

Artigo

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS INDUZIDAS POR ANTI-
HIPERTENSIVOS

CHANGES HEMATOLOGIC INDUCED ANTI-HYPERTENSIVE DRUG

Uildemara Laiane de Oliveira Peronico¹
Silvana Aires Monteiro²
Hanna Rafaela Pinto Marinho³
Angélica da Silva Torres⁴
Maria Margareth Câmara de Almeida⁵

RESUMO: A hipertensão arterial é de alta prevalência em todo mundo, sendo que só no Brasil atinge aproximadamente 30 milhões de pessoas, logo, é rotulada como um importante problema de saúde pública. O laboratório clínico visa a determinação de resultados exatos e precisos, oferecendo, assim, laudos fidedignos aos médicos. Entretanto, tais drogas como: Beta bloqueadores, diuréticos tiazídicos, e os IECA de abordagem nessa pesquisa causam alterações. No presente estudo, teve-se como objetivo geral revisar as alterações hematológicas, devido ao uso de anti hipertensivos. Trata-se de um estudo do tipo experimental qualitativo e quantitativo, realizado com 60 hipertensos entre 23 e 87 anos da cidade de Patos na Paraíba. A coleta de dados foi obtida através de um questionário acerca do tema proposto, além da realização do hemograma para avaliar os parâmetros hematológicos e confecção do esfregaço sanguíneo para investigar possíveis alterações morfológicas dos eritrócitos. Os resultados do perfil hematológico foram: Trombocitopenia 3%, Leucocitose 4%, Eritropenia 5%, diminuição no hematócrito 5% e 80% se mantiveram normais. Houve uma alta prevalência na observação do esfregaço sanguíneo de alteração na morfologia dos eritrócitos como

¹ Graduanda do Curso Bacharelado em Biomedicina das Faculdades Integradas de Patos – FIP. E-mail: laianeperonico.uo@gmail.com

² Graduanda do Curso Bacharelado em Biomedicina das Faculdades Integradas de Patos – FIP.

³ Graduanda do Curso Bacharelado em Biomedicina das Faculdades Integradas de Patos – FIP.

⁴ Graduanda do Curso Bacharelado em Biomedicina das Faculdades Integradas de Patos – FIP.

⁵ Professora Mestre das Faculdades Integradas de Patos – FIP.



Artigo

rouleaux, eliptócitos, anisocitose e estomatócitos. Esses dados não estão em concordância com nenhum trabalho pesquisado. Logo o uso prolongado de anti-hipertensivos causa alterações no perfil hematológico. Havendo também, que há uma necessidade de amplas pesquisas, principalmente a longo prazo, de como ocorrem essas alterações e quais os mecanismos de fato exercidos por esses medicamentos para causar tais interferências.

Palavras-chave: Anti hipertensivo. Alterações hematológicas. Hipertensão.

ABSTRACT: Hypertension is a high prevalence worldwide, and in Brazil alone it affects approximately 30 million people and is therefore labeled an important public health problem. The clinical laboratory aims to determine exact and accurate results, thus giving reliable medical reports. However, such drugs as: Beta blockers, thiazide diuretics, and ACE inhibitors in this research cause changes. In the present study, the general objective was to review the hematological alterations, due to the use of antihypertensive drugs. This is a qualitative and quantitative experimental study conducted with 60 hypertensive individuals aged between 23 and 87 years old from the city of Patos, Paraíba. The data collection was obtained through a questionnaire about the proposed theme, besides the accomplishment of the hemogram to evaluate the hematological parameters and making the blood smear to investigate possible morphological changes of the erythrocytes. The results of the hematological profile were: 3% thrombocytopenia, 4% leukocytosis, 5% erythropenia, 5% hematocrit decrease and 80% if they remained normal. There was a high prevalence in the observation of blood smears of alterations in erythrocyte morphology such as rouleaux, elliptic, anisocytes and stomatocytes. This data is not in agreement with any work searched. Therefore, prolonged use of antihypertensives causes changes in the hematological profile. There is also a need for extensive research, especially in the long term, on how these changes occur and on the mechanisms actually employed by these drugs to cause such interference.

Keywords: Antihypertensive. Hematologic changes. Hypertension.



Artigo

INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) de conduta clínica multifatorial que acomete cerca de 32,5% dos brasileiros (RADOVANOVIC et al., 2014) é caracterizada por altos e sustentados níveis de pressão arterial (PA), resultantes da rigidez da parede dos vasos, com redução da sua capacidade promovida pela perda da elasticidade que elevam a pressão arterial sistólica (LARGO; MARTINELLI; ZIMMERMANN, 2011)

A administração de fármacos e/ou drogas terapêuticas que eventualmente estejam em uso (FERREIRA et al., 2007). Os medicamentos em análises clínicas assumem importante papel na rotina laboratorial por interferirem nos ensaios e modificarem o diagnóstico clínico-laboratorial (MARTINELLO e SILVA, 2003).

Diversas classes de anti-hipertensivos já demonstraram reduzir o risco cardiovascular e, na maioria dos casos, torna-se necessário associar fármacos com mecanismos de ação diferentes. Além da evidência de benefício clínico, a escolha do anti-hipertensivo deve considerar fatores, como comorbidades do paciente, perfil de efeitos adversos, interação medicamentosa, posologia e até mesmo o preço do medicamento no mercado (BORELLI et al., 2008; PERROTI et al., 2007; LONGO; MARTELLI; ZIMMERMANN, 2011).

Estudos efetuados nessa área de investigação dedicaram especial atenção às reações hematológicas, eventos adversos de extrema relevância, mesmo quando pouco comuns, dado o potencial de ameaça a saúde das alterações hematológicas induzidas por fármacos, como a agranulocitose, aplasia de medula óssea, trombocitopenias, entre outras (JUNQUEIRA,2012).



Artigo

As reações adversas decorrentes de alterações hematológicas que podem aparecer com o uso de fármacos como a metildopa são depressão na medula óssea, anemia hemolítica, leucopenia, granulocitopenia e trombocitopenia (FERREIRA et al., 2013).

A hidroclorotiazida é um diurético da classe dos tiazídicos, no sangue, que diminui a dosagem de granulócitos e neutrófilos, aumentando os níveis da hemoglobina glicada. (FERREIRA et al., 2009).

O captopril, fármaco pertencente à classe de agente inibidor da enzima conversora de angiotensina IECA, Pode acarretar no sangue diminuição dos eritrócitos, hematócrito, hemoglobina, leucócitos, neutrófilos e plaquetas (YOUNG, 1995).

Propranolol um beta bloqueador, acarreta elevação dos níveis de ureia no sangue, e outros testes laboratoriais podem sofrer alterações como: curva glicêmica; plaquetas, granulócitos; adenosina trifosfato e 2,3-difosfoglicerato nos eritrócitos; enzima conversora de angiotensina (ECA) e lecitina colesterol aciltransferase (FERREIRA et al., 2009).

Por fim, neste contexto e em conformidade com o objetivo proposto, deve-se admitir que este estudo apresenta suas limitações no que se refere às fontes pesquisadas e, certamente, não pretende de forma alguma, esgotar o tema. Todavia, pretende conscientizar a população hipertensa sobre as alterações hematológicas decorrentes do uso crônico de anti-hipertensivos e sua importância clínica laboratorial.



Artigo

METODOLOGIA

O presente estudo experimental foi do tipo qualitativo e quantitativo, realizado no BIOLAB, laboratório escola de análises clínicas das FIP, localizado na cidade de Patos-PB. A população foi composta por 60 hipertensos, sendo 33 hipertensos do sexo feminino e 27 hipertensos do sexo masculino com idades entre 23 a 87 anos.

Foram incluídos na pesquisa 60 pessoas portadoras de hipertensão arterial, onde os mesmos aceitaram ser voluntários e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (APÊNDICE A). Como critérios de inclusão, voluntários que fazem uso de anti hipertensivos e como critérios de exclusão, voluntários com patologias hematológicas previamente antes do uso do anti hipertensivo.

Esta pesquisa visou proporcionar a população um melhor esclarecimento e conscientização sobre os riscos e alterações que os anti hipertensivos administrados a longo prazo podem causar no perfil hematológico, induzindo assim um diagnóstico não fidedigno, podendo ocasionar resultados falso positivos ou negativos afetando, assim, a conduta médica. O mesmo ofereceu o risco de algum tipo de trauma no momento da punção e conseqüentemente gerar hematoma, dor e constrangimento do voluntário com os resultados da pesquisa.

A pesquisa foi realizada após a aprovação do comitê de ética, sendo utilizado como instrumento para auxiliar na coleta de dados um questionário contendo 06 perguntas individuais acerca da pesquisa. A coleta de dados foi realizada através do hemograma e esfregaço sanguíneo, coletado através da punção venosa periférica dos voluntários. Foram coletados 5 ml de sangue com o auxílio de uma seringa descartável, em seguida as amostras foram transferidas para um tubo de ensaio contendo anticoagulante EDTA



Artigo

(Ácido Etileno Diaminotetracético), previamente identificados e logo depois analisados. A análise foi realizada através de um aparelho semi-automatizado Hematoclin 3.0, onde foram analisados os seguintes parâmetros: contagem global dos eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, VCM (Volume Corpuscular Médio), HCM (Hemoglobina Corpuscular Média), CHCM (Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média), leucograma e plaquetograma. Foram confeccionados esfregaços sanguíneos de cada paciente sem anticoagulante, para evitar as alterações na morfologia dos eritrócitos e coradas com corante panótico. As lâminas foram examinadas através de um microscópio nas objetivas de 40x e 100x e sendo feita a contagem diferencial e observadas as alterações nos eritrócitos. Por fim todos os dados foram analisados, tabulados e grafitados utilizando o Software Microsoft Excel 2013.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

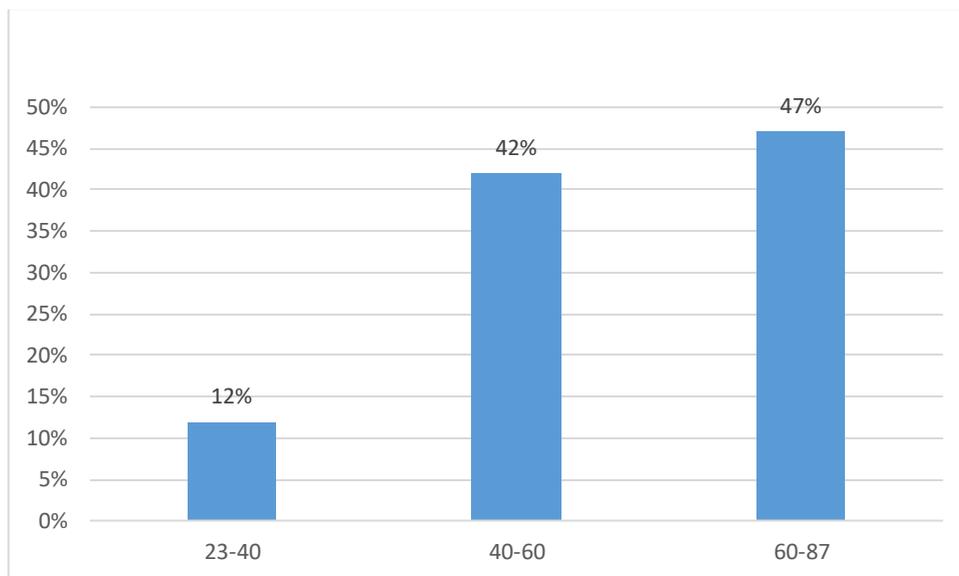
A população foi composta por 60 hipertensos, sendo 33 do sexo feminino, e 27 do sexo masculino totalizando 100% da amostragem total com idades entre 23 e 87 anos.

A hipertensão arterial é uma das patologias de maior prevalência na população adulta e principalmente nos idosos (BARROSO, et al.,2008), corroborando assim com dados do trabalho em questão, onde os hipertensos com idades entre 60 a 87 anos tiveram um percentual de 47% como mostra na **Figura 1**.



Artigo

Figura 1 – Prevalência dos entrevistados de acordo com idade.



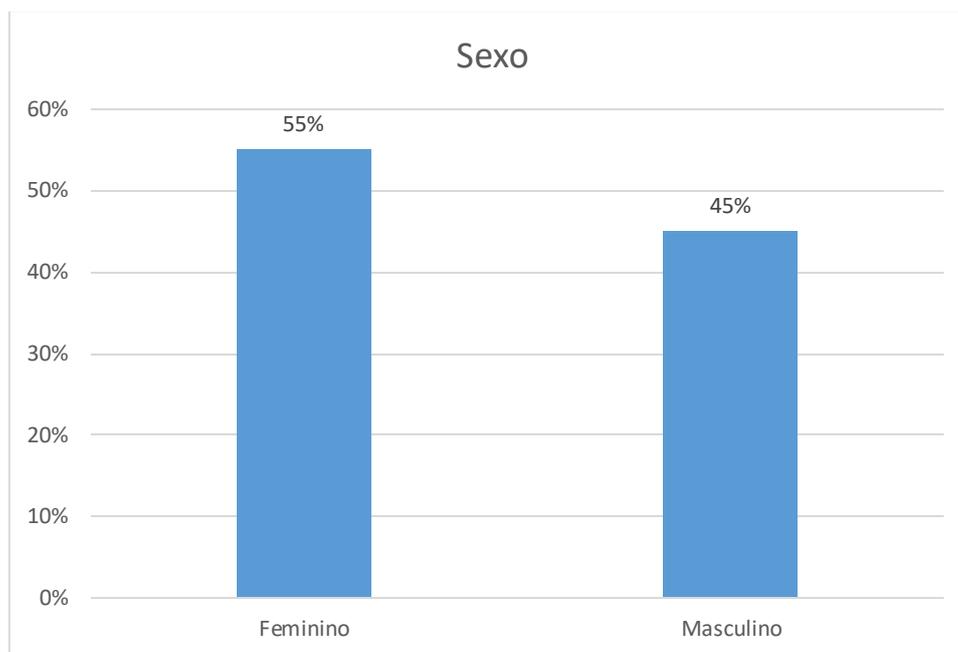
Fonte: Dados do próprio autor

De acordo com (Schmidt e colaboradores (2006), a prevalência de hipertensão arterial, se deu através da utilização de estimativas populacionais brasileiras e a dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF). Estimou-se que existam no Brasil o total de 25.690.145 de casos diagnosticados de hipertensão, onde 10.528.959 eram homens e 15.161.186 eram mulheres. Inicialmente, é importante salientar que a proporção de mulheres (55%) identificada neste estudo é bem superior à de homens (45%), como mostrado na **Figura 2**, corroborando com, outros estudos que trabalham com hipertensos o que revelam uma maior frequência do sexo feminino em relação ao masculino (BORGES; CAETANO, 2005).



Artigo

Figura 2- Prevalência dos entrevistados de acordo com sexo.



Fonte: Dados do próprio autor.

A escolha apropriada do medicamento anti-hipertensivo é fundamental para a diminuição da pressão arterial e a prevenção de eventos cardiovasculares, sendo necessária a análise do padrão de prescrição dos medicamentos anti-hipertensivos e a verificação dos níveis de controle da pressão arterial para a avaliação da efetividade das condutas adotadas (NETO; FRANCO, 2009).

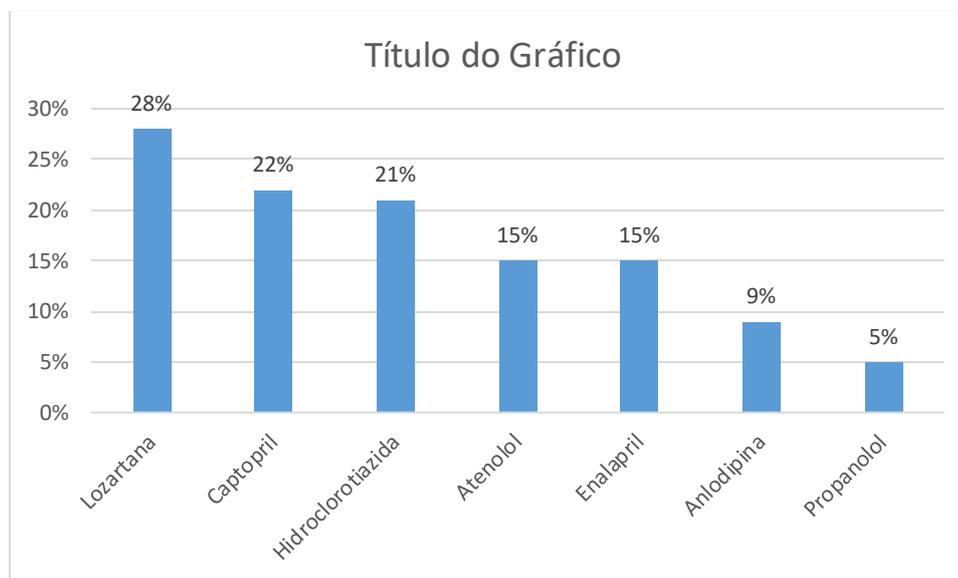
A interferência de fármacos em análises clínicas assume importante papel na rotina laboratorial por interferir nos ensaios e modificar o diagnóstico clínico-laboratorial (MARTINELLO e SILVA, 2003).



Artigo

Muitos fármacos exercem efeitos *in vivo*, *in vitro* ou ambos simultaneamente sobre os testes laboratoriais. Quando um medicamento induz mudança de um parâmetro biológico através de um mecanismo fisiológico ou farmacológico, tem-se a interferência *in vivo* ou reação adversa do organismo ao medicamento. Por outro lado, por interferência puramente analítica do fármaco ou de seu catabólito, pode-se, em alguma etapa analítica, interagir com as substâncias constituintes dos reagentes químicos utilizados, causando um falso resultado da análise. Essa reação indesejada é conhecida como interferência *in vitro* ou analítica (MOTTA, 2003). A **Figura 3**, mostra os anti-hipertensivos utilizados na pesquisa.

Figura 3 – Representação da porcentagem dos anti hipertensivos utilizados na pesquisa.



Fonte: Dados do próprio autor



Artigo

A alta incidência do uso destes fármacos justifica que dentre os dez medicamentos utilizados pelos pacientes entrevistados no laboratório de análises clínicas-BIOLAB, da cidade de Patos-PB, três foram selecionados para discussão do presente artigo que pertencem a esta classe terapêutica. Assim, o captopril e losartana foram os anti-hipertensivos escolhidos e a hidroclorotiazida, o diurético de escolha.

Os anti-hipertensivos mais utilizados foram o Captopril, e o Hidroclorotiazida, confirmando estudos de Linarelli et al., (2009) e de Veronez e Simões (2008).

Estudo realizado por Obreli Neto e colaboradores (2009) apontou a associação entre os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e diuréticos tiazídicos como a combinação mais prescrita. Marchioli et al. (2010) também constatou que a classe dos tiazídicos e dos IECA, foram as mais prescritas em quatro Unidades de Saúde da Família. No momento da entrevista uma das questões contidas era a respeito da ingestão de álcool, onde 11 voluntários relataram que consumiam álcool socialmente e 49 voluntários relataram que não faziam consumo.

De acordo com Lauer e colaboradores (2006), o álcool pode acarretar várias alterações em tecidos, sobretudo no tecido hematopoiético e hepático.

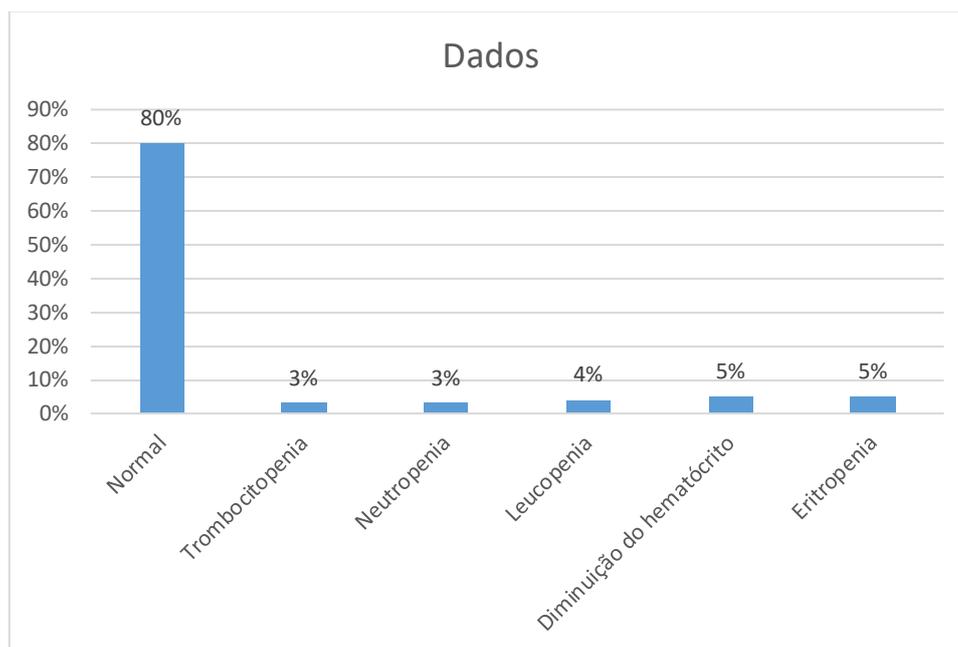
O uso excessivo de álcool causa várias alterações a nível da medula óssea, que afeta as três linhagens celulares (eritróide, granulocítica e megacariocítica), isoladamente ou simultaneamente, induzindo anemia, leucopenia, trombocitopenia e aumento do volume corpuscular médio (VCM), que a nível periférico são as mais evidenciadas (COSTA; RIBEIRO; COSTA, 2007). Examinando os laudos dos voluntários que fazem uso de álcool, foi constatado que não houve alterações hematológicas em relevância que se possa evidenciar dados nessa pesquisa.



Artigo

Estudos realizados nessa área de investigação dedicaram uma atenção especial às reações adversas hematológicas, eventos adversos de extrema relevância, mesmo pouco comuns, dado o potencial de ameaça a saúde das alterações hematológicas induzidas por fármacos, como a agranulocitose, aplasia de medula óssea, trombocitopenias, entre outras (JUNQUEIRA, 2012). A Figura 4 mostra dados dessa pesquisa referente a alterações hematológicas induzidas por fármacos da classe anti hipertensiva.

Figura 4 – Alterações hematológicas



Fonte: Dados do próprio autor

Em relação a série trombocitopênica, apenas 3% dos voluntários apresentaram trombocitopenia. Sobre a contagem global de leucócitos, apenas 4% apresentaram



Artigo

leucopenia. Apenas 5% dos voluntários tiveram diminuição no hematócrito e eritrócitos. E 3% dos voluntários tiveram neutropenia, corroborando com Young (1995), relata que as alterações no sangue decorrentes do uso de captopril pode acarretar diminuição dos eritrócitos, hematócrito, hemoglobina, leucócitos, neutrófilos e trombócitos.

O Propranolol no sangue pode causar alterações em trombócitos, granulócitos, eritrócitos e em outros testes (FERREIRA et al., 2009).

O Enalapril, no sangue, pode causar diminuição da hemoglobina (YOUNG, 1995; ANVISA, 2004/2005) hematócrito, neutropenia, trombocitopenia, depressão da medula óssea e agranulocitose (ANVISA, 2004/2005).

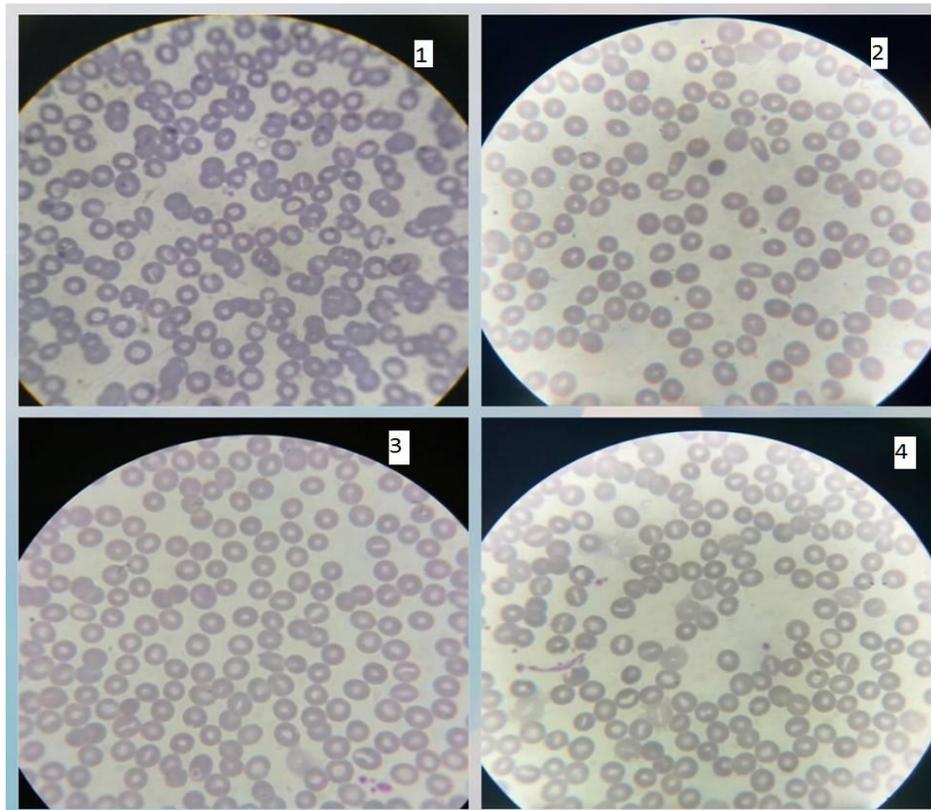
Os diuréticos tiazídicos podem causar trombocitopenia, geralmente moderada que se restabelece drasticamente após a interrupção do fármaco e que retorna com a administração do mesmo. O mecanismo pode ser a inibição da trombopoese em alguns casos, mas na maioria dos pacientes existe trombocitopenia induzida por drogas (TID) mediada por anticorpo. Esta corre rapidamente no indivíduo vulnerável, que se recupera prontamente após a interrupção da droga. A trombocitopenia é freqüentemente intensa inferiormente a 30.000/ μ L e podem ocorrer outras manifestações como leucopenia, anemia hemolítica autoimune e síndrome similar ao lúpus (LOURENÇO, 2004).

A minoria destes pacientes apresenta trombocitopenia, esferocitose e hemólise que podem ser intensas (PÉREZ et al., 2009). A Figura 5 mostra as alterações no eritrócitos encontrados na pesquisa.



Artigo

Figura 5 – Alterações na morfologia dos eritrócitos



1. Rouleaux 2. Eliptócitos 3. Anisocitose 4. Estomatócitos

Fonte: Dados do próprio autor

Foi observado uma alta prevalência de rouleaux, eliptócitos, anisocitose e estomatócitos nos esfregaços sanguíneos dos voluntários que fazem uso de anti hipertensivos. Esses dados não estão em concordância com nenhum trabalho pesquisado.



Artigo

CONCLUSÕES

Após a apresentação dos dados dessa pesquisa e dos conhecimentos sobre as alterações que os fármacos da classe anti hipertensiva podem causar no perfil hematológico, pauta-se na pesquisa alterações hematológicas advindas do uso crônico dos mesmos, visto que apesar de trabalhos já realizados na área, os resultados são, ainda, inconclusivos ou um pouco superficiais. A presente pesquisa buscou identificar alterações afim de elucidar esse problema, com o intuito de promover o avanço científico. Os anti-hipertensivos, por serem uma classe terapêutica muito utilizada, provocam inúmeras interferências laboratoriais, podendo ocasionar resultados falso positivos ou negativos afetando, assim, a conduta médica, tornando-se relevante o conhecimento dessas alterações no âmbito laboratorial. Conclui-se, também, que há uma necessidade de amplas pesquisas, principalmente a longo prazo, de como ocorrem essas alterações e quais os mecanismos de fato exercidos por esses medicamentos para causar tais interferências.

REFERÊNCIAS

BARROSO, W.K.S; JARDIM, P.C.B.V; VITORINO, P.V; BITTENCOURT, A; MIQUETICHUC, F. Influência da atividade física programada na pressão arterial de idosos hipertensos sob tratamento não-farmacológico. **Rev Associação Médica Brasileira**. v. 54(4), p. 328-33, 2008.

BORGES, P.C.S.; CAETANO, J.C. Abandono do tratamento da hipertensão arterial sistêmica dos pacientes cadastrados no Hiperdia/MS em uma unidade de saúde do município de Florianópolis-SC. **Arq. catarinenses medicina**, Florianópolis, v.34, n.3, p.45-50, jul./set. 2005.



Artigo

CONGRESSO INTERNACIONAL DE ENVELHECIMENTO HUMANO, 4, 2015, Possíveis interações medicamentosas envolvendo o uso de agentes hipoglicemiantes e anti-hipertensivo em usuários do programa hiperdia. Anais CIEH(2015) ISSN 2318-0854. n.1, vol.2, Campina Grande-PB, 2015.

COSTA, A. C.; RIBEIRO, B.; COSTA, E. Índices plaquetários em indivíduos com doença hepática alcoólica crônica. **Arquivo de Gastroenterologia**, v. 44, n. 3, p. 201-204, 2007.

FERNANDES-LIMOS. **Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais**, 19ª edição, São Paulo: Editora Manole Ltda, 1999.

FERREIRA, B. C.; SANTOS, K.L.; RUDOLPH, S.C.; ALCANFOR, J.D.X.; CUNHA, L.C. Estudo dos medicamentos utilizados pelos pacientes atendidos em laboratório de análises clínicas e suas interferências em testes laboratoriais: uma revisão da literatura. **Revista Eletrônica de Farmácia** Vol 6(1), 33-43, 2009.

FERREIRA, M. M.; NETO, L. M. R.; PORTO, L. R. D.; MARTINS, J. B. J.; OLIVEIRA, G. S. L. O.; Análises Clínicas e toxicológicas. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2007.

FERREIRA, V.L.; MELO, M.L.S. Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes hipertensos na farmácia escola – UFPB. **Visão Acadêmica, Curitiba**. v.16, n.1, Jan. - Mar./2015 - ISSN 1518-8361.

LAUAR, J. T.; ARAÚJO, L. H. L.; FIALHO, É. L.; GAZOLLA, M. V. B.; MIGUEL, R. C. C. Associação entre hipofosfatemia e alcoolismo. **Jornal Brasileiro de Gastroenterologia**, v. 6, n. 1, p. 38-40, 2006.

LINS, G.A.P. Interações medicamentosas no tratamento de pacientes em uma unidade de saúde. 2013. 32f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em farmácia generalista)- universidade estadual da paraíba, **centro de ciências biológicas e da saúde**. 2013.



Artigo

LONGO, TOSTA, M.A.; MARTINELLI, A; ZIMMERMANN, A. Hipertensão Arterial Sistêmica: aspectos clínicos e análise farmacológica no tratamento dos pacientes de um setor de Psicogeriatria do Instituto Bairral de Psiquiatria, no Município de Itapira, SP. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.** Rio de Janeiro, v.14, n.2, p. 271-284, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbagg/v14n2/v14n2a08.pdf>>. Acesso em: 04/11/2016.

MARTINELLO, F.; SILVA, E. L.; Interferência do ácido ascórbico nas determinações de parâmetros bioquímicos séricos: estudos in vivo e in vitro. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.** Rio de Janeiro, v. 39, n. 4, p. 323-334, 2003.

MAYA, G.C. Eritrosedimentación: réquiem para una prueba. **Medicina & Laboratorio.** v.16, n.1-2, 2010.

OLIVEIRA, W.B. Possíveis interferências de medicamentos em resultados de exames em um laboratório de análises clínicas. 2016. 38p. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em farmácia) Universidade Estadual da Paraíba, **Centro de ciências biológicas e da saúde.** 2016.

PELLIZZARO, M.C.; PANCHENIAK .E.F.R. Assistência farmacêutica no tratamento de doenças cardiovasculares e hipertensão. **Infarma.** v.15, nº 9-10, (Set/Out 2003).

RADOVANOVIC, C.A.T.; SANTOS, L.A.; CARVALHO, M.D.B.; MARCON, S.S.; Arterial Hypertension and other risk factors associated with cardiovascular diseases among adults. **Rev. Latino-Am. Enfermagem.** Maringá (PR), v. 4, n. 22, p.547-553, jun. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0104-1169.3345.2450>>. Acesso em: 04 nov. 2016.

SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2003: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/6304/03.asp> acessado em 04/ 11/2016.

SILVA, G.N.B. Níveis Pressóricos: Avaliação de incidência de picos hipertensivos em populações atendidas pelo laboratório itinerante – LABIT. 2012. 25f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em enfermagem) – Universidade Estadual da Paraíba, centro de ciências biológicas e da saúde, 2012.



Temas em Saúde

Volume 17, Número 1

ISSN 2447-2131

João Pessoa, 2017

Artigo

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq. Bras. Cardiol. Rio de Janeiro, v. 95, n.1, supl.1, p. I-III, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v95n1s1/v95n1s1.pdf> Acesso em: 04/11/2016

SOUZA,A.S.; SANTIAGO, E.C.; ALMEIDA,L.C. Interferências nos exames laboratoriais causados pelos anti-hipertensivos usados no Brasil. **Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde**. Salvador, v. 3, n. 3, p. 101-113, jan./jun. 2016.



ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS INDUZIDAS POR ANTI-HIPERTENSIVOS

Páginas 370 a 386