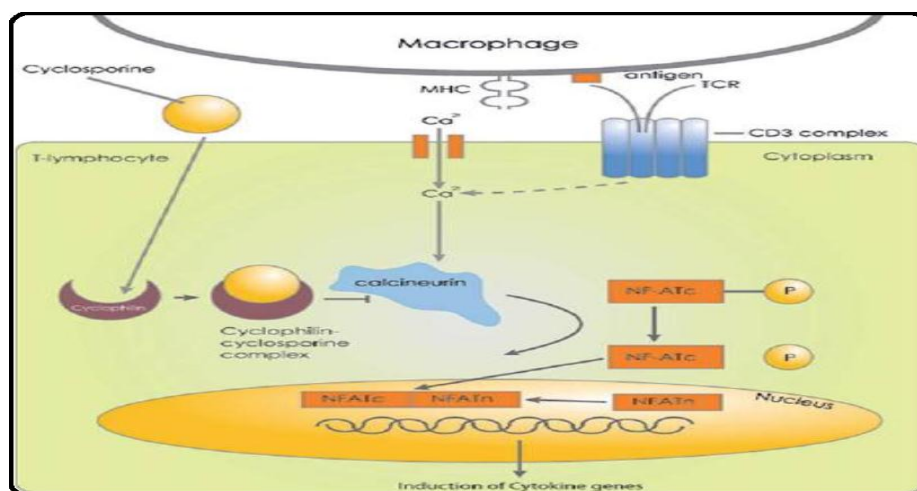
transferrina ampliados pela redução do clearance (PITA et al., 2008).

### 3.7 TRATAMENTO

Transfusões sanguíneas são indicadas na presença de sangramentos e contagem plaquetária extremamente baixas, com níveis inferiores a 10.000/mm<sup>3</sup>, baseada de acordo com os sintomas anêmicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

O tratamento apresentado pode variar desde a prescrição de transfusões, concentrado de plaquetas, antibióticos para prováveis infecções, nos casos mais moderados e agentes antifibrinolíticos em

pacientes com trombocitopenia. Já nos casos mais severos, indica-se uma terapia imunossupressora e até mesmo o transplante de medula óssea. A terapia imunossupressora consiste na administração de Corticóides, Ciclosporina, Globulina Antitimocítica (ATG) e Globulina Antilinfocitária (ALG) (PASQUINI, 2000; PITA et al., 2008; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; HOFFBRAND, MOSS, PETTIT, 2011).



**Figura 3:** Mecanismo de ação da Ciclosporina.

Fonte: <http://cc04-10.med.up.pt/Farmacologia/Imunomoduladores.pdf>.

Os corticóides aplicados ao tratamento são, a metilprednisolona e a prednisona por via oral. As Globulinas são preparadas em animais, como o cavalo, e devem ser administradas por infusão endovenosa após o início da aplicação de metilprednisolona, evitando-se assim os possíveis efeitos colaterais, como a doença do soro, sendo apropriado o controle por duas semanas da atividade renal e hepática. (PITA et al., 2008; HOFFBRAND, MOSS, PETTIT, 2011).

O macrófago via MHC apresenta o antígeno ao TRC do Linfócito, que inicia uma desfosforilação pela entrada de cálcio. A Ciclosporina então inicia seu mecanismo com a formação de um

complexo com a ciclofilina (proteína presente nas células-alvo), o complexo ciclofilina-ciclosporina liga-se à proteína calcineurina inibindo a desfosforilação estimulada pelo Cálcio, que se acloparia a calmodulina (enzima que desfosforila o NFAT) produzindo citocinas, como a IL-2 que iriam resultar na proliferação de linfócitos e aumento da resposta imune. Com a administração da Ciclosporina há o impedimento da proliferação de linfócitos que produziram citocinas, resultando assim na falha da hematopoiese (GARCIA, et al., 2004).

#### 4. DISCUSSÃO

A imensa diversidade genética, susceptibilidade individual e o metabolismo das bactérias intestinais, podem acarretar em uma diferente patogênese do Cloranfenicol na AA. Após sofrer metabolismo, o Cloranfenicol (CAP) da origem a diversos composto que podem apresentar um potencial de toxicidade mais elevado para as células do que o próprio composto original. Dentre

esses metabólitos há um destaque em diversas pesquisas (EYER, LIERHEIMER, SCHNELLER, 1984; FRAYSSINET et al., 1994) para a citotoxicidade exibida pelos compostos Nitrosocloranfenicol (NO-CAP) e o Dehidrocloranfenicol (DH-CAP), ambos estimados entre os pesquisadores por serem os derivados responsáveis por acarretar na AA devido à grande toxicidade

demonstrada para as células. Outros derivados deste medicamento também podem ser destacados, como: o Cloranfenicol glicuronídeo (CAP-G); Cloranfenicol-base (NAPD); o derivado alcoólico, hidroxí-amphenicol (HPA); amino-dehidrocloranfenicol (PNLD), entre outros que não demonstraram grandes riscos de toxicidade aparente (GROSS et al., 1982; JIMENEZ et al., 1987).

Estudos têm exibido o DH-CAP, como um metabólico do CAP formado a partir da transformação pelas bactérias intestinais, como as enterobactérias presentes no intestino grosso. Há relatos da possível nitroredução deste metabólito na medula óssea, onde irá provocar lise nas cadeias simples de DNA, com uma elevação no número de aberrações cromossômicas. O DH-CAP pode ser até 20 vezes mais tóxico que o CAP, apresentando boa estabilidade e assim podendo atingir facilmente a medula óssea (ISILDAR et al., 1988; FRAYSSINET et al., 1994).

O derivado NO-CAP também pode ser produzido através das bactérias intestinais, mas seu principal local de produção é no fígado. Este metabólito pode gerar interferência na

produção de fatores de crescimento hematopoiéticos, podendo levar a uma diminuição do número de células na medula, sendo ressaltado ainda que o mesmo possa estar relacionado com a nitroredução que leva a produção de NO, que ocasiona a morte das células. O NO-CAP tem o potencial citotóxico de danificar o DNA in vitro, mas não é estável como o DH-CAP, sendo degradado in vivo antes mesmo de chegar à medula. Estima-se que alguns indivíduos apresentem maior potencial de nitroredução desses metabólitos, predispondo-se então a lesões nas *Stem cell* levando a ocorrência rara da AA (POHL, NELSON, KRISHNA, 1978; EYER, LIERHEIMER, SCHNELLER, 1984;).

A supressão da atividade da ferroquelatase – enzima envolvida na incorporação do ferro a protoporfirina para compor o grupamento heme – tem sido sugerida como uma base vulnerável dos precursores eritróides para o Cloranfenicol. Foi demonstrado em um estudo com ratos, que a inibição da síntese de proteínas mitocondriais pelo Cloranfenicol, afeta os citocromos membranosos com posterior supressão da respiração mitocondrial (MCCURDY, GIESCHEN, 1963; RATZAN, MOORE).

Segundo Stern (2007), Horikawa (1997) e seus respectivos colaboradores, a falência da medula óssea pode ainda ser desencadeada por ataque do sistema imunológico, a explicação do porque as células T são ativadas na AA ainda é desconhecida, mas sugere-se que esses pacientes reconheçam algum antígeno que acaba por desencadear esta resposta imune, sendo assim a melhor forma de tratamento para esses pacientes a imunossupressão. A agressão ocasionada à medula pela ação das células T e citocinas como o (IFN-  $\gamma$ ) e (TNF) leva a redução do número de células hematopoiéticas tanto in vitro como in vivo e a indução de apoptose em células-alvo CD34, pela via FAS, resultando em morte celular.

Alguns antígenos relacionados a anticorpos do plasma foram

destacados em pacientes com AA. Kinectin, por exemplo, é uma proteína amplamente expressa, ligada a anticorpos de cerca de 40% dos pacientes com AA. A possível relevância destes antígenos ligados a anticorpos para a fisiologia da AA é incerta, mas o Kinectin estimulou o desenvolvimento de células T in vitro e inibiu de certa forma a formação de colônias de células hematopoiéticas, sendo que as células T anti-kinectin não foram encontradas. A perforina, uma proteína humana presente em células T e NK, codificada pelo gene PRF-1 e liberada pelos linfócitos T, foi encontrada em grande quantidade nos pacientes com AA. Ela é responsável pela liberação de enzimas tóxicas que destroem células infectadas por vírus ou células tumorais (YOUNG, CALADO, SCHEINBERG, 2006).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mediante aos diversos casos de AA ocasionados pelo uso do Cloranfenicol descritos na literatura, sua comprovação em diversos trabalhos que estudaram as reações desse medicamento e seus possíveis metabólitos, com consequente toxicidade celular e pela orientação da

bula do medicamento sobre os possíveis riscos de desenvolvimento de discrasias sanguíneas, é evidente sua relação com a AA e coerente sua utilização, avaliando-se sempre o risco ao paciente. Porém observa-se uma ausência de estudos atuais sobre este tema com novas técnicas, que

permitem um aprofundamento maior no tema, como a biologia molecular, tendo como base a identificação de susceptibilidade genética do indivíduo, a HPLC, que permite a quantificação e qualificação dos metabólitos desse medicamento, assim como

mapeamentos genéticos para diagnóstico de AA de incidência familiar entre outras, que são necessárias para desvendar a associação do Cloranfenicol com esta moléstia.

## REFERÊNCIAS

BAIN, B. J., CLARK, D. M., WILKINS, B. S. **Medula Aplásica**. IN: \_\_\_\_\_. Bone Marrow Pathology. Hong Kong: 4° Ed. Wiley – Blackwell. 2010. p. 17 – 25.

BAIN, B. J., CLARK, D. M., WILKINS, B. S. **Miscellaneous disorders: Aplastic anaemia**. IN: \_\_\_\_\_. Bone Marrow Pathology. Hong Kong: 4° Ed. Wiley – Blackwell. 2010. p. 515 – 520.

BUTLLETI, G. **Anemia Aplástica por Fármacos: Cloranfenicol Ocular e Nifedipino**. *Medisan*. Instituto Catalá de Farmacologia. Barcelona, v. 5, n. 78, 2001.

BRASIL, ANVISA. **Antimicrobianos – bases teóricas e uso clínico**. Brasília, 2007. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede\\_rm/cursos/rm\\_controle/opas\\_web/modulo1/cloranfenicol6.htm..](http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/cloranfenicol6.htm..)

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Anemia Aplástica Adquirida**. Brasília, 2010. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt\\_anemia\\_aplastica.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_anemia_aplastica.pdf).

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas**. Brasília, 2010. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolosclnicosdiretrizesterapeuticasv2.pdf.>>

BRUTON, L. L., LAZO, J. S., PARKER, K. L. **Cloranfenicol**. IN: \_\_\_\_\_. Gilman & Alfred Goodman. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11 ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2007. p. 1060 – 1063.

CAZARIN, G. **Doenças Hematológicas e ambiente: estudo do registro de condições de risco em serviço especializado**. 2005. 1- 158 f. Tese – (Mestrado em Saúde Pública). Fundação Oswaldo Cruz. Recife, 2005.

EYER, P., LIERHEIMER, E., SCHNELLER, M. **Reactions of Nitrochloramphenicol in blood**. *Biochemical Pharmacology*, München: v. 33, n. 14, p. 2299-2308, 1984.

FRAYSSINET, C. F., et al. **Cytotoxicity and DNA damaging potency of Chloramphenicol and six metabolites: a new evaluation in human lymphocytes and Raji cells.** *Mutation Research*, Meudon: v. 320, p. 207 – 215, 1994.

GARCIA, S. C., et al. **Ciclosporina e tacrolimus: uma revisão.** *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. Santa Maria, v. 40, n. 6, p. 393 – 401, 2004.

GEWIRTZ, A. M., HOFFMAN, R. **Current considerations of the etiology of aplastic anemia.** *Crit Rev Oncol Hematol*. Amsterdam, v. 4, p. 1- 30, 1985.

GUEDES, M. E. S., PACHECO, M. J. A., FERNANDO, S. I. A. **Cloranfenicol, Toxicologia Mecânica.** 2008. Disponível em: <[http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0708/g7\\_cloranfenicol /index.html](http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0708/g7_cloranfenicol/index.html).>

GROSS, B. J. et al. **Bone Marrow Toxicity in Vitro of Chloramphenicol and its Metabolites.** *Toxicology and Applied Pharmacology*, Maryland, n. 64, p. 557-565, 1982.

HOFFBRAND, A. V., MOSS, P. A. H., PETTIT, J. E. **Anemia Aplástica e insuficiência da medula óssea.** IN: \_\_\_\_\_. *Fundamentos em Hematologia*. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2011. p. 250 – 273.

HORIKAWA, K., et al. **Apoptosis Resistance of Blood Cells From Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, Aplastic Anemia, and Myelodysplastic Syndrome.** *Blood*. Kumamoto, v. 90, n. 7. p. 2716-2722, 1997.

ISILDAR, M., et al. **Aerobic Nitroreduction of Dehydrochloramphenicol by Bone Marrow.** *Toxicology and Applied Pharmacology*, Miami: v. 94, p. 305 – 310, 1988.

JIMENEZ J.J., et al. **Chloramphenicol-Induced Bone Marrow Injury: Possible Role of Bacterial Metabolites of Chloramphenicol.** *Blood*, Miami: v.70, n.4, p.180 - 185, 1987.

LÓPEZ, V. C. **Patología: Efeitos Tóxicos do Cloranfenicol na Medula Óssea.** *Revista de Medicina de Honduras*. Honduras, v. 34, n. 4, 1966.

MCCURDY, P. R., GIESCHEN, M. M. **Plasma Concentration of Chloramphenicol and Bone Marrow Suppression.** *Blood*, Washington: v. 21, n. 3, p. 363-371, 1963.

MALUF, E. M. C. P. et al. **Aplastic Anemia in Brazil: Incidence and Risk Factors.** *American Journal of Hematology*. Curitiba, v. 71. p. 268–274, 2002.

MARTINS, A. A., SCHMITZ, W. O. **Indução de Anemia Aplástica por Cloranfenicol em Ratos Wistar Machos.** *Interbio*. Dourados, v.1, n. 2, 2007.

PAQUINI, R., FONSESA, T. C. C. **Anemia Aplástica Severa: Análise dos Pacientes Pediátricos Atendidos Pelo Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas de Curitiba no Período de 1979 – 1993.** *Revista de Associação Médica Brasileira*. São Paulo, v. 48, n. 3, 2002.



PASQUINI, R. **Transplante de Medula Óssea em Anemia Aplástica.** 2000. Disponível em: [http://www.fmrp.usp.br/revista/2000/vol33n3/transp\\_%20medula\\_ossea\\_anemia\\_aplastica.pdf](http://www.fmrp.usp.br/revista/2000/vol33n3/transp_%20medula_ossea_anemia_aplastica.pdf).

PITA, M. T., et. al. **Anemia Aplástica Grave: Tratamento.** Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. Disponível em: <<http://www.projetodiretrizes.org.br/projetodiretrizes/014.pdf>> Arquivo consultado em: 09 fev. 2013.

POHL, L. R., NELSON, S. D., KRISHNA, G. **Investigation of the Mechanism of the Metabolic Activation of Chloramphenicol by rat liver Microsomes.** *Biochemical Pharmacology*, Bethesda: v. 27, p. 491-496, 1978.

RATZAN, R. J., MOORE, M. A. S., YUNIS, A. A. **Effect of Chloramphenicol and Thiamphenicol on the In Vitro Colony-forming Cell.** *Blood*, Australia: v. 43, n. 3, p. 363-369, 1974.

RIVERA. **Transplante de células progenitoras hematopoiéticas em anemia aplástica.** *Revista de Investigación Clínica.* México, v. 56, n. 2, 2005.

REYES, J. M., et al. El cloranfenicol: 40 años después. *Infectologia.* Madri, v. 7, n. 4, p. 151-162, 1987.

SEGEL, LICHTMAN. **A anemia aplástica: adquiridos e herdada.** 2008. Disponível em: <[http://www.mhprofessional.com/downloads/products/0071621\\_512/kaus\\_034-%280463-0484%29.fm.pdf](http://www.mhprofessional.com/downloads/products/0071621_512/kaus_034-%280463-0484%29.fm.pdf)>

STERN, M., et al. **Autoimmunity and malignancy in hematology—More than an association.** *Critical. Reviews in Oncology/Hematology*, Switzerland, vol. 63. p. 100–110. 2007.

STEFFENS, H., et al. **Cloranfenicol induz teratogenicamente o aparecimento de fissura palatina em ratos Wistar.** *Revista Sul- Brasileira de Odontologia.* Araraquara–SP, p 154 -158, 2009.

TELES, R. A. S., et al. **Anemia Aplástica e Gravidez: Relato de Caso.** *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.* Rio de Janeiro: v. 24 n. 5, 2002.

TORDECILLA, et al. **Anemia Aplástica, experiência com sete casos.** *Revista Chilena de Pediatría.* Santiago: v.74, nº 2. p. 179-185. 2003.

THOMAS, E. D., STORB, R. **Acquired Severe Aplastic Anemia: Progress and Perplexity.** *Blood*, Washington: v. 64, n. 2 p. 325-328, 1984.

WILLIAMS, D. M. Pancitopenia, **Anemia Aplástica e Aplasia Pura da Série Vermelha.** In: RICHARD LEE et al. *Wintrobe Hematologia Clínica.* São Paulo: Manole, 1998. p. 996–1024.

YOUNG, N. S. **Doenças Hematológicas. Anemia Aplástica e Síndromes Correlatas de Insuficiência Medular.** In: BENNET. *Tratado de Medicina Interna*. 21 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 941-947.

YOUNG, N. S., CALADO, R. T., SCHEINBERG, P. **Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia.** *Blood*, Bethesda: v. 108, n. 8, p. 2509-2519, 2006.

YOUNG, N. S., CALADO, R. T., SCHEINBERG, P. **Destrução Imunológica da Hematopoiese.** *Blood*, Bethesda: v. 108, n. 8, p. 2509-2519, 2006.

Recebido em: 02/01/2016

Aprovado em: 26/04/ 2016