



ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

DRUG INDUCED HEMOLYTIC ANEMIA: A SYSTEMATIC REVIEW

ANEMIA HEMOLÍTICA INDUCIDA POR MEDICAMENTOS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Silvia Leticia do Nascimento e Silva Ferraz¹, Daniele Nataly de Alencar¹, Yone Caroline Silva¹, Janyerson Dannys Pereira da Silva², Éverton José Ferreira de Araújo³

e3122463

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i12.2463>

PUBLICADO: 12/2022

RESUMO

A anemia hemolítica induzida por medicamentos (AHIM) é uma complicação rara, decorrente da interação de certas substâncias com a membrana dos eritrócitos, e que pode ser fatal se não elucidada rapidamente. A anemia pode ocorrer em resposta ao uso de qualquer terapia medicamentosa e muitas vezes é subdiagnosticada. Dessa maneira, o presente estudo tem como objetivo elaborar uma revisão sistemática da literatura sobre anemia hemolítica induzida por medicamentos nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Periódicos Capes publicados nos últimos cinco anos. Ao longo do estudo foram selecionados 19 artigos científicos na presente revisão, dos quais 18 foram relatos de caso e 1 foi estudo retrospectivo. Observou-se que em apenas uma pesquisa o desfecho clínico decorrente da AHIM foi o óbito do paciente. Ao todo, a pesquisa revelou 19 princípios ativos relacionados com quadro de hemólise induzida por drogas.

PALAVRAS-CHAVE: Anemia Hemolítica. Hemólise. Medicamentos.

ABSTRACT

Drug-induced hemolytic anemia (AHIM) is a rare complication, resulting from the interaction of certain substances with the erythrocyte membrane, which can be fatal if not quickly elucidated. The anemia can occur in response to the use of any drug therapy and is often underdiagnosed. Thus, the present study aims to carry out a systematic review of the literature on drug-induced hemolytic anemia in the PubMed, Virtual Health Library (BVS) and Capes Periodicals published in the last five years. During the study, 19 scientific articles were selected in the present review, of which 18 were case reports and 1 was a retrospective study. It was observed that in only one study, the clinical outcome resulting from the AHIM was the death of the patient. Altogether, the research revealed 19 active principles related to drug-induced hemolysis.

KEYWORDS: Hemolytic Anemia. Hemolysis. Medicines.

RESUMEN

La anemia hemolítica inducida por fármacos (AHIM) es una complicación rara, resultante de la interacción de ciertas sustancias con la membrana del eritrocito, que puede ser fatal si no se aclara rápidamente. La anemia puede ocurrir en respuesta al uso de cualquier terapia farmacológica y muchas veces es infradiagnosticado. Así, el presente estudio tiene como objetivo realizar una revisión sistemática de la literatura sobre anemia hemolítica inducida por fármacos en PubMed, Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y Capes Periodicals publicada en los últimos cinco años. Durante el estudio se seleccionaron 19 artículos científicos en la presente revisión, de los cuales 18 fueron reportes de casos y 1 fue un estudio retrospectivo. Se observó que en sólo un estudio, el desenlace clínico resultante de

¹ Acadêmica de Farmácia da UFPI-Universidade Federal do Piauí.

² Doutor em Farmacologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Universidade Federal do Piauí.

³ Farmacêutico-Bioquímico. Doutor em Biotecnologia. Professor de Hematologia Clínica para Farmácia da UFPI. Universidade Federal do Piauí.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Sílvia Leticia do Nascimento e Silva Ferraz, Daniele Nataly de Alencar, Yone Caroline Silva,
Janerson Dannys Pereira da Silva, Éverton José Ferreira de Araújo

la AHIM fue la muerte del paciente. En total, la investigación reveló 19 principios activos relacionados con la hemólisis inducida por fármacos.

PALABRAS CLAVE: Anemia hemolítica. Hemólises. Medicamentos.

INTRODUÇÃO

A anemia hemolítica é uma condição em que os glóbulos vermelhos são destruídos precocemente, podendo ser classificada em três categorias principais: autoimune, aloimune e hemólise induzida por medicamentos (AHIM)¹. A AHIM decorre da interação de certas drogas com a membrana dos glóbulos vermelhos, fazendo com que esta célula se torne antigênica. Trata-se de uma doença de ocorrência incomum (0,61 ou 1,3:1.000.000/ano no ocidente), mas quando presente repercute gravemente sobre a saúde do paciente podendo levá-lo a óbito. Além disso, a AHIM pode ser associada a dano oxidativo a eritrócitos vulneráveis (como na deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase – G6PD), microangiopatia trombótica induzida por drogas ou anemia hemolítica imunomediada².

De acordo com Mohammad, a deficiência de G6PD é a deficiência enzimática eritrocitária mais comum, que afeta até 330 milhões de pessoas em todo o mundo, com prevalência global de 4,9%³. Trata-se de um defeito genético hereditário ligado ao cromossomo X, devido a mutações no G6PDgene, que causam variantes funcionais com muitos fenótipos bioquímicos e clínicos. A deficiência de G6PD pode induzir hemólise aguda pela oxidação de drogas⁴, uma vez que é a enzima que fornece poder redutor a todas as células na forma de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato⁵.

A AHIM imunomediada inclui alguns tipos de interações antígeno-anticorpo, como a ligação de anticorpos às hemácias levando à hemólise extravascular, a ligação direta do fármaco à superfície das hemácias e a alteração do antígeno de superfície das hemácias. A ligação direta do fármaco aos eritrócitos pode levar à produção de anticorpos IgG contra o fármaco, que podem ser ligados ao complexo fármaco-hemácias, resultando na invocação de macrófagos e na destruição de eritrócitos extravasculares mediados por Fc. O sistema complemento pode estar ou não envolvido nesse processo. Esses anticorpos podem ser facilmente detectados *in vitro* testando o soro do paciente ou o eluato das hemácias contra o complexo fármaco-hemácias⁶. Dessa forma, o objetivo do presente trabalho foi buscar na literatura científica pesquisas que evidenciam a ocorrência de anemia hemolítica induzida por medicamentos.

METODOLOGIA

Procedeu-se a uma revisão integrativa da literatura a partir da busca de artigos científicos realizada entre agosto e setembro de 2022 a partir das seguintes bases de dados: PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Periódicos Capes. A pesquisa foi realizada empregando os seguintes



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Sílvia Leticia do Nascimento e Silva Ferraz, Daniele Nataly de Alencar, Yone Caroline Silva,
Janeyerson Dannys Pereira da Silva, Éverton José Ferreira de Araújo

descritores: anemia hemolítica, hemólise, doença hemolítica e medicamento induzida, em inglês, português e espanhol, aplicando-se um recorte temporal dos últimos cinco anos (2017-2022).

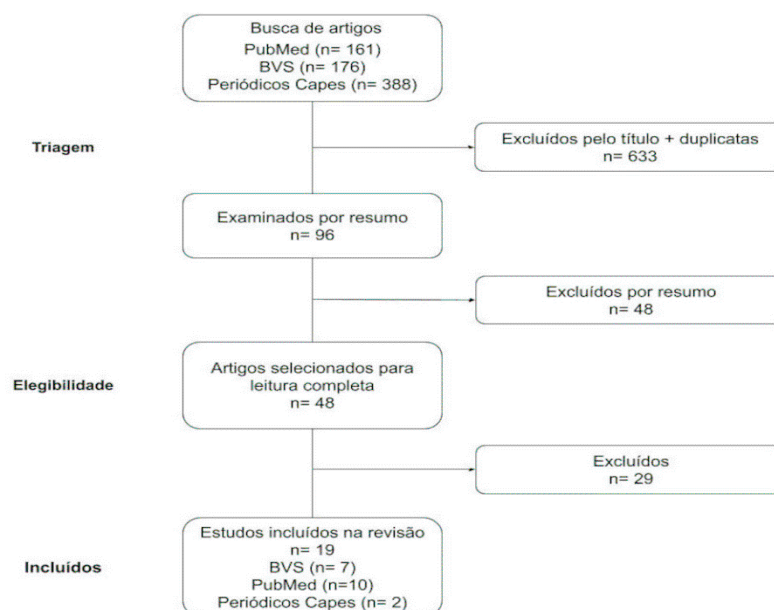
A seleção dos artigos foi fundamentada a partir da leitura de títulos, resumos e textos completos dos artigos, bem como pelos critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão foram os seguintes: artigos de revistas científicas médicas, artigos de revisão ou artigos de pesquisa sobre: relatos de casos de AHIM, revisões de literatura que reportam esse tipo de anemia e artigos de mecanismos envolvidos no desenvolvimento de AHIM. Foram excluídos estudos cujo foco não contemplava o objetivo deste artigo, relatos que tratassem de hemólise induzida por anticorpos monoclonais utilizados no tratamento de condições inflamatórias autoimunes, relatos breves de casos clínicos, trabalhos incompletos e estudos *in vitro* ou pré-clínicos e/ou em modelos animais.

As informações obtidas pelo levantamento foram organizadas em planilhas eletrônicas no Microsoft Excel® e os dados apresentados em forma de tabela para análise. Os medicamentos elencados nas pesquisas foram tabulados e classificados de acordo com sistema de classificação Anatômico Terapêutico Químico (*Anatomical Therapeutic Chemical – ATC*) 2022 da Organização Mundial de Saúde, disponível em https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 19 artigos científicos na presente revisão (Figura 1), dos quais 18 foram relatos de caso e 1 foi estudo retrospectivo.

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção da amostra.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Sílvia Leticia do Nascimento e Silva Ferraz, Daniele Nataly de Alencar, Yone Caroline Silva,
Janerson Dannys Pereira da Silva, Éverton José Ferreira de Araújo

Observou-se que em apenas uma pesquisa o desfecho clínico decorrente da AHIM foi o óbito do paciente. Ao todo, a pesquisa revelou 19 princípios ativos diferentes relacionados com quadro de anemia hemolítica. Notou-se que 39 % desses ativos estão enquadrados na classificação ATC como “J” que corresponde aos antibióticos de uso sistêmico como é apresentado no gráfico 1. Destaca-se que, além da relevância clínica, a temática da presente revisão é objeto de estudos atuais, sendo a maioria publicados em 2021, apesar da pandemia da COVID-19 (Tabela 1).

Tem-se inicialmente que hemoglobinas variantes também podem contribuir para a hemólise induzida por medicamentos. De acordo com Agbuduwe, a hemoglobina Peterborough, uma variante instável rara encontrada em indivíduos de ascendência italiana, foi verificada pela primeira vez em um menino que vivia em Peterborough, Cambridgeshire, Reino Unido, que apresentou hemólise após exposição a sulfonamidas. Este havia herdado a variante Hb Peterborough de seu pai e a hemoglobina Lepore de sua mãe. Essa hemoglobina variante consiste em uma substituição da fenilalanina por valina na posição 111 da cadeia de β de globina resultando em instabilidade da cadeia globínica⁷.

Na perspectiva das hemólises imunomediadas, existem diferentes mecanismos envolvidos: anticorpo dirigido contra um complexo droga-membrana do eritrócito; deposição de complemento via complexo droga-proteínas; antígeno-anticorpo na superfície do eritrócito e anemia hemolítica autoimune verdadeira, na qual o papel da droga não é claro².

Consoante Gniadek *et al.*, a anemia hemolítica induzida por drogas se dá através da ligação de anticorpos dependentes de drogas aos glóbulos vermelhos (RBCs) ou adsorção de proteínas não imunológicas à superfície das hemácias ou através da indução de um autoanticorpo independente de drogas. Esses últimos, por sua vez, se ligam aos eritrócitos na ausência da droga agressora e podem ser diagnosticados erroneamente como um autoanticorpo idiopático⁸.

Na literatura, existem relatos da incidência de AHIM em aproximadamente 1 a 4 pessoas em cada milhão de indivíduos por ano, dado que pode estar subestimado devido a erros de diagnóstico. Para o diagnóstico da AHIM, o teste antiglobulina direto ou Coombs direto é crucial, pois determina se a reação em questão é ou não imunodependente⁹. Em conformidade com Al-Ansari, observou-se que a hemólise induzida por drogas é responsável por 10% da anemia hemolítica adquirida e os medicamentos mais frequentemente relacionados a AHIM são acetaminofeno, cefalexina, ceftriaxona, penicilina, ampicilina, clorpromazina, ibuprofeno, interferon alfa, procainamida, quinidina e rifampicina¹.

Os sinais e sintomas da AHIM, estão proporcionalmente relacionados ao grau e tempo de início e podem apresentar-se horas a semanas após a exposição ao fármaco. Estes incluem fadiga, dispneia e dor torácica ou abdominal. Os sintomas tardios geralmente são decorrentes de complicações da hemólise descompensada, geralmente choque ou insuficiência renal¹⁰.

Consoante a outros tipos de anemia hemolítica, a investigação laboratorial na AHIM revela uma redução significativa na hemoglobina e hematócrito na linha de base, com leucocitose leve podendo ser observada. Os estágios iniciais podem mostrar redução da contagem de reticulócitos, enquanto os



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Sílvia Leticia do Nascimento e Silva Ferraz, Daniele Nataly de Alencar, Yone Caroline Silva,
Janerson Dannys Pereira da Silva, Éverton José Ferreira de Araújo

estágios posteriores mostram um aumento reflexo na contagem dessas células, resultando em aumento do volume corpuscular médio (VCM), do *Hemoglobin Distribution Width* (HDW) e do índice de anisocitose (RDW). A enzima lactato desidrogenase (LDH) e a bilirrubina indireta estarão elevadas com a redução da haptoglobina. Além disso, a elevação em enzimas hepáticas também pode ser observada. O esfregaço sanguíneo é útil no diagnóstico inicial e pode revelar poliquilcitose, esquizócitos, esferócitos, anisocitose e policromasia¹¹. Esses dados reforçam os achados dos exames laboratoriais que constam na Tabela 1.

A presente pesquisa apontou que a oxaliplatina, um derivado de platina de terceira geração comumente usada no tratamento combinado de câncer colorretal metastático, que possui um excelente perfil de segurança geral e que está entre as quimioterapias de primeira linha mais eficazes para o câncer colorretal de estágio II a IV, causou episódios de AHIM. Estudo recente que avaliou o soro de 15 pacientes com AHIM detectou que 73% possuíam anticorpos de oxaliplatina e 60% apresentaram hemólise intravascular com anemia. Além disso, o quadro clínico de 2 pacientes incluídos neste levantamento apontava risco de vida e 53% de todos os pacientes necessitaram de transfusão, o que majora seu risco. Evidenciou-se que os efeitos colaterais como anemia grave e trombocitopenia durante ou após a administração desse fármaco são raros e que na maioria das vezes essas ocorrências se dão após vários ciclos de quimioterapia. Todavia, já ocorre hemólise de baixo grau e sinais de alerta para reações de hipersensibilidade em ciclos antecedentes¹².

De acordo com Wu, Jing, Feng e Chen, existem tipos de AHIM nos quais o grupo farmacológico das cefalosporinas é fortemente associado, dentre elas a ceftizoxima é a representante mais recorrente na AHIM induzida pelas cefalosporinas. Os pesquisadores relataram dois casos de pacientes diabéticos nos quais os níveis de hemoglobina diminuíram de forma gradual após a exposição a ceftizoxima¹³. A ceftriaxona também integra o grupo das cefalosporinas e é a responsável por mais de 20% dos casos de AHIM. Ademais, crianças são mais susceptíveis a tal anemia pelo referido medicamento com comprometimento vascular grave e insuficiência renal. Drogas como essa, capazes de acarretar AHIM, levam a formação de anticorpos droga-dependentes do tipo imunocomplexo (IgG ou IgM)¹⁴.

Hamid expõe um caso de diagnóstico concomitante de *Pneumocystis jirovecii* e HIV, que foi agravado pela ocorrência de anemia hemolítica imune induzida pela associação farmacêutica de sulfametoxazol com trimetoprima. A probabilidade deste antibiótico produzir AHIM é incomum, com uma incidência estimada de 1 caso por milhão, e apenas 5% a 10% dos pacientes são negativos no teste de Coombs direto, como é o caso do paciente relatado¹⁵. Segundo Hill et al., existem mais de 130 casos individuais nos quais medicamentos foram associados à doença hemolítica imune, mas os medicamentos mais frequentemente relatados são cefalosporinas de segunda e terceira geração, rifampicina, diclofenaco, oxaliplatina e fludarabina¹⁶.

Outro destaque consiste na possibilidade do desenvolvimento de reações imunoalérgicas, como a anemia hemolítica, relacionadas à rifampicina, comum no uso irregular deste medicamento no



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Sílvia Leticia do Nascimento e Silva Ferraz, Daniele Nataly de Alencar, Yone Caroline Silva,
Janerson Dannys Pereira da Silva, Éverton José Ferreira de Araújo

tratamento da tuberculose. O uso infrequente de rifampicina em esquemas interrompidos pode resultar em sensibilização com um rápido aumento no título de anticorpos após a exposição repetida ao medicamento¹⁷. Sanwal *et al.*, relatam o caso de um homem portador de tuberculose latente que estava sem utilizar rifampicina há duas semanas. Neste caso, houve ocorrência de hemólise intravascular aguda associada e lesão tubular subsequente devido a deposição de hemoglobina nos túbulos renais¹⁸.

Incidentes de anemia hemolítica associados ao uso de hidroclorotiazida (HCTZ) foram demonstrados em diversos casos com a ocorrência de hemólise intravascular e o desenvolvimento de anticorpos contra HCTZ¹⁹. No caso apresentado por estes autores, o paciente desenvolveu mal-estar grave, calafrios, falta de ar, icterícia e urina escura dois dias após o uso de hidroclorotiazida. O teste de Coombs direto foi negativo. Outrossim, mesmo que um teste de Coombs direto positivo seja um fator decisivo no diagnóstico desses tipos de hemólise, o fato de este, em alguns casos ser negativo não exclui o diagnóstico de anemia hemolítica e deve, portanto, ser avaliado outros parâmetros clínico laboratoriais do paciente, isso corrobora o fato de que a clínica do paciente muitas vezes é determinante em um diagnóstico de AHIM. Embora não seja específico, o referido teste é padrão ouro para o diagnóstico de anemias hemolíticas e tem como objetivo avaliar a presença de anticorpos e proteínas do complemento na superfície das hemácias, o que determina o mecanismo patológico da doença²⁰.

Relata-se que existe a possibilidade de anticorpos de baixa afinidade escaparem dos ensaios supracitados. Pesquisas anteriores sobre anemias hemolíticas autoimunes Coombs direto negativas mostraram que elas podem resultar de IgG ligada a glóbulos vermelhos nucleados (GVN), IgA ligada a GVN, IgM ligada a GVN e IgG de baixa afinidade que não são detectadas por ensaios comumente usados.

Outros autores descrevem o caso de um recém-nascido diagnosticado com doença hemolítica perinatal que apresentou enterocolite necrosante 43 horas após o nascimento. O paciente foi tratado com ceftriaxona e sulbactam (CTX-SBT)⁴. Destaca-se que antes de o recém-nascido receber tratamento com CTX-SBT, os resultados do teste de Coombs para anti-IgG e anti-C3d foram negativos e o anti-B foi positivo (2+) tanto no plasma quanto no eluente ácido. Após o recém-nascido receber tratamento com CTX-SBT, os resultados do mesmo teste para anti-IgG e anti-C3d foram positivos, e anti-B não foi detectado no plasma, enquanto anti-B mais forte (3+) foi detectado em eluente ácido. Diante da investigação realizada, observou-se que a hemólise intravascular aguda no recém-nascido provavelmente foi causada pelo mecanismo de adsorção de proteínas não imunológicas (NIPA) do CTX-SBT. O recém-nascido morreu de parada respiratória e cardíaca 12 h após o tratamento com CTX-SB. Este trabalho reforça a necessidade de padronização de uma lista de medicamentos que sejam adequados para casos de incompatibilidade entre os tipos sanguíneos da mãe e do bebê, a fim de evitar o agravamento da hemólise devido ao mecanismo NIPA dos medicamentos. Ressalta-se que, além do sulbactam e da ceftriaxona, drogas conhecidas por induzir NIPA incluem cefotetan, cefaloridina, cefalotinina, cisplatina, ácido clavulânico, oxaliplatina, suramina e tazobactam²².



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Sílvia Leticia do Nascimento e Silva Ferraz, Daniele Nataly de Alencar, Yone Caroline Silva,
Janeyerson Dannys Pereira da Silva, Éverton José Ferreira de Araújo

Gong e colaboradores abordam um caso de anemia hemolítica imune induzida por dabigatrana, um inibidor direto da trombina em um homem idoso portador de e fibrilação atrial não valvar. Posteriormente a administração da dabigatrana, o paciente manifestou icterícia da pele, urina escura e falta de ar aos esforços, sem receber atenção devida. Dois anos após a manifestação destes sintomas, o paciente retorna com piora significativa da icterícia associada a edema de membros inferiores. O paciente apresentou teste de Coombs direto positivo. Após diagnosticada a AHIM, ele foi tratado com metilprednisolona e a dabigatrana foi substituída por varfarina, havendo resolução do quadro hemolítico²³.

A literatura ainda reporta que o uso de antifúngicos utilizados na profilaxia de infecções fúngicas em pacientes internados pode provocar anemia hemolítica. Ishii *et al.*, mencionam a ocorrência de anemia hemolítica imediata após administração de micafungina, um antifúngico da classe das equinocandinas. Houve desenvolvimento de rubor, dor nas costas e dispneia três minutos após a administração do medicamento. Em seguida, o paciente apresentou tremores, elevação da temperatura corpórea e urina escura. Não há dados sobre a realização do teste de Coombs. Houve resolução do quadro clínico após cessação da micafungina e uso de hidrocortisona. Este é o primeiro relato de anemia hemolítica do tipo imunocomplexo induzida pela micafungina²⁴.

Antagonistas dos receptores H2 da histamina, como a cimetidina, também são apontados como agentes indutores de anemia hemolítica. Existem dados acerca da anemia hemolítica provocada por cimetidina administrada por via intravenosa. No entanto, Wu *et al.*, descrevem o caso de um homem de 44 anos em que a administração oral de cimetidina acarretou o surgimento de anticorpos dependentes de cimetidina e anticorpos inespecíficos independentes de drogas, levando ao desenvolvimento de AHIM. Neste caso, o paciente apresentou teste de Coombs direto positivo e houve persistência dos títulos destes anticorpos por 41 dias, reforçando a necessidade de acompanhamento do paciente por um período prolongado²⁵.

Diversos relatos de casos na literatura demonstram indícios de anemia hemolítica em pacientes que foram tratados recentemente com medicamentos anti-maláricos, em especial o artesunato^{26,27,28,29}. Em estudo realizado por Lois, 21 pacientes com Malária grave foram admitidos em um hospital na Espanha, dos quais oito receberam artemeter e lumefantrina e em treze foi feita administração de artesunato IV. Após cerca de 9 a 14 dias, quatro pacientes tratados com artesunato apresentaram um quadro de hemólise tardia, cujo aparecimento pode estar relacionado ao processo de “*pitting*” eritrocitário, no qual o baço remove parasitas mortos intraeritrocitários e libera hemácias que não estão suficientemente danificados para a corrente sanguínea com algumas alterações celulares, reduzindo seu tempo de vida e levando a uma destruição que é responsável pela hemólise tardia^{26,27}.

Registra-se ainda que a administração fármacos é capaz de induzir quadros hemolíticos em pacientes que possuem deficiência de G6PD, dada a relevância da enzima nas defesas eritrocitárias. Em alguns casos a eritroenzimopatia só é descoberta após o evento hemolítico derivado do uso de



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Sílvia Leticia do Nascimento e Silva Ferraz, Daniele Nataly de Alencar, Yone Caroline Silva,
Janerson Dannys Pereira da Silva, Éverton José Ferreira de Araújo

medicamento. Lo e Mok, relatam um caso em que após receber infusão de vitamina C, uma mulher de 75 anos apresentou icterícia, urina escura e falta de ar e níveis séricos de haptoglobina reduzidos, obtendo o diagnóstico de metemoglobinemia e hemólise aguda, necessitando de transfusão com concentrado de hemácias e de uma UTI para monitoramento. Meses após, a deficiência de G6PD foi confirmada³⁰. De maneira semelhante, após administração de hidroxicloroquina, um homem camaronês, sem histórico de hemólise induzida por drogas, apresentou alterações nos níveis de hemoglobina, bilirrubina, LDH, haptoglobina e atividade de G6PD. Nesse caso, o paciente também recebeu concentrado de hemácias e foi levado a UTI, porém desenvolveu um quadro de insuficiência renal, que culminou no prolongamento da sua internação³¹.

Por seu turno, Afra, Mehri e Namazi, elucidaram caso com a bosentana, antagonista do receptor de endotelina que atua como vasodilatador no tratamento da hipertensão arterial pulmonar. Em seu estudo, os autores apresentam o caso de um jovem de 17 anos que após fazer uso da bosentana manifestou quadro de hemólise, com teste de Coombs direto e indireto negativos. O paciente apresentava deficiência de G6PD. Após a descontinuação de Bosentana e recebendo Prednisolona, os sintomas clínicos e os parâmetros laboratoriais do paciente foram resolvidos e o paciente recebeu alta. Destaca-se que este é o primeiro relato de AHIM relacionada à bosentana nos últimos dez anos⁵.

Tabela 1: fármacos que podem induzir anemia hemolítica e sua classificação ATC.

Fármaco	Tipo de medicamento	Classificação ATC	Autor. Ano	Tipo de estudo	Desfecho
Vancomicina	Antibiótico de uso sistêmico	J01XA1	Gniadek T J, Arndt P, Leger R M, Zydowicz D, Cheng E Z, Zantek, N D (2018)	Relato de caso	Resolução completa
Dimetilfumarato	Imunossupressor	L04AX07	Quintanilla-Bordás C, Castro-Iza Guirre E, Carcelén-Gadea M, Marín M (2019)	Relato de caso	Resolução completa
Oxaliplatina	Antineoplásico derivado da platina	L01XA03	Nguyen T N, Maenulein E, Fihman V, Vinatier I, Moh Klaren J (2021)	Relato de caso	Resolução completa



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
 Sílvia Leticia do Nascimento e Silva Ferraz, Daniele Nataly de Alencar, Yone Caroline Silva,
 Janyerson Dannys Pereira da Silva, Éverton José Ferreira de Araújo

Ceftizoxima	Antibiótico cefalosporina de terceira geração de uso sistêmico	J01DD07	Wu S, Jing L, Feng Y, Chen L (2020)	Relato de caso	Resolução completa
Inibidor do fator de necrose tumoral- α	Imunossupressor inibidor do fator de necrose tumoral- α	L04AB02	Al-Ansaril R, Khuraim A, Abdalla L, Hamid H, Zakary N Y (2021)	Relato de caso	Resolução completa
Ceftriaxona	Antibiótico cefalosporina de terceira geração de uso sistêmico	J01DD04	Dara R C, Sharma R, Bhardwaj H (2020)	Relato de caso	Resolução completa
Bosentana	Anti-hipertensivo para hipertensão arterial pulmonar de uso sistêmico	C02KX01	Afra F, Mehri M, Namazi S (2021)	Relato de caso	Resolução completa
Sulfametoxazol + trimetoprima	Antibiótico de uso sistêmico que combina sulfonamidas e trimetoprima	J01EE01	Hamid N C, Malek K A, Nasir N M, Nasir N (2022)	Relato de caso	Resolução completa
Amoxicilina + clavulanato	Antibiótico beta lactâmico em associação com inibidores de beta-lactamase de uso sistêmico	J01CR02	Gomez J C, Saleem T, Snyder S, Joseph M, Kanderi T (2020)	Relato de caso	Resolução completa
Rifampicina	Antimicobacteriano de uso sistêmico	J04AB02	Sanwal C, Kaldas A, Surani S, Bailey M (2020)	Relato de caso	Resolução completa
Diclofenaco	Antiinflamatório não esteroideal derivado ácido acético e substâncias derivadas	M01AB05	Esteves A, Silva F T, Carvalho J, Carvoeiro A,	Relato de caso	Resolução completa



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
 Sílvia Leticia do Nascimento e Silva Ferraz, Daniele Nataly de Alencar, Yone Caroline Silva,
 Janyerson Dannys Pereira da Silva, Éverton José Ferreira de Araújo

Falgueiras P
 (2021)

Cimetidina	Anti-histamínico utilizado no tratamento de úlcera péptica e doença do refluxo gastroesofágico e antiinflamatório não esteroideal	A02BA01	Wu Y, Wu Y, Ji Y, Liu Y, Wu D, Liang J, Guo G, Chen B (2021)	Relato de caso	Resolução completa
Diclofenaco		M01AB05			
Cefotaxima-Sulbactam	Antibiótico de uso sistêmico que combina cefalosporina de terceira geração e inibidor da beta-lactamase	J01DD51	Wu Y, Wu Y, Yang Y, Chen B, Li J, Guo G, Xiong F (2021)	Relato de caso	Óbito
Dabigatrana	Antitrombótico inibidor de trombina.	B01AE07	Gong J, Liu G, Zhou F, Sun Z (2020)	Relato de caso	Resolução completa
Micafungina	Antimicótico de uso sistêmico	J02AX05	Ishii H, Sato T, Ishibashi M, Yokoyama H, Saito T, Tasaki T, Yano S (2022)	Relato de caso	Resolução completa
Hidroclorotiazida	Antimalárico aminoquinolínico	P01BA02	Stevens-Cohen P, Zaghi F, Zhu L (2021)	Relato de caso	Resolução completa
Artesunato	Antimalárico derivado da artemisinina		Lois T, López-Polín, Norman F, Monge-Mail B, López-Vélez R,	Estudo retrospectivo	Resolução completa



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

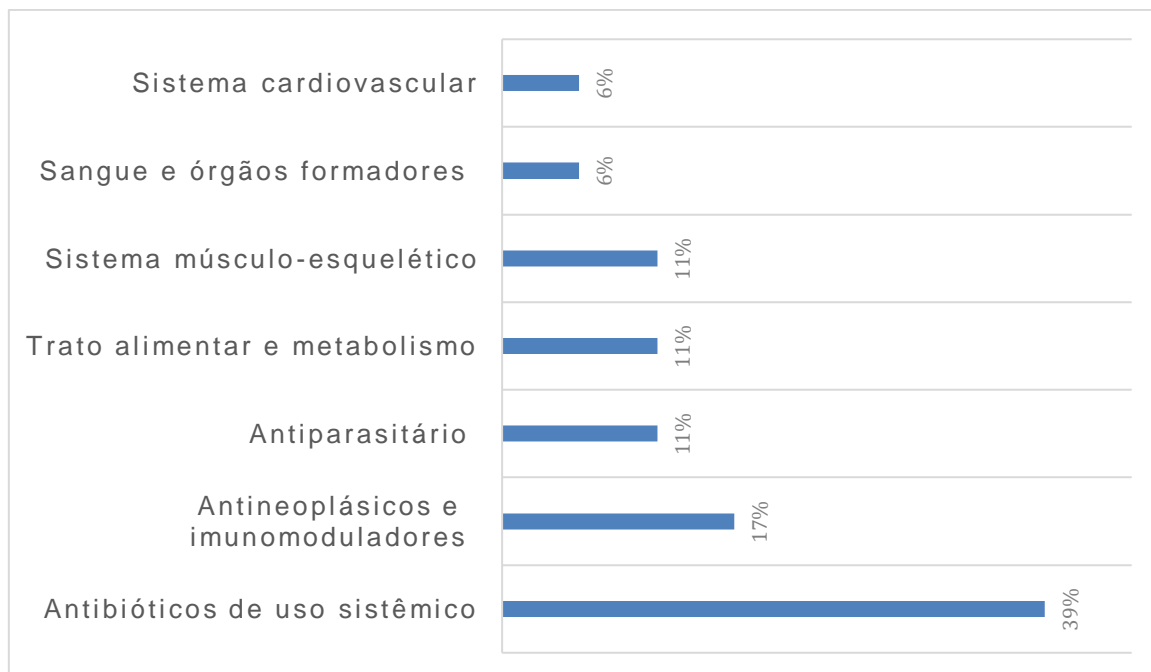
ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Sílvia Leticia do Nascimento e Silva Ferraz, Daniele Nataly de Alencar, Yone Caroline Silva,
Janerson Dannys Pereira da Silva, Éverton José Ferreira de Araújo

Perez-Molin J
A A (2017)

Vitamina C	Ácido ascórbico (vitamina c)	A11GA	Lo Y H, Mok K L (2020)	Relato de caso	Resolução completa
Hidroxicloroquina	Antimalárico aminoquinolínico	P01BA02	Maillart E, Leemans S, Van Noten H, Vandergraese n T, Mahadeb B, Saaouatchi M T (2020)	Relato de caso	Resolução completa

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022

Gráfico 1: Distribuição dos ativos de acordo com a classificação ATC



Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Sílvia Leticia do Nascimento e Silva Ferraz, Daniele Nataly de Alencar, Yone Caroline Silva,
Janyerson Dannys Pereira da Silva, Éverton José Ferreira de Araújo

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pautado nos dados extraídos da literatura, foi possível observar que existe importante correlação entre episódios de AHIM e o uso de antibióticos sistêmicos, destacando-se a ceftizoxima, ceftriaxona, sulfametoxazol com trimetoprima e a rifampicina. Contudo, a revisão apresentou relevante achado clínico ao destacar situações clínicas de anemia hemolítica decorrente do uso de medicamentos de outras classes, por exemplo, oxaliplatina, dabigatrana, micafungina, artesunato, bosentana, destacando-se o fato de alguns princípios ativos serem de uso ambulatorial ou de uso contínuo como a cimetidina e a hidroclorotiazida, dado relevante se considerado a facilidade de acesso a medicamentos no Brasil.

É imperioso citar que estes achados reforçam a importância de ser realizado o uso racional de qualquer medicamento, assim como a padronização de listagem de medicamentos com maiores riscos de ensejar episódios de AHIM, a fim de auxiliar no manejo clínico dos pacientes, orientar conduta de prescrição e mitigar eventuais riscos. Frisa-se ainda que a AHIM ocorre por mecanismos diversos, tal como a adsorção de proteínas não-imunológicas. A diversidade de mecanismos reforça a complexidade dessa condição. Logo, é necessária a correta realização e interpretação de provas laboratoriais, por exemplo, do hemograma, para a adequada avaliação clínica e diagnóstico das AHIM.

REFERÊNCIAS

- ¹Al-Ansari RY, KHURAIM AA, Abdalla L, Hamid H, Zakary NY. Remsima (a Tumor Necrosis Factor (TNF)- α Inhibitor) induced hemolysis in a patient with Crohn's disease-Case report. *Ann. Med. Surg.* 2021;69(1):102768.
- ²Mioti AGX, De Castro GFP. Alterações hematológicas induzidas por anti-inflamatórios não-esteroidais. *Rev. Transformar.* 2017;10(1):170-183.
- ³Mohammad S, Clowse MEB, Eudy AM, Criscione-Schreiber LG. Examination of Hydroxychloroquine Use and Hemolytic Anemia in G6 PDH-Deficient Patients. *Arthritis Care Res.* 2018;70(3):481-485.
- ⁴Wu Y, Yang Y, Chen B, Li J, Guo G, Xiong F. Case Report: First Case of Cefotaxime-Sulbactam-Induced Acute Intravascular Hemolysis in a Newborn With ABO Blood Type Incompatibility by the Mechanism of Non-Immunologic Protein Adsorption. *Frontiers in immunology.* 2021;12:698541.
- ⁵Belfield KD, Tichy EM. Review and drug therapy implications of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75(3):97-104.
- ⁶Afra F, Mehri M, Namazi S. Bosentan-induced immune hemolytic anemia in 17 years old man. A case report. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2021;29(1):211-215.
- ⁷Agbuduwe C, Rugless M, Asba N, Proven M, Sivakumaran M. Severe drug-induced hemolysis in a patient with compound heterozygosity for Hb Peterborough (HBB: c. 334G> T) and Hb Lepore-Boston-Washington (NG_000007. 3: g. 63632_71046del). *Hemoglobin.* 2019;43(1):56-59.
- ⁸Gniadek TJ, Arndt PA, Leger RM, Zydowicz D, Cheng EY, Zantek ND. Drug-induced immune hemolytic anemia associated with anti-vancomycin complicated by a paraben antibody. *Transfusion.* 2018;58(1):181-188.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Sílvia Leticia do Nascimento e Silva Ferraz, Daniele Nataly de Alencar, Yone Caroline Silva,
Janyerson Dannys Pereira da Silva, Éverton José Ferreira de Araújo

⁹Quintanilla-Bordás C, Castro-Izaguirre E, Carcelén-Gadea M, Marín M. The first reported case of drug-induced hemolytic anemia caused by dimethyl fumarate in a patient with multiple sclerosis. *Transfusion*. 2019;59(5):1648-1650.

¹⁰Esteves A, Silva FT, Carvalho J, Carvoeiro A, Falgueiras P. Diclofenac-Induced Immune Hemolytic Anemia: A Case Report and Review of Literature. *Cureus*. 2021;13(1):e12903.

¹¹Gomez JC, Saleem T, Snyder S, Joseph M, Kanderi T. Drug-induced immune hemolytic anemia due to amoxicillin-clavulanate: a case report and review. *Cureus*. 2020;12(6):e8666.

¹²Nguyen, TN, Maenulein E, Fihman V, Vinatier I, Moh Klaren J. Serologic characteristics of oxaliplatin antibodies in 15 patients with drug-induced immune hemolytic anemia. *Transfusion*. 2021;61(5):1609-1616.

¹³Wu S, Jing L, Feng Y, Chen L. Marked reduction in haemoglobin levels secondary to ceftizoxime-induced immune haemolytic anaemia in diabetic patients. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(4):812-814.

¹⁴Dara RC, Sharma R, Bhardwaj H. Severe drug-induced immune hemolysis due to ceftriaxone. *Asian J. Transfus. Sci*. 2020;14(2):187-191.

¹⁵Hamid NC, Malek KA, Nasir NM, Nasir NM. Pneumocystis jirovecii Pneumonia with a Normal Early Chest Radiography and Complicated with Drug-Induced Immune Hemolytic Anemia: A Case Report. *The American Journal of Case Reports*. 2022;23:e936278-1.

¹⁶Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2017;177(2):208-220.

¹⁷Havey TC, Cserti-Gazdewich C, Sholzberg M, Keystone JS, Gold WL. Case report: recurrent disseminated intravascular coagulation caused by intermittent dosing of rifampin. *Am J Trop Med*. 2012;86(2):264-267.

¹⁸Sanwal C, Kaldas A, Surani S, Bailey M. Rifampin-Induced Acute Intravascular Hemolysis Leading to Heme Pigment-Related Kidney Injury. *Cureus*. 2020;12(7):e9120.

¹⁹Stevens-Cohen P, Zaghi F, Zhu L. A Rare Case of Hydrochlorothiazide-Induced Hemolytic Anemia. *Cureus*. 2021;13(8):e17453.

²⁰Johnson ST, Fueger JT, Gottschal JL. One center's experience: the serology and drugs associated with drug-induced immune hemolytic anemia—a new paradigm. *Transfusion*. 2007;47(4):697-702, 2007.

²¹BAE, Ju Young et al. Anemia hemolítica Coombs-negativa em um homem com COVID-19. *Relatos de Casos Clínicos*. 2021;9(7):e04503.

²²Garratty G, Arndt PA. Drugs that have been shown to cause drug-induced immune hemolytic anemia or positive direct antiglobulin tests: some interesting findings since 2007. *Immunohematology*. 2014;30(2):66-79.

²³Gong JH, Liu GJ, Zhou F, Sun ZQ. Dabigatran-induced chronic progressive immune hemolytic anemia: A case report. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2020;29(8):1-2.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Sílvia Leticia do Nascimento e Silva Ferraz, Daniele Nataly de Alencar, Yone Caroline Silva,
Janyerson Dannys Pereira da Silva, Éverton José Ferreira de Araújo

- ²⁴Ishii H, Sato T, Ishibashi M, Yokoyama H, Saito T, Tasaki T, *et al.* A case of immune complex type hemolytic anemia by initial micafungin administration. *Int J Infect Dis.* 2022;0(0):755–757.
- ²⁵Wu Y, Ji Y, Liu Y, Wu D, Liang J, *et al.* Case Report: Oral Cimetidine Administration Causes Drug-Induced Immune Hemolytic Anemia by Eliciting the Production of Cimetidine-Dependent Antibodies and Drug-Independent Non-specific Antibodies. *Front Med.* 2021;8:1–9
- ²⁶Lois TAE, López-Polín A, Norman FF, Monge-Maillo B, López-Vélez, R, Perez-Molina JA. Delayed haemolysis secondary to treatment of severe malaria with intravenous artesunate: Report on the experience of a referral centre for tropical infections in Spain. *Travel medicine and infectious disease.* 2017;15:52–56.
- ²⁷Fanello C, Onyamboko M, Lee SJ, Woodrow C, Setaphan S, Chotivanick K *et al.* Post-treatment haemolysis in African children with hyperparasitaemic falciparum malaria; a randomized comparison of artesunate and quinine. *BMC Infect. Dis.* 2017;17(1):575-583.
- ²⁸Camprubí D, Pereira A, Rodriguez-Valero N, Almuedo A, Varo R, Calsas-Pascual C *et al.* Positive direct antiglobulin test in post-artesunate delayed haemolysis: more than a coincidence? *Malar. J.* 2019;18(1)128-135.
- ²⁹Savargaonkar D, Das MK, Verma A, Miltra JK, Yadav CP, Srivastava B. Delayed haemolysis after treatment with intravenous artesunate in patients with severe malaria in India. *Malar J.* 2020;19(1):39-45.
- ³⁰Lo YH, MOK K. L. High dose vitamin C induced methemoglobinemia and hemolytic anemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Am J Emerg Med.* 2020;38(11):2488.e3-2488.e5.
- ³¹Maillart E, Leemans S, Van Noten H, Vandergraesen T, Mahadeb B, Salaouatchi MT *et al.* A case report of serious haemolysis in a glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient COVID-19 patient receiving hydroxychloroquine. *Infect Dis.* 2020;52(9):659–61.