ONCOLOGIA e HEMATOLOGIA
EDIÇÃO IV

Capítulo 9

ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA POR ANTIBIÓTICOS: UMA REVISÃO NARRATIVA

BENÍCIO VARGAS DA ROSA[1]
ISADORA HALUCH SILVA[1]
IZABELLE COELHO DE SOUZA[1]
FERNANDA MELCHIORETTO FERREIRA[1]
JÚLIA MELCHIORETTO FERREIRA[1]
KARINE GABRIELLA ASCOLI[1]
MARINA COUTO GUEDES[2]
MICAÉLA CAROLINA ALTHAUS[1]

1. *Discente - Medicina da Universidade do Vale do Itajaí.*
2. *Docente – Departamento de Hematologia da Universidade do Vale do Itajaí.*

Palavras Chave *Anemia; Anemia hemolítica; Antibacterianos.*

doi 10.59290/978-65-6029-082-2.9

INTRODUÇÃO

O termo anemia se refere à redução patológica da massa eritrocitária e de hemoglobina. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), considera-se anemia a concentração de hemoglobina 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, pode-se classificar a alteração quanto ao tempo de instalação, quanto à causa e quanto ao volume corpuscular médio (VCM) (DE SANTIS, 2019).

As causas que levam à instalação e desenvolvimento da anemia são diversas e, frequentemente, multifatoriais. Dentre os fatores de risco, citam-se as deficiências nutricionais, perdas sanguíneas, doenças infecciosas, doenças crônicas e renais, gastrointestinais e ginecológicas. 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 decorrente do uso de fármacos é uma forma de anemia hemolítica, pode ocorrer por diversos mecanismos, como toxicidade direta a medula óssea, distúrbios disabsortivos com déficits vitamínicos e também a indução de anemia hemolítica. Neste caso, a interação de certas drogas com a membrana das hemácias as torna antigênicas, o que faz com que os glóbulos vermelhos sejam destruídos mais precocemente. Esta é uma causa rara de anemia que afeta cerca de 1 indivíduo a cada 1 milhão, e que pode se manifestar dentro de horas a meses após a exposição inicial ao medicamento. Os indivíduos que desenvolvem a hemólise de maneira precoce geralmente têm histórico de exposição ao fármaco desencadeante ou a outra droga da mesma classe previamente a manifestação do quadro (FERRAZ *et al.*, 2022; GOMEZ *et al.*, 2020; KIBLAWI, 2020).

Mais de 130 medicamentos podem estar associados ao desenvolvimento de anemia hemolítica medicamentosa. Todavia, com os avanços farmacológicos e descobertas constantes de novas drogas, este número tende a crescer. As classes medicamentosas mais comumente relacionadas são os antimicrobianos, seguidos de anti-inflamatórios e agentes antineoplásicos. Especificamente entre os antimicrobianos, os mais frequentemente associados são as cefalosporinas, majoritariamente de segunda e terceira geração, assim como as penicilinas, as quais são amplamente utilizadas para inúmeras condições médicas (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.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período do mês de novembro, por meio de pesquisas nas bases de dados, como PubMed, Scielo, Google Acadêmico e Medline. Foram utilizados os descritores: “anemia”, “anemia hemolítica” e “antibacterianos”. 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 2023 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão e epidemiológicos, disponibilizados na íntegra. 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, divididos em categorias temáticas abordando: MECANISMO DE TOXICIDADE DOS FÁRMACOS, onde serão explicitadas as principais classes de antibióticos e o mecanismo químico-tóxico envolvido no desenvolver da anemia hemolítica; MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, em que será descrito o quadro clínico apresentados pelos pacientes afetados por tal condição; DIAGNÓSTICO, apresentando as principais condutas utilizadas frente a um quadro de anemia e as alterações laboratoriais; e TRATAMENTO, abordando as principais formas de resolução do quadro anêmico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mecanismos de toxicidade dos antibióticos

Há uma variedade de fármacos que podem induzir anemia hemolítica autoimune, como os antibióticos e os antineoplásicos (BARCELLINI, 2022). Em relação aos antibióticos, os fármacos mais comuns que podem causar essa patologia são as penicilinas e as cefalosporinas, ambas pertencentes à classe das Betalactamases, e a Rifampicina, que pertence à classe das Rifampicinas, tendo como mecanismo principal a destruição imunológica dos eritrócitos (BARCELLINI, 2022; HOFFBRAND; 2017).

A destruição imunológica dos eritrócitos é geralmente mediada por anticorpos, assim, os mecanismos podem incluir vários tipos de interações antígeno-anticorpo. Na maioria dos casos, os eritrócitos ligados aos anticorpos são fagocitados por macrófagos reticuloendoteliais no baço e/ou fígado, resultando em hemólise extravascular. Nesse sentido, nas reações dependentes de medicamento, o fármaco se liga à superfície das hemácias e se torna parte do antígeno com o qual o anticorpo interage (BARCELLINI, 2022).

A ligação do fármaco à superfície das células vermelhas pode ocorrer por três formas, porém se tratando de antibióticos dois mecanismos se destacam sendo eles:

Tipo penicilina: esse mecanismo funciona tanto para as penicilinas quanto para as cefalosporinas e consiste na permanência do fármaco na superfície do eritrócito formando um complexo fármaco-membrana, onde o anticorpo (IgG) será dirigido. Torna-se válido destacar que esse mecanismo só acontece em casos de alta dose dos fármacos (BARCELLINI, 2022; HOFFBRAND, 2017).

Imunocomplexo: esse mecanismo é relacionado a rifampicina e consiste no depósito do fármaco e proteína plasmática com o anticorpo, que pode ser IgG ou IgM, na superfície das hemácias, que ao passar no baço e/ou fígado sofre hemólise (HOFFBRAND, 2017; DE OLIVEIRA, 2020).

Manifestações clínicas

Os sintomas da anemia medicamentosa induzida por antibióticos são inespecíficos e variados, sendo uma condição de difícil diagnóstico. O aparecimento da sintomatologia não está associado ao tempo de uso do fármaco, tendo em vista que os sinais e sintomas podem se manifestar em meses de antibioticoterapia ou apenas em uma dose (DE OLIVEIRA, 2020).

A sintomatologia está relacionada à redução da capacidade de transporte de oxigênio, sendo caracterizada principalmente por cefaleia, fraqueza, vertigem, náuseas, taquicardia, febre, palidez e hepatomegalia leve (DE OLIVEIRA, 2020). É uma anemia hemolítica, im-

portante citar que pode ter esplenomegalia e sinais indiretos e hemólise como icterícia, que na verdade é a principal manifestação.

Diagnóstico

Por muitas vezes, a anemia hemolítica de etiologia medicamentosa é subdiagnosticada, o que gera uma baixa incidência, de maneira geral, subestimada (FERRAZ *et al.*, 2022). Desta forma, impõe-se a necessidade de haver a suspeita de anemia hemolítica quando o paciente apresentar: quaisquer sintomas de anemia e baixo nível de hemoglobina, com aumento no número de reticulócitos que não podem ser explicados por sangramento, deficiência de ferro, B12, folato ou cobre, além da administração de eritropoietina (BARCELLINI, 2022). A dificuldade no diagnóstico da anemia hemolítica induzida por drogas está na semelhança deste quadro com demais anemias hemolíticas de outras etiologias, ressaltando a importância de uma abordagem completa e exame físico cauteloso, sendo fundamental a investigação de antecedentes pessoais e familiares, doenças autoimunes, trauma ou sangramento recente, febre, infecção e início de algum medicamento recente para guiar a suspeita de anemia induzida por drogas (HERNÁNDEZ MARTÍNEZ, 2018). Os medicamentos mais frequentemente associados a tal quadro são acetaminofeno, cefalexina, ceftriaxona, penicilina, ampicilina, clorpromazina, ibuprofeno, interferon alfa, procainamida, quinidina e rifampicina (FERRAZ *et al.*, 2022), o que denota majoritariamente o uso de antibióticos como etiologia do quadro. Logo, é imperioso reforçar a realização do uso racional de qualquer medicamento, a fim de evitar riscos adicionais, bem como auxiliar no manejo clínico dos pacientes.

Para o diagnóstico da anemia hemolítica induzida por medicamentos, é imprescindível a realização do teste antiglobulina direto ou Coombs direto, isto porque seu resultado determina se a reação em questão é ou não imune-dependente (FERRAZ *et al.*, 2022). Demais alterações laboratoriais características são elevação da enzima lactato desidrogenase (LDH) e da bilirrubina indireta, com a redução da haptoglobina, hemoglobinúria e hiper-reticulocitose. Ademais, é possível realizar provas de detecção de anticorpos anti fármacos, ainda que o resultado negativo destas não exclua o diagnóstico, isto pois nem todo fármaco é capaz de induzir a síntese de anticorpos (HERNÁNDEZ MARTÍNEZ, 2018). Diante do exposto, evidencia-se que não há como diferenciar a anemia hemolítica induzida por fármacos de sua forma primária, prevalecendo a suspeita quando houver na história clínica a presença de um novo medicamento cujo início de uso seja concomitante ao aparecimento dos sintomas (HERNÁNDEZ MARTÍNEZ, 2018).

Tratamento

O tratamento da anemia hemolítica autoimune (AHAI) tem por objetivo a redução do grau de hemólise, com consequente elevação da hemoglobina, seguido da melhora dos sintomas. Na AHAI secundária, como no caso da anemia hemolítica autoimune induzida por fármacos, é indispensável suspender o fármaco que desencadeou o processo, o que comumente resulta em melhora do caso (HILL, HILL, 2018).

Se persistência dos sintomas, ou em cenários mais graves, a primeira linha de tratamento para AHAI por anticorpos “quentes” consiste no uso de glicocorticoides, sendo o fármaco de escolha a prednisona, com a dose inicial de 1mg/kg de peso com redução lenta (BARCELLINI, FATTIZZO, 2021; RENARD, ROSSELET, 2017). Pode haver recorrência da hemólise após a suspensão dos corticosteroides,

estando indicado o reinício da administração do medicamento (KULPA *et al.,* 2016). Em caso de refratariedade ao tratamento, está indicada terapia de segunda linha, com esplenectomia ou o uso de um agente imunossupressor (LECHNER, JÄGER, 2010). A esplenectomia remove o sítio principal de hemólise extravascular, com taxa de resposta à cirurgia de 70% (HILL *et al.*, 2017), ocorrendo após 2 semanas do procedimento, enquanto o uso de imunossupressores usualmente tem seu efeito entre um e quatro meses (PACKMAN, 2008).

CONCLUSÃO

A anemia hemolítica é uma condição clínica autoimune que, geralmente, é provocada pelo uso de antibióticos, sendo as penicilinas, cefalosporinas e as rifampicinas os fármacos mais relacionados ao desencadeamento do quadro. Em seu cerne, ela é desencadeada pela destruição eritrocitária por macrófagos que fagocitam tais células sanguíneas, resultando em hemólise.

Os sinais e sintomas são inespecíficos e variados, podendo o paciente apresentar cefaleia, fadiga, vertigem, taquicardia, palidez, icterícia e hepatoesplenomegalia. O diagnóstico de anemia é clínico e a confirmação de um quadro hemolítico induzido por medicamentos, faz-se necessário a realização de teste antiglobulina direto ou Coombs direto.

Ademais, para a resolução do quadro é necessário a descontinuação do medicamento e, em caso mais graves, pode haver a necessidade do uso de prednisona.

Por fim, percebe-se o quão importante é o uso racional e controlado dos antibióticos, tendo-se em vista o efeito que tais fármacos podem ter sobre o sistema sanguíneo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARCELLINI, W. Anemia Hemolítica Induzida por Drogas. Uptodate, [*s. l.*], 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-hemolytic-anemia?search=fluoquinolonas%20causando%20anemia%20hemol%C3%ADtica&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1> . 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: <http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/Artigos_cientificos/2-anemia_induzida.pdf> 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.

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.