



DESvendando A ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTOS: DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO

Humberto Novais da Conceição¹; Marina Pezzetti Sanchez Diogo²; Daniel Maximino de Sousa³; Ana Beatriz Nunes Paiva do Amaral⁴; Filipe Teixeira Dutra⁵; Lucas Santana e Silva Maciel⁶; Paulo Vitor Brito Oliveira Xavier De Paula⁷; Letícia Sgarbossa⁸; Alice Cassiano⁹; Yolanda Luz Capistrano Brito¹⁰; Beatriz Eler de Lima¹¹; Yago Azevedo Guerra¹²; Vanessa Aparecida Carvalho Santos de Castro¹³; Clara Pego de Andrade¹⁴; Bruno Gonzaga Feitoza¹⁵

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Introdução: A anemia é caracterizada pela redução da massa eritrocitária, medida pela concentração de hemoglobina (Hb). Suas etiologias são multifatoriais, incluindo deficiências nutricionais, perdas sanguíneas e doenças crônicas. Entre as causas raras e graves, destacam-se as anemias induzidas por fármacos, ocorrendo por interações medicamentosas que desencadeiam a destruição das hemácias. **Métodos:** Realizou-se uma revisão bibliográfica nas principais bases de dados, resultando na seleção de 20 artigos que abordavam anemia hemolítica induzida por medicamentos. Os critérios de inclusão foram artigos publicados entre 2016 e 2024, disponíveis na íntegra e em inglês, espanhol ou português. **Resultados e Discussão:** Os antibióticos, especialmente penicilinas e cefalosporinas, são os principais responsáveis pela anemia hemolítica induzida por medicamentos. Mecanismos envolvendo interações medicamentosas levam à destruição imunológica das hemácias. Os sintomas são inespecíficos e variados, incluindo fraqueza, taquicardia e icterícia. O diagnóstico requer a suspeita clínica e exames laboratoriais, como o teste antiglobulina direto. **Conclusão:** O manejo da anemia hemolítica induzida por medicamentos envolve a suspensão do fármaco causador, podendo ser necessária a administração de glicocorticoides em casos graves. Terapias de segunda linha, como esplenectomia ou imunossupressores, são consideradas em situações de resistência ao tratamento inicial. A colaboração interdisciplinar é essencial para um manejo eficaz e individualizado.

Palavras-chave: Anemia; Hemólise; Fármacos.



UNRAVELING DRUG-INDUCED HEMOLYTIC ANEMIA: DIAGNOSIS AND CLINICAL MANAGEMENT

ABSTRACT

Introduction: Anemia is characterized by a reduction in erythrocyte mass, measured by hemoglobin (Hb) concentration. Its etiologies are multifactorial, including nutritional deficiencies, blood loss and chronic diseases. Among the rare and serious causes are drug-induced anemias, which occur due to drug interactions that trigger the destruction of red blood cells. **Methods:** A bibliographic review was carried out in the main databases, resulting in the selection of 20 articles dealing with drug-induced hemolytic anemia. The inclusion criteria were articles published between 2016 and 2024, available in full and in English, Spanish or Portuguese. **Results and Discussion:** Antibiotics, especially penicillin and cephalosporins, are the main causes of drug-induced hemolytic anemia. Mechanisms involving drug interactions lead to the immunological destruction of red blood cells. Symptoms are non-specific and varied, including weakness, tachycardia and jaundice. Diagnosis requires clinical suspicion and laboratory tests, such as the direct antiglobulin test. **Conclusion:** The management of drug-induced hemolytic anemia involves discontinuing the causative drug, and glucocorticoids may be necessary in severe cases. Second-line therapies, such as splenectomy or immunosuppressants, are considered in situations of resistance to initial treatment. Interdisciplinary collaboration is essential for effective and individualized management.

Keywords: Anemia; Hemolysis. Drugs.

Instituição afiliada – 1, 2- Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos; 3, 4,5- Universidade Potiguar; 6- Hospital Municipal de Rubiataba; 7- Universidade Católica de Brasília; 8- FACERES; 9- Faculdade Estácio de Sá; 10- Notre-dame Hapvida Betim; 11- Universidade Católica de Brasília; 12- UBS Cláudio Vital Vasconcelos, Formoso – GO; 13- Centro Universitário Euroamericano; 14- Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais; 15- Hospital Geral e Maternidade Santo Antônio

Dados da publicação: Artigo recebido em 09 de Março e publicado em 29 de Abril de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n4p2559-2567>

Autor correspondente: Humberto Novais da Conceição humbertonovais181@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

Anemia é definida como qualquer doença que reduza da massa eritrocitária no paciente, sendo medida por meio da dosagem de hemoglobina (Hb). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), para configurar anemia, a concentração de Hb deve ser inferior a 12 g/dL para mulheres na pré-menopausa, e inferior a 13 g/dL para mulheres na pós-menopausa e para homens. Ademais, essa patologia também pode ser classificada de acordo com sua etiologia, tempo de instalação e volume corpuscular médio (VCM) das hemácias (VCM) (DE SANTIS, 2019).

A anemia possui etiologias multifatoriais, tendo como principais fatores de risco as deficiências nutricionais, perdas sanguíneas, doenças infecciosas, doenças crônicas e renais, gastrointestinais e ginecológicas (que cursam com perda sanguínea). Além destas, causas mais raras de anemia e potencialmente graves são as anemias imunes e as anemias induzidas por fármacos (FERRAZ *et al.*, 2022; MACHADO *et al.*, 2019).

A anemia induzida por medicamentos é classificada como um tipo de anemia hemolítica, que pode ocorrer por diversos mecanismos, tal como toxicidade direta a medula óssea, distúrbios disabsortivos e indução de hemólise. Esta é uma etiologia rara que acomete cerca de 1 em 1 milhão de indivíduos, sendo decorrente da interação de certos fármacos com a membrana plasmática das hemácias, fazendo com que em meses ou até horas após a exposição elas se tornem antigênicas, o que antecipa a degradação dessas células (FERRAZ *et al.*, 2022; GOMEZ *et al.*, 2020; KIBLAWI, 2020).

Com os avanços farmacológicos e as constantes descobertas de novas drogas, o número de medicamentos associados à anemia hemolítica medicamentosa está propenso a aumentar continuamente. As classes medicamentosas mais comumente relacionadas são os antimicrobianos, principalmente as cefalosporinas de segunda e terceira geração, bem como as penicilinas, seguidos de anti-inflamatórios e agentes antineoplásicos (GOMEZ *et al.*, 2020; KIBLAWI, 2020).

Diante disso, este estudo tem como objetivo fazer um levantamento bibliográfico, através de uma revisão narrativa, dos artigos mais recentes relacionados às anemias hemolíticas induzidas por antibacterianos, principalmente a anemia hemolítica.



METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura realizada por meio de pesquisas nas bases de dados, como PubMed, Scielo, Google Acadêmico e Medline. Foram utilizados os descritores: “Anemia” AND “Anemia Hemolytic” e “Anti-Bacterial Agents”. Desta busca foram encontrados 6.261 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, espanhol e português; publicados no período de 2016 a 2024, disponibilizados na íntegra e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 20 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva.

RESULTADOS

Diversos fármacos podem desencadear anemia hemolítica autoimune, sendo os antibióticos os principais (BARCELLINI, 2022). Dentre os antibióticos, os que mais levam ao desenvolvimento dessa patologia são as penicilinas e as cefalosporinas, sendo o terceiro lugar ocupado pela rifampicina, tendo como mecanismo principal a destruição imunológica dos eritrócitos (BARCELLINI, 2022; HOFFBRAND; 2017). Além desses, outros medicamentos associados a esse quadro são acetaminofeno, clorpromazina, ibuprofeno, interferon alfa, procainamida e quinidina (FERRAZ *et al.*, 2022).

A eritrólise mediada por fármacos ocorrer pelo fato dessas drogas se ligarem à superfície das hemácias, se tornando parte do antígeno com o qual o anticorpo interage. Esse complexo eritrócito-anticorpo são fagocitados por macrófagos presentes no sistema retículo endotelial no baço e/ou fígado, resultando em hemólise extravascular (BARCELLINI, 2022).

Existem três formas pelas quais os fármacos podem se ligar à superfície das células vermelhas, mas quando se trata de antibióticos, dois mecanismos se destacam.



O primeiro, conhecido como tipo penicilina, é aplicável tanto às penicilinas quanto às cefalosporinas. Esse mecanismo envolve a formação de um complexo fármaco-membrana na superfície do eritrócito, no qual o anticorpo IgG é direcionado. É importante ressaltar que essa interação ocorre apenas em casos de doses elevadas dos fármacos. O segundo mecanismo, denominado imunocomplexo, está associado à rifampicina. Nesse processo, ocorre o depósito do fármaco e de proteínas plasmáticas, juntamente com anticorpos (IgG ou IgM), na superfície das hemácias. Posteriormente, durante a passagem pelo baço e/ou fígado, ocorre hemólise (BARCELLINI, 2022; HOFFBRAND, 2017; DE OLIVEIRA, 2020).

Essa patologia apresenta sintomas inespecíficos e variados, tornando-a uma condição desafiadora de diagnosticar. O surgimento dos sintomas não está necessariamente correlacionado com a duração do uso do medicamento, pois estes podem se manifestar tanto após meses de antibioticoterapia quanto após uma única dose. Os sintomas estão ligados à diminuição da capacidade de transporte de oxigênio e incluem cefaleia, fraqueza, vertigem, náuseas, taquicardia, febre, palidez e hepatomegalia leve. É importante ressaltar que esta anemia é hemolítica e pode apresentar esplenomegalia, além de sinais indiretos de hemólise como icterícia, que é a manifestação principal (DE OLIVEIRA, 2020).

A anemia hemolítica de origem medicamentosa muitas vezes passa despercebida, levando a uma baixa incidência geralmente subestimada (FERRAZ *et al.*, 2022). Portanto, é crucial manter uma suspeita de anemia hemolítica quando um paciente apresentar sintomas anêmicos e baixos níveis de hemoglobina, juntamente com um aumento no número de reticulócitos que não pode ser atribuído a sangramento, deficiência de ferro, vitamina B12, folato, cobre ou administração de eritropoietina (BARCELLINI, 2022; DE OLIVEIRA, 2020). Diagnosticar a anemia hemolítica induzida por drogas é desafiador devido à sua semelhança com outras formas de anemia hemolítica, exigindo uma abordagem completa e um exame físico meticuloso. É essencial investigar antecedentes pessoais e familiares, doenças autoimunes, histórico de trauma ou sangramento recente, febre, infecção e o uso recente de medicamentos para orientar a suspeita de anemia induzida por drogas. Portanto, é fundamental promover o uso racional de medicamentos para evitar riscos adicionais e facilitar o manejo clínico adequado dos pacientes (HERNÁNDEZ MARTÍNEZ, 2018; HOFFBRAND,



2017).

É imperativo a realização do teste antiglobulina direto, também conhecido como Coombs direto, no diagnóstico da anemia hemolítica induzida por medicamentos, visto que ele é capaz de determinar se a reação é imunomediada ou não (FERRAZ *et al.*, 2022).

Outras alterações laboratoriais características incluem hemoglobinúria, elevação da enzima lactato desidrogenase (LDH), da bilirrubina indireta e de reticulócitos, além de redução da haptoglobina. Ademais, pode ser feita pesquisa de anticorpos contra os medicamentos, apesar de um resultado negativo não excluir o diagnóstico, visto que nem todos os fármacos induzem a produção de anticorpos. Nesse sentido, torna-se evidente que não é possível diferenciar a anemia hemolítica induzida por medicamentos de sua forma primária, sendo que a suspeita deve prevalecer quando na história clínica houver o uso de um novo medicamento cujo início coincida com o surgimento dos sintomas (HERNÁNDEZ MARTÍNEZ, 2018).

O tratamento da anemia hemolítica autoimune visa a redução do grau de hemólise, com conseqüente elevação da hemoglobina e melhora dos sintomas. Nos casos induzidos por fármacos, é essencial interromper o uso do fármaco responsável, o que geralmente resulta em melhora do quadro (HILL, HILL, 2018). Caso os sintomas não regredirem ou em casos mais graves, o deve-se iniciar o uso de glicocorticoides, sendo a prednisona o fármaco de escolha, iniciando com dose de 1mg/kg e redução gradual (BARCELLINI, FATTIZZO, 2021; RENARD, ROSSELET, 2017). É importante notar que a hemólise pode recorrer após a interrupção dos corticosteroides, sendo necessário reinício do tratamento (KULPA *et al.*, 2016).

Em situações de resistência ao tratamento de primeira linha, a terapia de segunda linha, como a esplenectomia ou o uso de agentes imunossupressores, é indicada. A esplenectomia remove o principal local de hemólise extravascular, com uma taxa de resposta cirúrgica em torno de 70%, manifestando-se aproximadamente duas semanas após o procedimento, enquanto os imunossupressores geralmente começam a mostrar efeito entre um e quatro meses após o início do tratamento (HILL *et al.*, 2017; LECHNER, JÄGER, 2010; PACKMAN, 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS



Em conclusão, a anemia hemolítica induzida por medicamentos apresenta desafios diagnósticos significativos, exigindo uma abordagem cuidadosa e uma alta suspeita clínica. O teste antiglobulina direto é crucial para determinar a natureza imunomediada da anemia, enquanto outras alterações laboratoriais também podem fornecer pistas importantes. O tratamento envolve a suspensão do medicamento causador, com o uso de glicocorticoides em casos graves ou refratários. Terapias de segunda linha, como esplenectomia ou imunossupressores, podem ser consideradas em casos de resistência ao tratamento inicial. A colaboração interdisciplinar é fundamental para um manejo eficaz e individualizado, visando sempre o bem-estar do paciente.

REFERÊNCIAS

BARCELLINI, W. Anemia Hemolítica Induzida por Drogas. Uptodate, [s. l.], 2022. Disponível em: Acesso em: 27 nov. 2023.

BARCELLINI, Wilma; FATTIZZO, Bruno. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, v. 137, n. 10, 2021.

DE SANTIS, G. C. Anemia: definição, epidemiologia, fisiopatologia, classificação e tratamento. *Medicina USP (Ribeirão Preto)*, v. 52, n. 3, p. 239-251, 2019.

DE OLIVEIRA, K. S. V. Anemias Induzidas por Fármacos. *Academia de Ciência e Tecnologia*, 2020. Disponível em: Acesso em: 26 nov. 2023.

FERRAZ, S.L.N. S et al. Anemia hemolítica induzida por medicamento: uma revisão sistemática. *RECIMA21- Revista Científica Multidisciplinar*, v. 3, n. 12, p. e3122463-e3122463, 2022.

GOMEZ, J.C et al. Drug-induced immune hemolytic anemia due to amoxicillin-clavulanate: a case report and review. *Cureus*, v. 12, n. 6, 2020.

HERNÁNDEZ MARTÍNEZ, A. et al. Anemia hemolítica associada a fármacos antimicrobianos. *Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología*, v. 38, n. 3, p. 81-85, 2018.

HILL, A.; HILL, Q.A. Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*, v. 2018, n. 1, 2018.

HILL, Q. A et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *British journal of haematology*, v. 176, 2017.

HOFFBRAND, A. V. ; MOSS, P. A. H. Anemias Hemolíticas: Anemias Imunológicas induzidas por Fármacos. In: HOFFBRAND, A. V; MOSS, P.A. H. *Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand*. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017, cap. 6, p. 70-71.

KIBLAWI, M. Early-onset antibiotic-induced autoimmune hemolytic anemia. *Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences*, v. 12, n. 03, p. 215-219, 2020.



**DESVENDANDO A ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTOS: DIAGNÓSTICO E
MANEJO CLÍNICO**

Humberto Novais da Conceição *et. al.*

KULPA, J. et al. Probability of remaining in unsustained complete remission after steroid therapy withdrawal in patients with primary warm-antibody reactive autoimmune hemolytic anemia. *Wiener klinische Wochenschrift*, v. 128, 2016.

LECHNER, K.; JÄGER, U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, v. 116, 2010.

MACHADO, Í.E et al. Prevalência de anemia em adultos e idosos brasileiros. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 22, 2019.

PACKMAN, C. H. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood reviews*, v. 22, 2008.

RENARD, D.; ROSSELET, A. Drug-induced hemolytic anemia: Pharmacological aspects. *Transfusion Clinique et Biologique*, v. 24, 2017.