



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

FABRICIA TATIANE VIEIRA DO NASCIMENTO

**ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTOS: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA SOBRE IDENTIFICAÇÃO DE AGENTES HEMATOTÓXICOS E
IMPLICAÇÕES CLÍNICAS**

Recife
2024

FABRICIA TATIANE VIEIRA DO NASCIMENTO

**ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTOS: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA SOBRE IDENTIFICAÇÃO DE AGENTES HEMATOTÓXICOS E
IMPLICAÇÕES CLÍNICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Betânia Lucena Domingues Hatzlhofer

Recife

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Nascimento, Fabricia Tatiane Vieira do.

Anemia Hemolítica Induzida Por Medicamentos: Uma Revisão Integrativa
Sobre Identificação De Agentes Hematotóxicos E Implicações Clínicas / Fabricia
Tatiane Vieira do Nascimento. - Recife, 2024.

68 p. : il., tab.

Orientador(a): Betânia Lucena Domingues Hatzlhofer

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2024.

Inclui referências, apêndices.

1. Anemia hemolítica. 2. Hematotoxicidade. 3. Medicamento hematotóxico.
4. Reações adversas a medicamentos. I. Hatzlhofer, Betânia Lucena Domingues.
(Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA



Aprovada em: 29/11/2024.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Betânia Lucena Domingues Hatzlhofer
(Presidente e Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Dra. Viviane do Nascimento e Silva Alencar
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Saulo Henrique Silva
(Examinador)
Hemobrás

Prof. Dr. Samuel Daniel de Sousa
(Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Profº. Drº. Alfredo Macedo Gomes

VICE – REITOR

Profº. Drº. Moacyr Cunha de Araújo Filho

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Profª. Drª. Daniela da Silva Feitosa

VICE – DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Profª. Drª. Cinthia Rodrigues de Vasconcelos

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Profª. Drª. Elba Lúcia Cavalcanti de Amorim

VICE – CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Profª. Drª. Daniela Patrícia Cerqueira Macedo

COORDENADOR DO CURSO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Profª. Drª. Jane Sheila Higino

VICE – COORDENADOR DO CURSO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Profº. Drº. Antônio José Alves

AGRADECIMENTOS

A Deus, fonte de toda força e inspiração, ofereço o primeiro e mais profundo agradecimento. Durante os momentos de dificuldade ao longo da graduação, senti Sua presença sustentando-me, cobrindo-me com graça e misericórdia. Foi na fé que encontrei abrigo e renovação para prosseguir quando os caminhos pareciam mais desafiadores. Aos meus pais, Valdijane e Sebastião, cuja paciência, amor incondicional e suporte constante foram pilares fundamentais nesta jornada. Cada palavra de incentivo, cada gesto de cuidado, e cada sacrifício feito por mim são marcas eternas em meu coração. Vocês me ensinaram que o esforço e a dedicação são as bases de qualquer conquista.

Ao meu noivo, Titto, farmacêutico e companheiro de vida, que me acompanhou com cuidado, amor e uma dedicação que ultrapassaram todas as expectativas. Seu companheirismo, suas palavras de motivação e, muitas vezes, seu auxílio direto nos conteúdos que eu mais enfrentava dificuldade, foram essenciais. Você não apenas caminhou ao meu lado, mas muitas vezes carregou meus fardos. Aos amigos de jornada acadêmica, verdadeiros parceiros nos estudos e na superação de desafios: Alberto, Eduarda, Giovanna, Guilherme, Lyra, Priscila, Rodrigo e Weydson. Obrigada por cada momento de troca, pelas risadas que aliviaram as tensões, e pela amizade que tornará eternamente inesquecível esta fase.

Aos amigos da vida, companheiros que estiveram comigo nos momentos de pausa, ajudando-me a renovar as forças para seguir em frente: Dallas, Dante, Fuillarar, Lamark, Micaella, Marco, Marcelo, Roger, Sakata e Yolanda. Vocês me trouxeram leveza quando precisei renovar minhas forças e retomar o foco. A cada um que cruzou meu caminho e contribuiu para a realização deste sonho, meu mais sincero agradecimento. Cada pessoa mencionada carrega um pedaço desta conquista, que é tão nossa quanto minha. Que este trabalho seja uma homenagem ao apoio e ao amor que recebi ao longo dessa caminhada.

EPÍGRAFE

“A saúde não é apenas a ausência de doença, mas uma harmonia profunda do corpo, mente e espírito.” (*John Wesley*)

RESUMO

A anemia hemolítica é caracterizada pela destruição prematura das hemácias, que pode ocorrer por diversas causas, sendo uma delas a induzida por medicamentos. Medicamentos hematotóxicos, como antibióticos e antineoplásicos, têm se mostrado causas significativas dessa condição, muitas vezes de difícil diagnóstico devido aos variados mecanismos patológicos envolvidos, como reações autoimunes, estresse oxidativo e toxicidade direta às células sanguíneas. Esses medicamentos podem desencadear reações adversas de maneira imprevisível, podendo evoluir para uma anemia hemolítica induzida por medicamentos (AHIM), o que exige atenção especializada no manejo clínico. Este trabalho consiste em uma revisão integrativa sobre identificação de agentes hematotóxicos e implicações clínicas. A metodologia envolveu identificar medicamentos hematotóxicos associados à AHIM e suas implicações clínicas. Foram utilizadas bases de dados como SciELO, PubMed, ScienceDirect e Google Scholar, com critérios de inclusão que focaram em estudos originais realizados em humanos, que investigam a relação entre medicamentos e anemia hemolítica. A busca inicial encontrou 134.085 trabalhos, dos quais 119 foram selecionados após análise de títulos e resumos. A partir desses, 50 estudos foram lidos por completo, resultando na escolha de 38 estudos que melhor atenderam aos critérios metodológicos. A revisão identificou os antimicrobianos, especialmente as cefalosporinas, como os medicamentos mais frequentemente associados à AHIM, além de antineoplásicos. Os sintomas mais comuns incluem fadiga, icterícia e urina escura, com diagnóstico confirmado pela resolução da hemólise após suspensão do medicamento e exames laboratoriais. A descontinuação do fármaco é a principal medida terapêutica, embora em casos graves seja necessário o uso de corticoides e suporte hemoterápico. A maioria dos pacientes se recupera, mas desfechos fatais podem ocorrer em casos de hemólise severa, especialmente com comorbidades ou comprometimento imunológico. Esses resultados destacam a complexidade da AHIM e a necessidade de mais estudos para aprimorar prevenção e tratamento.

Palavras chaves: anemia hemolítica, medicamento hematotóxico, hematotoxicidade, reações adversas a medicamentos.

ABSTRACT

Hemolytic anemia is characterized by the premature destruction of red blood cells, which can result from various causes, including drug-induced mechanisms. Hematotoxic drugs, such as antibiotics and antineoplastics, are significant contributors to this condition, often posing diagnostic challenges due to the diverse pathological mechanisms involved, including autoimmune reactions, oxidative stress, and direct cellular toxicity. These drugs can trigger unpredictable adverse reactions, leading to drug-induced hemolytic anemia (AHIM), necessitating specialized clinical management. This study presents an integrative review focused on the identification of hematotoxic agents and their clinical implications. The methodology included identifying hematotoxic drugs associated with DIHA and their clinical outcomes. Data were collected from databases such as SciELO, PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar, with inclusion criteria emphasizing original studies conducted in humans that investigated the relationship between drugs and hemolytic anemia. An initial search identified 134,085 articles, from which 119 were selected based on title and abstract screening. Of these, 50 studies were fully reviewed, and 38 were chosen for meeting methodological criteria. The review identified antimicrobials, particularly cephalosporins, as the most frequently associated drugs with DIHA, alongside antineoplastics. Common symptoms include fatigue, jaundice, and dark urine, with diagnosis confirmed by resolving hemolysis after drug discontinuation and laboratory tests. Drug discontinuation is the primary therapeutic approach; however, severe cases may require corticosteroids and hemotherapy. While most patients recover, severe hemolysis, particularly in individuals with comorbidities or immunological compromise, can lead to fatal outcomes. These findings underscore the complexity of DIHA and the critical need for further studies to improve prevention and treatment strategies.

Keywords: hemolytic anemia, hematotoxic drug, hematotoxicity, adverse drug reactions.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de classificação da anemia hemolítica.	18
Figura 2 – Esfregaço sanguíneo de um paciente com AHIM causada por ceftriaxona.	23
Figura 3 – Percentagem de casos reportados por classe de medicamentos.	31
Figura 4 – Percentagem de casos reportados por tipo de antimicrobiano.....	32
Figura 5 – Principais mecanismos de hemólise na AHIM.....	35
Figura 6 – Biópsia renal mostrando túbulos carregados de Hb livre.	39
Figura 7 – Reações negativas e positivas de 3 técnicas de DAT.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Exemplos de diferentes tipos de anemias hemolíticas e suas classificações.	19
Tabela 2 – Lista de todos os medicamentos associados a anemia hemolítica nos estudos; classes farmacêuticas; tipos; e número de casos reportados.....	30

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	13
2.1 ANEMIA HEMOLÍTICA	13
2.1.1 Contexto Histórico	14
2.1.2 Definição e Classificação	15
2.2 ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTOS	19
2.2.1 Manifestações Clínicas e Diagnóstico	22
2.2.3 Tratamento.....	24
3 OBJETIVOS.....	26
3.1 OBJETIVO GERAL	26
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
4 METODOLOGIA	27
4.1 REVISÃO DA LITERATURA.....	27
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
5.1 MECANISMOS DE HEMÓLISE	34
5.2 SINTOMAS, MARCADORES E DIAGNÓSTICO	38
5.3 TRATAMENTO E PROGNÓSTICOS.....	44
6 CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS.....	50
APÊNDICE A – Tabela Descritiva Dos Estudos Incluídos.....	61

1 INTRODUÇÃO

As hemácias, ou eritrócitos, são responsáveis pelo transporte de oxigênio e dióxido de carbono no sangue, com uma vida útil média de 120 dias, desde a formação de reticulócitos na medula óssea até sua destruição no baço e fígado. Quando a duração de vida das hemácias é reduzida para menos de 120 dias, ocorre a síndrome hemolítica, caracterizada pela destruição prematura das células vermelhas do sangue. Caso a medula óssea não consiga compensar essa perda, desenvolve-se a anemia hemolítica, que pode ser hereditária, como nas hemoglobinopatias ou esferocitose hereditária, ou adquirida, em resposta a doenças autoimunes, infecções ou traumas. As anemias hemolíticas podem ter uma evolução crônica, com destruição gradual das hemácias, ou aguda, com uma perda rápida e significativa das células. (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Esta condição hematológica complexa leva a uma série de manifestações clínicas e complicações que podem ser leves, médias ou graves. Os sintomas mais característicos são fadiga, palidez, icterícia e, em casos mais severos, insuficiência cardíaca, renal e outras complicações (SCHREZENMEIER; HEIMPEL, 1998). Entre as múltiplas etiologias da anemia hemolítica, os medicamentos têm emergido como uma causa significativa e frequentemente negligenciada. Medicamentos hematotóxicos podem induzir anemia hemolítica através de diversos mecanismos patológicos, incluindo reações autoimunes, estresse oxidativo e toxicidade direta aos eritrócitos (PIERCE; NESTER, 2011).

A literatura científica tem identificado várias classes de medicamentos associadas à anemia hemolítica induzida por medicamentos (AHIM), como antibióticos, antineoplásicos, antivirais e antimaláricos, os quais envolvem distintos mecanismos de ação. Essa diversidade dificulta a identificação dos agentes causadores e torna o gerenciamento clínico desafiador para os profissionais de saúde (JOHNSON; FUEGER; GOTTSCHALL, 2007). Nesse contexto, destaca-se a importância de identificar e classificar os principais medicamentos hematotóxicos capazes de induzir anemia hemolítica, avaliando suas implicações clínicas, sintomas predominantes, mecanismos de ação e métodos diagnósticos empregados. Além disso, analisar os desfechos mais comuns, considerando a evolução da doença e os tratamentos aplicados, pode oferecer uma visão mais clara sobre os processos fisiopatológicos envolvidos e auxiliar no gerenciamento adequado dessa condição.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 ANEMIA HEMOLÍTICA

A anemia hemolítica é um distúrbio hematológico caracterizado pela destruição prematura das hemácias, resultando em uma redução significativa na contagem de glóbulos vermelhos no sangue e, conseqüentemente, na capacidade de transporte de oxigênio para os tecidos. Após serem liberadas da medula óssea como reticulócitos para o sistema circulatório, onde desempenham funções vitais, normalmente, as hemácias têm uma vida útil de aproximadamente 120 dias antes de serem removidas pelos macrófagos. No entanto, em casos de anemia hemolítica, a destruição acelerada dessas células supera a capacidade da medula óssea de produzir novas hemácias em quantidade suficiente, levando ao desequilíbrio hematológico. Esse processo pode ser causado por diversos fatores, incluindo alterações intrínsecas nas hemácias (como defeitos de membrana ou hemoglobinopatias) ou fatores extrínsecos, como infecções, reações imunológicas ou o uso de medicamentos (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

As hemácias desempenham a função vital de transporte de oxigênio dos pulmões para os tecidos periféricos e de remoção do dióxido de carbono para excreção pulmonar (RISINGER; KALFA, 2020). Após completarem seu ciclo de vida, elas são removidas principalmente por dois mecanismos principais: esplênico e hepático. O baço identifica e elimina as hemácias envelhecidas ou danificadas por meio de sua rede reticulada de macrófagos especializados, que realizam a fagocitose e a degradação dessas células. Já o fígado também contribui significativamente para esse processo, reciclando e processando os componentes das hemácias, com a ajuda de macrófagos hepáticos que promovem a degradação da hemoglobina (Hb) e a recirculação de ferro (DE BACK et al., 2014). Esse ciclo de degradação e reciclagem é fundamental para a manutenção do equilíbrio hematológico e para a prevenção de sobrecarga de ferro no organismo.

A destruição das hemácias após 120 dias está relacionada a vários fatores fisiológicos. A membrana celular das hemácias, ao longo do tempo, perde a flexibilidade e a integridade estrutural, sendo mais suscetível a danos. A ausência de núcleo limita a capacidade de reparo e síntese de novas proteínas, comprometendo a funcionalidade celular. Além disso, a acumulação de produtos metabólicos durante o

ciclo de transporte gasoso e o desgaste mecânico causado pela passagem constante através dos vasos sanguíneos contribuem para a deterioração das hemácias (ROGERS; DOCTOR, 2020). Na anemia hemolítica, esse processo de destruição celular é exacerbado, levando à subsequente manifestação de sinais clínicos e laboratoriais de elevação no catabolismo da Hb e aumento na produção de eritrócitos.

As anemias hemolíticas são tradicionalmente divididas em intrínsecas e extrínsecas. As intrínsecas, geralmente congênitas, incluem hemoglobinopatias como anemia falciforme e talassemia, distúrbios da membrana eritrocitária como esferocitose e eliptocitose hereditária, e anormalidades metabólicas como deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e piruvato quinase. As extrínsecas, predominantemente adquiridas, englobam anemia mediada por anticorpos (incluindo anemias hemolíticas autoimunes), exposição a oxidantes, doenças infecciosas, toxinas e venenos, hiperesplenismo, trauma mecânico das hemácias, e anemia induzida por drogas (BALDWIN; PANDEY; OLAREWAJU, 2023). Esta classificação será abordada com mais profundidade no decorrer desta revisão.

Dentro das anemias hemolíticas adquiridas, a AHIM é uma condição rara, mas clinicamente significativa. Os fármacos podem causar hemólise por meio de reações imunomediadas, onde o sistema imunológico ataca os eritrócitos, ou por danos diretos à membrana celular das hemácias. Os mecanismos incluem a produção de anticorpos contra as hemácias e a geração de radicais livres que causam estresse oxidativo (HANSEN; FREDERIKSEN, 2024). Assim, a AHIM destaca a necessidade de monitoramento cuidadoso dos efeitos adversos dos medicamentos e de uma gestão apropriada das reações hemolíticas.

2.1.1 Contexto Histórico

A anemia hemolítica foi documentada de forma gradual ao longo da história. Na Antiguidade, em 400 a.C., Hipócrates desenvolveu a teoria humoral, buscando correlacionar os componentes do sangue com a saúde e a doença, e associava sintomas de fraqueza e palidez à "corrupção do sangue". Enquanto Galeno, no século II d.C., descreveu um caso de icterícia não relacionada ao fígado, sugerindo a destruição dos eritrócitos (MACK; FREEDMAN, 2000). Uma das primeiras formas documentadas da condição foi a hemoglobinúria paroxística fria, relatada por Johannes Actuarius, médico-chefe do império bizantino, em Constantinopla, onde um

paciente cuja urina escurecia após exposição ao frio, era um indicativo de um caso de anemia hemolítica autoimune causada pelas baixas temperaturas.

No século XIX, estudos iniciais de Andral fizeram avanços importantes ao descrever anemia espontânea, sugerindo que a destruição das hemácias, e não apenas a perda de sangue, poderia ser a causa (ANDRAL, 1843). Depois, Vogel associou a coloração da urina à decomposição dos eritrócitos, ligando febres e infecções à anemia hemolítica (MACK; FREEDMAN, 2000). Em 1871, Vanlair e Masius identificaram a microcitose, observando a destruição prematura dos glóbulos vermelhos e sua relação com a icterícia. Suas descobertas sobre a produção de bilirrubina a partir da hemólise consolidaram a compreensão da anemia hemolítica como uma condição clínica distinta, permitindo avanços no diagnóstico e tratamento nos séculos seguintes.

E então, o conhecimento sobre a anemia hemolítica começou a ser delineado no final do século XIX, quando médicos observaram essas formas de anemia que não estavam relacionadas apenas à deficiência de nutrientes, mas também à destruição excessiva de hemácias. Durante o século XX, com o advento de novos tratamentos farmacológicos, começaram a ser documentadas formas de hemólise associadas ao uso de medicamentos. Snapper, Harris, Dausset, Contu e Worlledge foram alguns dos pioneiros a documentar na literatura, casos de AHIM, chegando a uma lista de mais de 50 medicamentos hematotóxicos (GARRATTY, 2010). Essas descobertas iniciais pavimentaram o caminho para uma compreensão mais aprofundada dos fatores que desencadeiam essa condição e dos mecanismos envolvidos.

2.1.2 Definição e Classificação

Anemia hemolítica é um termo coletivo para várias doenças. Ela pode ser definida como um distúrbio hematológico caracterizado pela destruição prematura das hemácias, superando a capacidade compensatória da medula óssea de produzir novas células, levando a uma redução substancial na contagem de eritrócitos circulantes (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013), desencadeando uma série de complicações. O desequilíbrio entre a hemólise e a eritropoiese pode originar-se de diversos fatores, e esses fatores são utilizados como parâmetros para a classificação. Embora não haja uma hierarquia rígida que integre todas as classificações de maneira sequencial, como se uma classificação fosse "interna" à outra, há critérios principais

utilizados para diferenciar os tipos de anemia hemolítica, que são os aspectos fisiopatológicos, etiológicos e clínicos (GALLAGHER, 2022).

As classificações distinguem principalmente entre formas autoimunes e não autoimunes. A anemia hemolítica autoimune é subdividida em dois principais tipos com base na temperatura em que os autoanticorpos reagem com as hemácias: autoimune "quente" e "fria". A anemia hemolítica autoimune quente, forma mais comum, envolve autoanticorpos IgG que se ligam às hemácias a 37°C, levando à destruição das células principalmente no baço através de hemólise extravascular. Em contraste, a anemia hemolítica autoimune fria é geralmente mediada por autoanticorpos IgM, podendo ocorrer também por autoanticorpos IgM, que se ligam às hemácias em temperaturas mais baixas, ativando o sistema complemento, o que pode resultar em hemólise intravascular ou extravascular, frequentemente agravada por exposição ao frio (BERENTSEN, 2020; HILL; HILL, 2018).

As anemias hemolíticas não autoimunes envolvem a destruição das hemácias por mecanismos que não dependem de uma resposta imunológica aberrante dirigida aos próprios glóbulos vermelhos. Em vez disso, essas condições podem ser causadas por fatores externos, como traumas mecânicos, infecções, exposição a toxinas, ou disfunções no microambiente vascular. Um exemplo comum é a anemia hemolítica microangiopática, onde a fragmentação dos glóbulos vermelhos ocorre devido ao estreitamento ou dano nos pequenos vasos sanguíneos, normalmente associado a condições como a síndrome hemolítico-urêmica e a púrpura trombocitopênica trombótica (HUANG et al., 2020; ZHENG et al., 2020). Outras causas incluem a exposição a venenos, como os de cobras, e a presença de válvulas cardíacas protéticas que geram trauma mecânico. Além disso, fatores infecciosos, como malária e infecções bacterianas também podem resultar na lise direta das hemácias (CARVALHO et al., 2021; MICHAEL et al., 2022).

As demais classificações utilizam critérios como o local de hemólise e a etiologia, permitindo uma análise mais detalhada da origem e do mecanismo subjacente à destruição dos eritrócitos. Quanto ao local de hemólise, a classificação distingue entre hemólise intravascular e extravascular, dependendo do local onde ocorre a destruição das hemácias. A hemólise intravascular refere-se à destruição das hemácias dentro da corrente sanguínea, resultando na liberação de seu conteúdo celular no plasma. Fatores como trauma mecânico de endotélio lesado, ativação do sistema complemento na superfície das células, além de agentes infecciosos, podem

provocar a degradação direta da membrana das hemácias e a subsequente destruição celular (BRAIN, 1978; SELWYN, 1954). Condições como a hemoglobinúria paroxística noturna e a anemia hemolítica microangiopática, incluindo a síndrome hemolítico-urêmica e a púrpura trombocitopênica trombótica, são exemplos típicos de hemólise intravascular.

Por outro lado, na hemólise extravascular, a destruição das hemácias ocorre fora da circulação, principalmente no baço e no fígado, por meio da ação dos macrófagos do sistema reticuloendotelial. Um exemplo clássico é a esferocitose hereditária, onde as hemácias deformadas, ou esferocíticas, são fagocitadas pelos macrófagos esplênicos devido à sua forma anormal (NORONHA, 2016; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013). Da mesma forma, nas anemias hemolíticas autoimunes, os eritrócitos marcados por anticorpos são reconhecidos e removidos por fagocitose no baço, caracterizando essa hemólise como extravascular. Esse processo tende a ser menos severo que a hemólise intravascular, mas pode resultar em destruição crônica das hemácias em condições prolongadas (BERENTSEN; BARCELLINI, 2021).

Do ponto de vista etiológico, a anemia hemolítica pode ser classificada em congênita e adquirida. Essa divisão se relaciona com a natureza da alteração: as formas congênitas surgem de defeitos intrínsecos, como alterações genéticas, que afetam a membrana, a Hb ou as enzimas das hemácias (ZANINONI et al., 2020). Por outro lado, as adquiridas são provocadas por fatores extrínsecos, como reações imunes, infecções ou traumas físicos. Dessa forma, enquanto as anemias autoimunes são exclusivamente adquiridas, as não autoimunes podem ter origem congênita ou adquirida, abrangendo tanto defeitos genéticos hereditários quanto condições provocadas por fatores externos. (NORONHA, 2016).

As formas congênitas são causadas por defeitos genéticos intrínsecos nas hemácias, como as alterações nas membranas celulares, na Hb ou nas enzimas, resultando em destruição prematura dessas células. Exemplos incluem a esferocitose hereditária e a deficiência de G6PD. Já as formas adquiridas são provocadas por fatores externos, como reações autoimunes, infecções, traumas físicos ou medicamentos, que induzem a destruição das hemácias normalmente saudáveis. Assim, enquanto as anemias autoimunes são sempre adquiridas, as anemias não autoimunes podem ser tanto congênitas quanto adquiridas, englobando desde

defeitos hereditários até condições provocadas por agentes externos, como infecções ou fármacos (GARRATTY, 2009; ZANINONI et al., 2020).

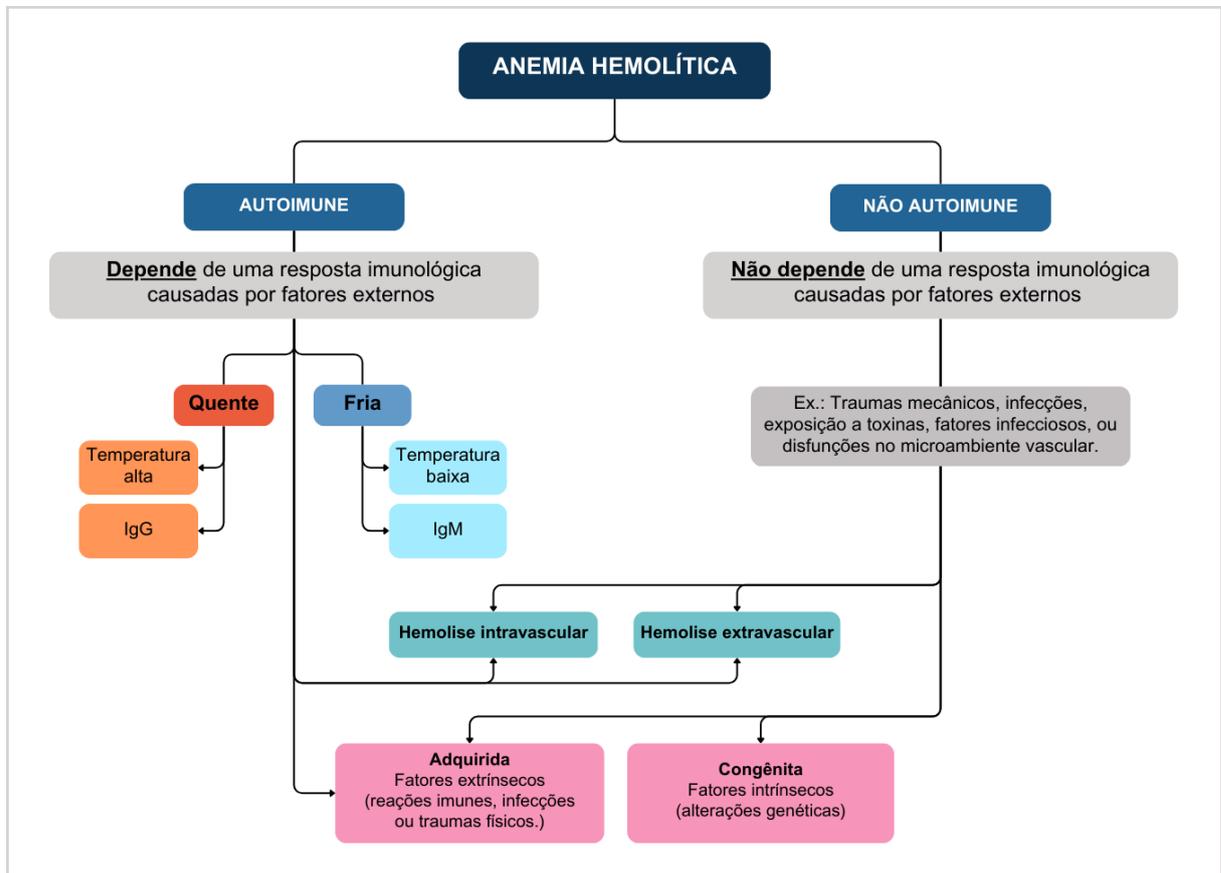


Figura 1 – Fluxograma de classificação da anemia hemolítica. **Fonte:** A autora, 2024.

As anemias hemolíticas adquiridas podem ser causadas por fatores imunológicos, infecciosos, mecânicos ou tóxicos. A anemia hemolítica autoimune é um exemplo clássico, caracterizado pela destruição das hemácias mediada por anticorpos. Estes anticorpos podem ser do tipo quente ou frio, atuando em diferentes temperaturas. Outras formas adquiridas não autoimunes incluem a hemólise induzida por infecções, como a malária, ou condições mecânicas, como a hemólise resultante de próteses valvulares cardíacas. Além disso, toxinas bacterianas de patógenos como *Clostridium perfringens* também podem desencadear a destruição das hemácias (PHILLIPS; HENDERSON, 2018). A figura 1 ilustra essas definições e as relaciona, e à seguir, a tabela 1 apresenta alguns exemplos de anemias hemolíticas e suas classificações.

Tabela 1 – Exemplos de diferentes tipos de anemias hemolíticas e suas classificações.

TIPO DE ANEMIA HEMOLÍTICA	TIPO DE HEMÓLISE	ETIOLOGIA	EVOLUÇÃO TEMPORAL	DESCRIÇÃO
Esferocitose Hereditária	Extravascular	Congênita	Crônica	Defeito na membrana das hemácias, levando à destruição precoce no baço.
Anemia Hemolítica Autoimune (AHAI)	Pode ser Intravascular ou Extravascular	Adquirida	Aguda ou Crônica	Anticorpos atacam os próprios eritrócitos, com variação na temperatura de atuação dos anticorpos.
Anemia Hemolítica Induzida por Medicamentos	Pode ser Intravascular ou Extravascular	Adquirida	Aguda ou Crônica	Medicamentos provocam destruição dos eritrócitos por mecanismos imunológicos ou tóxicos.
Anemia Hemolítica por Trauma Mecânico	Intravascular	Adquirida	Aguda	Danos físicos como queimaduras extensas ou impacto de próteses valvulares cardíacas causam destruição das hemácias.
Anemia Hemolítica por Venenos	Pode ser Intravascular ou Extravascular	Adquirida	Aguda ou Crônica	Venenos de cobras, abelhas, vespas, escorpiões causam destruição das hemácias.
Anemia Hemolítica por Infecções	Pode ser Intravascular ou Extravascular	Adquirida	Aguda ou Crônica	Infecções parasitárias ou bacterianas resultam na destruição das hemácias invadidas ou danificadas.

Fonte: A autora, 2024.

A correta classificação da anemia hemolítica é uma importante ferramenta para um diagnóstico preciso e para a escolha adequada do tratamento. Compreender se a hemólise é intravascular ou extravascular, por exemplo, permite orientar a seleção de testes específicos e facilita o monitoramento do progresso do tratamento. Essa distinção também ajuda a identificar as causas subjacentes da anemia e a adaptar a abordagem clínica, propiciando uma gestão eficaz da condição e a melhoria do prognóstico dos pacientes (SCHREZENMEIER; HEIMPEL, 1998).

2.2 ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTOS

A AHIM é um tipo raro de anemia hemolítica autoimune adquirida, caracterizada por uma queda abrupta nos níveis de Hb após a exposição a medicamentos

específicos. Embora seja uma condição rara, a AHIM pode ser fatal caso não seja identificada e tratada rapidamente. Apesar de avanços no reconhecimento de fármacos causadores e na identificação de possíveis mecanismos imunológicos, muitos aspectos dessa doença permanecem pouco compreendidos. Há uma grande probabilidade de a AHIM ser uma condição subnotificada em decorrência dessa falta de métodos de diagnóstico específicos, o que contribui para a escassez de dados robustos sobre sua verdadeira incidência e prevalência (CHEN; ZHAN, 2014; HALEY et al., 2014).

Sua incidência exata não é completamente estabelecida, mas estima-se que ela ocorra em cerca de 1 caso por milhão de habitantes da população mundial. No entanto, esse número pode ser subestimado devido ao subdiagnóstico, já que a condição frequentemente é difícil de identificar devido à sua natureza variável e aos mecanismos patológicos múltiplos envolvidos. Estudos de grandes pesquisadores, como G. Garratty, um imuno-hematologista de destaque no campo, contribuem para essa estimativa, reforçando a relevância de monitoramento adequado em casos de suspeita. Em seus estudos, ele revela que a maioria dos relatos de AHIM são de episódios grave, e sugere que há muitos outros casos menos graves que não estão sendo identificados corretamente. Além disso, mais de 130 fármacos já foram identificados como potenciais causadores dessa condição, abrangendo uma ampla gama de classes terapêuticas que são amplamente utilizados (MAQUET et al., 2024).

A fisiopatologia da AHIM envolve interações complexas entre o fármaco e o sistema imunológico. Os mecanismos pelos quais os medicamentos induzem hemólise geralmente estão associados à produção de anticorpos direcionados contra os eritrócitos em presença do fármaco ou de seus metabólitos. Essas reações podem ocorrer por meio de mecanismos imunológicos diversos, como a formação de complexos imunes, a adsorção do medicamento à membrana eritrocitária ou a modificação da estrutura da célula pelo fármaco, tornando-a um corpo estranho (LORIAMINI; CSERTI-GAZDEWICH; BRANCH, 2024). Estudos sugerem que cerca de 20% dos casos estão associados a medicamentos que induzem anticorpos independentes do fármaco, enquanto os 80% restantes decorrem de anticorpos dependentes de medicamentos, sendo esta última a forma mais frequentemente relatada (ARNDT; GARRATTY, 2005).

Para que uma substância química seja imunogênica, ela geralmente precisa ter um peso molecular superior a 1.000 kDa, preferencialmente, algo acima de 10.000

kDa. Medicamentos como a penicilina, cujo peso molecular gira em torno de 300 kDa, são considerados antigênicos, mas não imunogênicos, a menos que se conectem a uma proteína transportadora maior, formando um complexo capaz de ativar o sistema imunológico (GARRATTY, 2010). Tradicionalmente, a teoria sugere que essa ligação deve ser covalente para gerar uma resposta imune, embora ideias mais recentes não enfatizem tanto essa necessidade. Os complexos formados podem desencadear anticorpos que reconhecem o medicamento, uma combinação de medicamento e proteína, ou apenas a proteína transportadora (HILL; HILL, 2018). Existem muitos medicamentos que estão implicados em causar AHIM, variando de antimicrobianos, antineoplásicos a anti-inflamatórios (DARA; SHARMA; BHARDWAJ, 2020a).

Os medicamentos antimicrobianos, particularmente as cefalosporinas, destacam-se como os agentes mais frequentemente relacionados à AHIM. Ceftriaxona, cefotetan e ceftazidime têm sido descritos como principais desencadeadores. Outras classes incluem anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como o diclofenaco, e quimioterápicos, como a fludarabina. Estudos epidemiológicos indicam que antimicrobianos representam cerca de 40% dos casos relatados de AHIM. Além disso, drogas utilizadas em tratamentos prolongados, como imunossupressores em pacientes transplantados, aumentam a complexidade dos casos devido à interação com sistemas imunológicos já comprometidos (NEUMAN et al., 2014).

Apesar de ser considerada uma complicação rara, a AHIM é particularmente relevante no contexto hospitalar. A literatura enfatiza a importância de uma avaliação cuidadosa das terapias farmacológicas nesses casos, principalmente em situações de polifarmácia. O aumento global no uso de antimicrobianos de largo espectro e quimioterápicos é um fator contribuinte para o número crescente de relatos dessa condição, mesmo considerando o subdiagnóstico. Pelo menos, os avanços nas técnicas laboratoriais, como o uso de testes sorológicos mais sensíveis, têm permitido melhor identificação e caracterização de novos agentes causadores. Resta agora uma maior atenção a esta condição, para que novos estudos possibilitem um conhecimento mais aprofundado e proporcione a diminuição de casos (HANSEN; FREDERIKSEN, 2024). Todos estes aspectos serão explorados com maior profundidade ao longo desta revisão.

2.2.1 Manifestações Clínicas e Diagnóstico

As manifestações clínicas da AHIM podem variar amplamente. Os pacientes acometidos podem exibir sintomas como anemia de diferentes graus — leve, moderada ou grave. Em casos de anemia leve, os sintomas geralmente incluem apenas cansaço discreto, palidez e tolerância reduzida ao esforço físico, o que pode dificultar a identificação precoce. Na anemia moderada, é comum observar sintomas como taquicardia, fraqueza acentuada, tontura e intolerância a atividades físicas mais intensas, indicando uma maior incapacidade de transporte de oxigênio para os tecidos. Nos episódios graves, os pacientes frequentemente enfrentam dispneia em repouso, palpitações marcantes e uma deterioração funcional que pode levar ao colapso cardiovascular, necessitando de intervenções emergenciais. A progressão para quadros mais severos está intimamente relacionada à velocidade da destruição dos eritrócitos, que pode exceder a capacidade da medula óssea de compensar com a produção de novas células. (CHEN; ZHAN, 2014; MAQUET et al., 2022).

Esta condição se manifesta com uma variedade de sinais e sintomas que refletem a destruição das hemácias. Como já mencionado anteriormente, esta destruição pode ser classificada em hemólise extravascular e intravascular, com marcadores e apresentações clínicas distintas. Os sintomas comuns incluem fadiga, palidez, icterícia e urina escura, com um início rápido geralmente associado à introdução de certos medicamentos. Os principais marcadores clínicos incluem o teste de Coombs, ou Antiglobulina indireta (DAT), que detecta a presença de anticorpos ou complemento na superfície dos eritrócitos. Este teste normalmente resulta positivo para anticorpos IgG, especialmente nos casos dependentes do medicamento, indicando a resposta do sistema imunológico aos glóbulos vermelhos modificados pelo medicamento (PHILLIPS; HENDERSON, 2018).

Hematologicamente, os pacientes geralmente apresentam anemia, com presença acentuada de reticulócitos (figura 2), indicando a resposta da medula óssea à hemólise, esferócitos (figura 2), que são um sinal característico da hemólise extravascular, e em casos mais graves, esquistócitos. Do ponto de vista bioquímico, os níveis de lactato desidrogenase (LDH) e bilirrubina são frequentemente elevados, refletindo a quebra das hemácias. O nível de haptoglobina é diminuído, uma vez que esta proteína é consumida ao se ligar à Hb livre liberada durante a hemólise. Em casos mais graves de hemólise intravascular, a presença de Hb livre na urina pode ser

observada, contribuindo ainda mais para a caracterização diagnóstica da AHIM (BALDWIN; PANDEY; OLAREWAJU, 2023; VENEGAS PÉREZ et al., 2016).

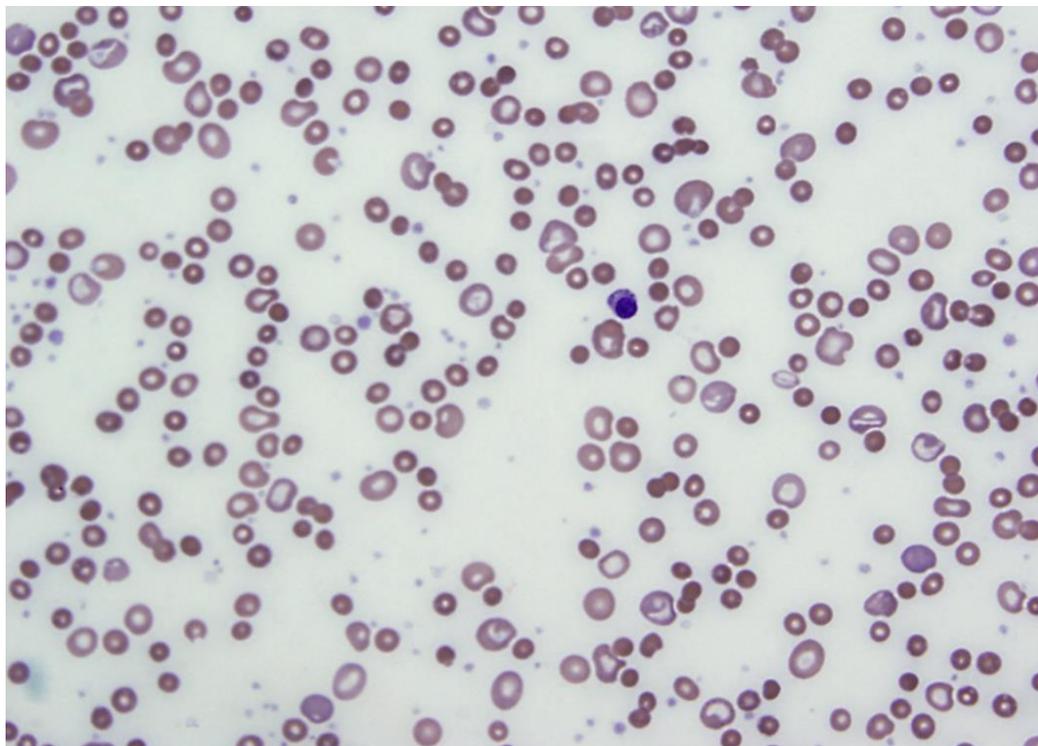


Figura 2 – Esfregaço sanguíneo de um paciente com AHIM causada por ceftriaxona. Presença de numerosos esferócitos (células menores e mais densas), abundantes reticulócitos imaturos (células maiores com palidez central significativa) e ausência de esquistócitos ou células de “mordida”. **Fonte:** Tasch; Gonzalez-Zayaz, 2017.

As AHIM são frequentemente confundidas com outros tipos de anemias hemolíticas, criando desafios substanciais para o diagnóstico diferencial. Sintomas como fadiga, palidez, icterícia e hemoglobinúria são comuns em diversas formas de hemólise, o que pode levar ao atraso no reconhecimento da AHIM como uma condição específica. Essa semelhança clínica é particularmente problemática em contextos hospitalares, onde múltiplas condições coexistentes e o uso de diversos medicamentos dificultam a identificação do agente desencadeador. A carência de marcadores laboratoriais que consigam uma detecção mais objetiva da AHIM agrava essa questão, forçando os clínicos a basearem o diagnóstico em uma combinação de história farmacológica e exclusão de outras causas. Portanto, Conhecimento, suspeita clínica, e integração da história clínica com as manifestações de anemia hemolítica são fundamentais para identificar o fenômeno (DARA; SHARMA; BHARDWAJ, 2020b; MICHEL, 2011; TAO et al., 2024).

2.2.3 Tratamento

O tratamento da AHIM exige uma abordagem cuidadosa e adaptada ao perfil do paciente, à gravidade da condição e à identificação do fármaco causador. A primeira ação terapêutica, sem dúvida, é a descontinuação imediata do medicamento suspeito, o que muitas vezes pode interromper a hemólise e permitir a recuperação da contagem de hemácias (TASCH; GONZALEZ-ZAYAZ, 2017). A interrupção do agente causador pode ter um impacto positivo na evolução do quadro clínico, embora a normalização da contagem de hemácias possa demorar várias semanas. A resposta à retirada do fármaco depende da extensão do dano causado às células sanguíneas e da capacidade de regeneração da medula óssea. A identificação precoce e a gestão rápida são determinantes para minimizar complicações graves, como insuficiência renal ou falência multiorgânica (GARRATTY, 2010).

Quando a hemólise persiste ou é de natureza grave, outras intervenções podem ser necessárias, como o uso de corticoides. A prednisona, por exemplo, é comumente indicada para suprimir a resposta imunológica exacerbada, quando a destruição das hemácias é mediada por anticorpos. A eficácia dos corticoides pode ser notável, mas deve ser monitorada devido aos efeitos colaterais, como aumento do risco de infecção e complicações metabólicas (BERENTSEN; FATTIZZO; BARCELLINI, 2023). A administração precoce tende a ser mais eficaz, mas a resposta ao tratamento pode ser variável, com alguns pacientes não apresentando melhora substancial. O corticoide ajuda a reduzir a hemólise autoimune mediada por anticorpos, sendo uma linha de tratamento importante quando a hemólise não é controlada com a retirada do medicamento.

Em casos mais graves, quando a anemia se torna crítica e os níveis de Hb estão extremamente baixos, o suporte hemoterápico com transfusão de hemácias e/ou plasma são indicadas para estabilizar o paciente, e restaurar a capacidade de transporte de oxigênio do sangue. É adequado que a transfusão de hemácias seja continuada até que a medula óssea seja capaz de compensar a perda de hemácias (LIU; GROSSMAN, 2015). Enquanto que a transfusão de plasma deve ser usada para repor fatores de coagulação, diluir e eliminar substâncias tóxicas, como a Hb livre acumuladas na corrente sanguínea, e reestabelecer a hemostasia do paciente (VILÀ-NADAL et al., 2021).

Essas medidas são consideradas o pilar central do manejo, atuando diretamente na redução da destruição das hemácias e no alívio dos sintomas (HILL et al., 2017). Contudo, a AHIM é uma condição secundária a um problema de saúde subjacente que exige tratamento simultâneo. Então, a abordagem terapêutica deve ser combinada, direcionada não só para o controle da hemólise, mas também, para a condição de saúde subjacente do paciente (BALDWIN; PANDEY; OLAREWAJU, 2023). Isto, frequentemente, consiste em um grande desafio para os profissionais de saúde, exigindo uma atuação multidisciplinar, e o manejo adequado da polifarmácia, visando escolher medicamentos alternativos que tenham um potencial hepatotóxico diminuído.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura para identificar e analisar os medicamentos que mais frequentemente induzem anemia hemolítica em pacientes, e discutir as implicações clínicas dessas reações adversas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar e classificar os principais medicamentos que são agentes hematotóxicos e que têm o potencial de induzir anemia hemolítica em pacientes;
- Avaliar as implicações clínicas da AHIM, incluindo sintomas e diagnóstico;
- Analisar os principais desfechos dos casos.
- Analisar os mecanismos de ação pelos quais esses medicamentos causam hemólise.

4 METODOLOGIA

4.1 REVISÃO DA LITERATURA

Este trabalho foi desenvolvido com o objetivo de responder à seguinte pergunta: "Quais são os medicamentos mais frequentemente associados à indução de anemia hemolítica em pacientes, e quais são as implicações clínicas e estratégias de manejo dessas reações adversas?". Para o desenvolvimento desta pesquisa foi utilizado o recurso de revisão integrativa, com foco na identificação e análise de artigos relevantes sobre o tema, realizada através de buscas eletrônicas de artigos, utilizando as seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO), ScienceDirect, PubMed (US National Library of Medicine), e Google Scholar.

Os critérios de inclusão dos estudos foram categorizados em:

- Tipo de Estudo: Estudos originais (ensaios clínicos, estudos de coorte e relatos de caso); Estudos que incluem análises clínicas ou laboratoriais detalhadas sobre agentes hematotóxicos.
- População: Estudos realizados em humanos, focando em pacientes que desenvolvem anemia hemolítica após o uso de medicamentos.
- Intervenção ou Exposição: Estudos que investigam a relação entre o uso de medicamentos e a ocorrência de anemia hemolítica; Estudos que identifiquem e discutam os mecanismos de ação hematotóxica dos medicamentos.
- Resultados: Estudos que apresentem dados clínicos ou laboratoriais sobre a incidência, prevalência, diagnóstico, tratamento e manejo da AHIM; Estudos que discutam as implicações clínicas e a prevenção de complicações associadas.
- Data de Publicação: Estudos publicados nos últimos 10 anos (2014-2024).
- Idioma: Estudos publicados em português, inglês, francês ou espanhol.

E os critérios de exclusão foram categorizados em:

- Tipo de Estudo: Estudos não originais, como cartas ao editor, editoriais, opiniões ou comentários sem base empírica; Relatórios técnicos ou

documentos institucionais que não apresentem dados originais ou análises detalhadas; Revisão de literatura.

- População: Estudos realizados em animais ou in vitro, a menos que sejam diretamente relevantes para a compreensão dos mecanismos hematotóxicos em humanos; Estudos que não especificam ou não focam na AHIM.
- Intervenção ou Exposição: Estudos que investigam anemia hemolítica com causas não relacionadas a medicamentos (por exemplo, anemias hemolíticas autoimunes ou hereditárias, sem associação medicamentosa).
- Resultados: Estudos que não forneçam dados claros ou conclusões específicas sobre a relação entre medicamentos e anemia hemolítica.
- Data de Publicação: Estudos publicados antes de 2014, exceto aqueles considerados fundamentais para o entendimento histórico ou teórico do tema.
- Idioma: Estudos publicados em idiomas diferentes de português, inglês, francês ou espanhol.

Os termos "hemolytic anemia", "drug-induced", e "immune hemolytic anemia" foram utilizados como descritores. Os termos correspondentes em português também foram incluídos na busca para abranger a literatura nacional e internacional.

A análise dos dados foi conduzida de forma sistemática, utilizando tabelas para identificar e organizar as principais informações de cada estudo, incluindo os objetivos, métodos, resultados e conclusões. Esta abordagem permitiu uma comparação direta entre os estudos, facilitando a identificação de padrões e temas recorrentes.

Os resultados foram agrupados em categorias temáticas, de acordo com os tipos de medicamentos estudados, os mecanismos de ação hematotóxica, as manifestações clínicas da anemia hemolítica e as estratégias de manejo e prevenção. Esta categorização auxiliou na compreensão global do tema e na identificação das lacunas de conhecimento existentes na literatura atual.

Desta forma, nos bancos de dados foram encontrados um total de 134.085 trabalhos, dos quais foram lidos os títulos e classificados para leitura do resumo, no intuito de selecionar os quais correspondiam aos critérios de inclusão propostos. A

busca na biblioteca virtual SCIELO resultou em 2.273 estudos, onde a partir da análise dos títulos, 33 foram selecionados. No PubMed, foram encontrados 116 trabalhos, dos quais foram lidos os títulos no intuito de saber quais atendiam o objetivo da busca e 85 estudos foram selecionados. No Google Scholar, foram encontrados 15.820, onde a partir da análise dos títulos, 38 foram selecionados. Dos 157 artigos selecionados, 32 deles eram repetidos, portanto, as buscas resultaram em 119 estudos que melhor descreveram os medicamentos hematotóxicos e as implicações e manejos clínicos.

Dos 119 estudos selecionados na leitura dos títulos, fez-se então a leitura de seus resumos, e a partir disso, 50 estudos foram selecionados baseados nos critérios de inclusão e exclusão, para serem lidos por completo. Dos 50 estudos lidos, 38 foram escolhidos para comporem de fato, a revisão de literatura, por serem os que melhor se enquadraram nos critérios metodológicos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da análise dos 38 estudos selecionados, observou-se que um total de 26 medicamentos de 12 classes farmacêuticas diferentes estiveram associados ao desenvolvimento da anemia hemolítica. Foi contabilizado um total de 39 casos de AHIM reportados nos estudos, os quais foram desencadeados por medicamentos como antimicrobianos, antineoplásicos, diuréticos, e outros agentes, como observa-se na tabela 2.

Tabela 2 – Lista de todos os medicamentos associados a anemia hemolítica nos estudos; classes farmacêuticas; tipos; e número de casos reportados.

	Medicamentos	Tipo	Classe Farmacêutica	N*	
1	Apomorfina		Agonista dopaminérgico	1	
2	Dabigatran		Anticoagulante	1	
3	Cefoperazona/Sulbactam	Cefalosporina	Antimicrobiano	2	
4	Cefoperazona			2	
5	Cefotetan			2	
6	Ceftriaxona			7	
7	Cefazolina			1	
8	Ceftazidime			1	
9	Vancomicina			Glicopeptídeo	2
10	Co-Amoxiclav			Penicilina	1
11	Piperacilina	Sulfonamida	Antifúngico	1	
12	Trimetoprima-sulfametoxazol			2	
13	Etambutol	Antimicobacteriana		1	
14	Micafungina			1	
15	Carboplatina	Composto de platina	Antineoplásico	2	
16	Cisplatina			1	
17	Oxaliplatina			2	
18	Paclitaxel	Taxano		1	
19	Cimetidina		Bloqueador H2	1	
20	Furosemida		Diurético	1	
21	Hydroclorotiazida			1	
22	Eltrombopag		Estimulador de plaquetas	1	
23	Dimetil fumarato		Imunomodulador	1	
24	Alectinibe		Inibidor de tirosina quinase	1	
25	Iohexol (omnipaque)		Meio de contraste	1	
26	Metaxalona		Relaxante muscular	1	
			TOTAL	39	

N*: Número de casos reportados por medicamento.

Fonte: A autora, 2024.

A análise dos estudos revisados revela uma ampla gama de doenças subjacentes que levaram os pacientes a utilizar medicamentos associados à anemia hemolítica. As condições identificadas, que incluem doenças neurológicas,

oncológicas, metabólicas e infecciosas, refletem a complexidade clínica enfrentada por esses pacientes. Essa diversidade de doenças está diretamente relacionada à variedade de medicamentos reportados nos casos de anemia hemolítica, uma vez que os tratamentos frequentemente exigem o uso de múltiplas terapias farmacológicas. Assim, tanto a complexidade das condições clínicas quanto a variedade dos fármacos utilizados contribuem para o aumento do risco de reações adversas, como a hemólise.

Essa diversidade demonstra que a AHIM não se limita a um único grupo terapêutico, podendo ocorrer em resposta a uma ampla gama de tratamentos. A classe dos antimicrobianos destaca-se, apresentando a maior incidência (56,4%), conforme evidenciado na figura 3, o que é corroborado pela literatura (GARRATTY, 2010). Essa realidade sugere a necessidade de um monitoramento rigoroso dessa classe, considerando seu potencial para induzir hemólise. Outras classes, como antineoplásicos e diuréticos, também mostraram incidências notáveis, embora em menor proporção, enquanto as demais classes apresentaram um número reduzido de casos.

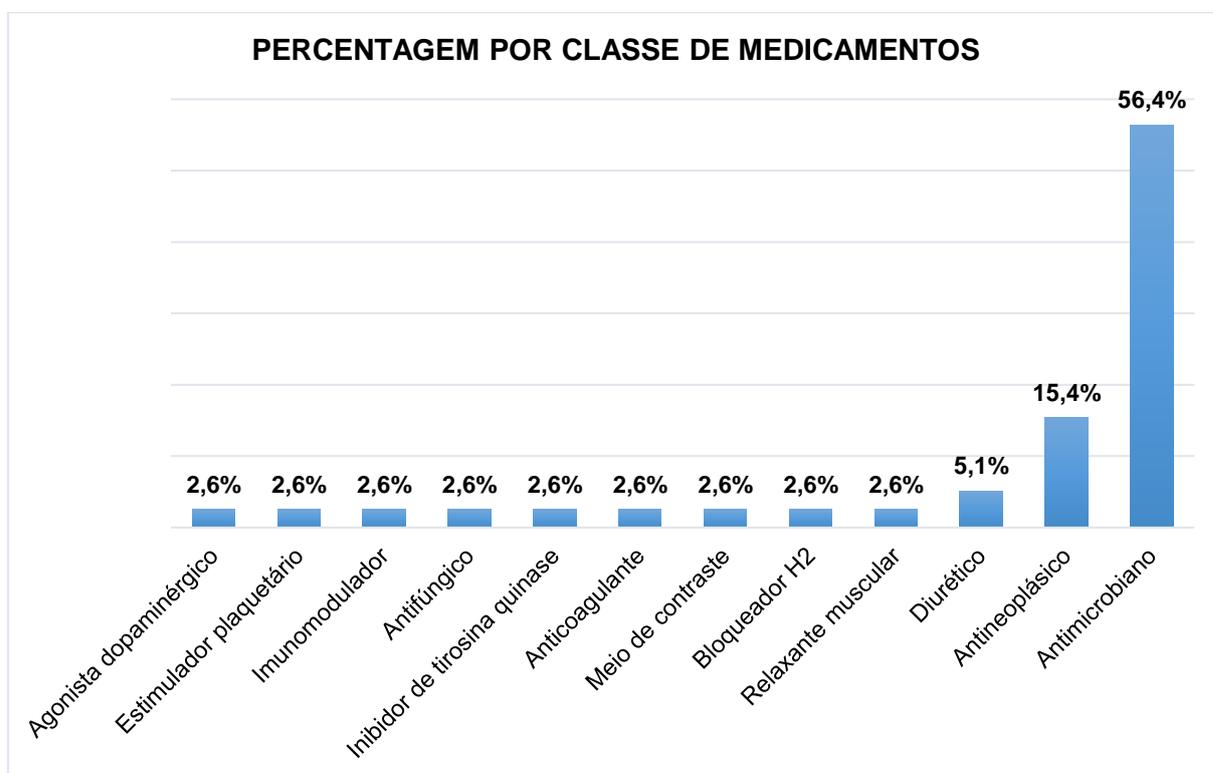


Figura 3 – Percentagem de casos reportados por classe de medicamentos. **Fonte:** A autora, 2024.

Dentro da classe dos antimicrobianos, as cefalosporinas apresentaram uma ocorrência significativa, correspondendo a cerca de 62,5% dos relatos, seguidas pelos

glicopeptídeos, sulfonamidas e penicilinas com cerca de 8,3%. Antimicrobacteriano mostrou uma incidência de cerca de 4,2%, como observado na figura 4. Esses dados posicionam as cefalosporinas como os antimicrobianos mais frequentemente associados a reações hemolíticas. Entre as cefalosporinas mais citadas, a ceftriaxona, com sete ocorrências registradas, destaca-se por sua significativa associação, conforme indicado na Tabela 2. Outros medicamentos, como cefoperazona, cefotetan e trimetoprim-sulfametoxazol, também foram mencionados em múltiplos casos.

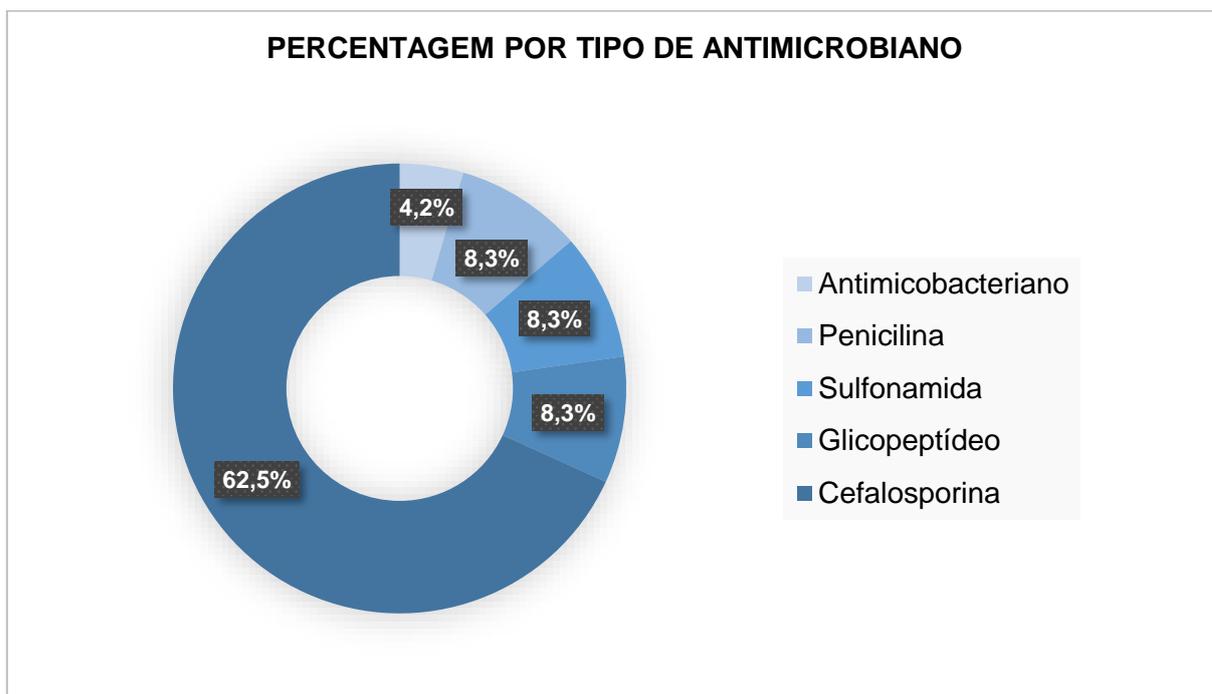


Figura 4 – Percentagem de casos reportados por tipo de antimicrobiano. **Fonte:** A autora, 2024.

A classe dos antineoplásicos se destacou como a segunda categoria de medicamentos mais causadores de anemia hemolítica, como observa-se na figura 3. Mais especificamente dois grupos tiveram mais recorrência: os compostos de platina e um representante dos taxanos, o paclitaxel. Os medicamentos que fazem parte da classe dos agentes antineoplásicos possuem diversas origens e mecanismos de ação singulares. A escolha da molécula para uma certa terapia depende de diversos fatores, como por exemplo qual tecido acometido pela doença, complexidade e agressividade da neoplasia. As doenças que podem ser tratadas por estas moléculas também tem sua gênese extremamente distinta, portanto, cada paciente acaba apresentando uma forma própria da doença (DEBELA et al., 2021).

Estes agentes por possuírem estruturas químicas e mecanismos de ação distintos, também possuem os seus próprios efeitos secundários e toxicidades distintas entre os outros medicamentos da mesma classe. Embora seja de se esperar que a variação entre os efeitos tóxicos seja completamente diferente, se conhece boa parte dos prejuízos à saúde que o tratamento medicamentoso pode trazer. Há inclusive diversos efeitos tóxicos clássicos em que os agentes antineoplásicos são capazes de produzir, tais como alopecia, problemas gastrointestinais, cardiotoxicidade, prejuízos no sistema circulatório, inflamações em mucosas, edemas e problemas de ordem hematológica (CHATELUT; DELORD; CANAL, 2003).

Pode-se observar que a maioria destes efeitos tóxicos vem de uma origem que é comum à própria proposta da ação medicamentosa, que é o controle da taxa de proliferação de células. Os tratamentos clássicos contra neoplasias possuem uma predileção em limitar e até bloquear a multiplicação celular, pois um dos problemas mais comuns dos tumores é a grande taxa de proliferação das células tumorais. O fármaco após ser absorvido por uma célula, não fará distinção entre uma célula saudável ou uma tumoral, desenvolvendo assim sua ação nas células tumorais, porém também nas células normais, causando os problemas clássicos de sua toxicidade. Os tecidos que dependem para seu bom funcionamento a produção alta de célula tais como as mucosas, sistema hematológico e epitelial, serão gravemente comprometidas com o uso destes tipos de medicamento (DEEKEN et al., 2007).

Além das complicações mais comuns associadas ao uso de medicamentos antineoplásicos, alguns fármacos dessa classe podem desencadear um efeito adverso significativo por meio da formação de complexos imunológicos com estruturas presentes nas membranas das hemácias, o que resulta na destruição precoce das células sanguíneas (HALEY et al., 2014). Esse fenômeno pode levar à AHIM, cujos mecanismos serão abordados de forma mais detalhada mais adiante. A interação dos antineoplásicos com os componentes imunológicos das hemácias é um dos principais fatores que induzem a hemólise. Essa condição pode ser desafiadora, pois seus sinais são facilmente confundidos com outras complicações hematológicas. Dada a relevância desses medicamentos como agentes causadores da AHIM, é imperativo que seu uso seja acompanhado de monitoramento rigoroso e contínuo, permitindo a identificação precoce de sinais de hemólise. A tabela completa com os estudos inclusos nesta revisão, pode ser consultada no Apêndice A.

5.1 MECANISMOS DE HEMÓLISE

O entendimento detalhado da incidência da anemia hemolítica entre as diversas classes de medicamentos é de grande importância para a prática clínica, pois permite a identificação precoce de reações adversas potencialmente graves associadas ao uso desses fármacos (GARRATTY, 2012). A abordagem deve ser personalizada, considerando a singularidade de cada indivíduo, que possui características distintas, como gênero, faixa etária, predisposição genética, comorbidades e hábitos, fatores que podem influenciar diretamente na resposta ao tratamento e na gravidade das reações. Nesse contexto, a compreensão dos mecanismos subjacentes aos efeitos hematotóxicos dos medicamentos e como estes podem induzir a hemólise é essencial para otimizar o diagnóstico e o manejo terapêutico (TASCH; GONZALEZ-ZAYAZ, 2017). Essa análise aprofundada permite a escolha mais apropriada de intervenções e fortalece a vigilância clínica, possibilitando a antecipação de complicações e a implementação de medidas preventivas adequadas para cada paciente, assegurando melhores desfechos clínicos.

Diversos mecanismos que levam à AHIM foram propostos na literatura. Ainda não se chegou a um conceito definitivo, devido a sua complexidade (PIERCE; NESTER, 2011), mas os mais aceitos são: adsorção de medicamentos, que forma um complexo entre a droga e a membrana das hemácias, ativando uma resposta imune que resulta na destruição celular (figura 5 A); a formação de complexos imunes entre o medicamento (ou seus metabólitos) e anticorpos circulantes no sangue, que podem se depositar nas hemácias e ativar o sistema complemento, causando sua destruição, e também podem gerar uma modificação da membrana das hemácias, que expõe novos epítomos que são reconhecidos como estranhos, levando à destruição das células (figura 5 B); e a produção de anticorpos verdadeiros, em que o medicamento induz o sistema imunológico a reconhecer as hemácias como alvos (figura 5 C). A hipótese unificadora sugere que os medicamentos ou seus metabólitos interagem com a membrana das hemácias, gerando epítomos imunogênicos percebidos como estranhos pelo sistema imunológico (figura 5 D) (KAPUR et al., 2008; KUMAR et al., 2020; PECKER et al., 2016).

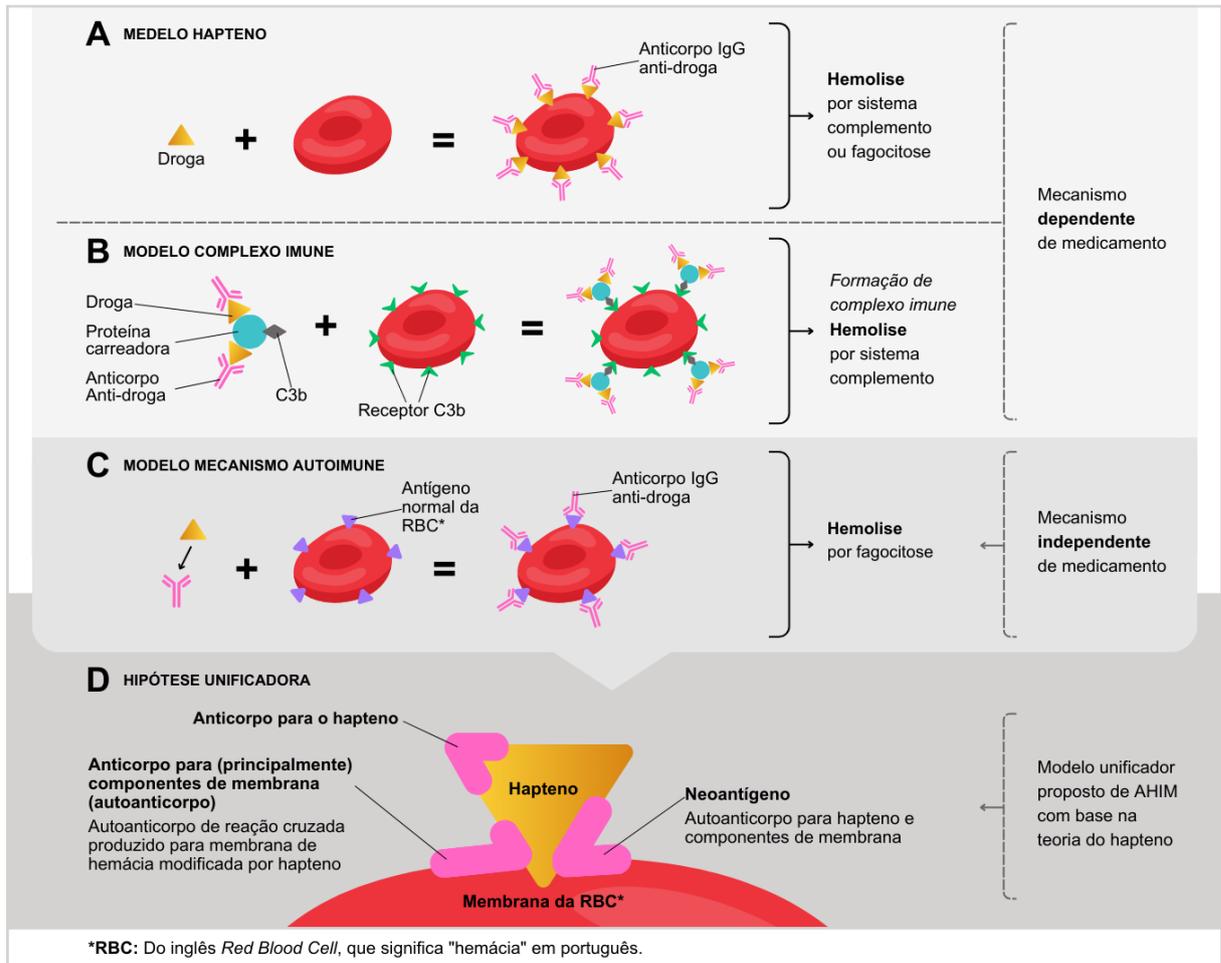


Figura 5 – Principais mecanismos de hemólise na AHIM. Nos mecanismos dependentes de medicamento, no modelo com hapteno (A), a droga é o hapteno, que é adsorvido pela RBC, e os anticorpos igG anti-drogas se ligam ao hapteno, causando hemólise por sistema complemento ou fagocitose; no modelo com complexo imune (B), a droga (hapteno) e seus metabólitos formam um complexo imune através de proteínas carreadoras com anticorpos circulantes, que se aderem à membrana da RBC e causa hemólise por sistema complemento. Estes dois são mecanismos dependentes de medicamento. O mecanismo independente de medicamento (C) - modelo de mecanismo autoimune - consiste em: a droga induz anticorpos igG anti-droga reconhecerem os antígenos inatos da RBC como corpos-estranhos, e causa hemólise por fagocitose. Na hipótese unificadora (D) a droga (hapteno) se ligam frouxamente (ou firmemente) à membrana da RBC, e anticorpos são gerados por meio dos mecanismos A, B e/ou C, simultaneamente. **Fonte:** A autora, 2024.

Adicionalmente, a literatura menciona dois tipos principais de anticorpos envolvidos na AHIM: os anticorpos dependentes de medicamentos e os anticorpos independentes de medicamentos (figura 5). Esses conceitos se conectam com os mecanismos imunológicos já descritos, formando uma base mais complexa para entender como os fármacos desencadeiam hemólise. Os anticorpos dependentes de medicamentos são imunoglobulinas que só reagem na presença do fármaco. Esse tipo de reação ocorre por meio de diferentes mecanismos, como a adsorção de

medicamentos – haptenos – que são moléculas de medicamento que, por si só, não é capaz de provocar uma resposta imunológica significativa, mas quando se liga especificamente a uma molécula de proteína transportadora, provoca uma resposta imune. (DHALIWAL; CORNETT; TIERNEY, 2004).

Quando o hapteno se liga covalentemente à superfície de uma hemácia, transforma essa célula em um alvo imunológico distinto ao criar um novo epítipo imunogênico, que o sistema imunológico passa a reconhecer como estranho. Esse reconhecimento desencadeia uma resposta imune adaptativa, promovendo a produção de anticorpos, geralmente do tipo IgG ou IgM, que se ligam especificamente às hemácias marcadas pelo hapteno (AL QAHTANI, 2018). Essa interação inicia mecanismos efetores, como a ativação do sistema complemento, que leva à lise das hemácias, ou a facilitação da fagocitose por macrófagos e outras células imunológicas (figura 5 A), resultando na remoção das hemácias alteradas, principalmente no baço e no fígado. A gravidade dessa resposta imunológica depende de fatores como a afinidade dos anticorpos formados e a extensão da hemólise, o que pode influenciar diretamente o curso clínico da AHIM (R. BRANCH, 2018).

O mecanismo de formação de complexos imunes é um dos principais processos responsáveis pela AHIM, particularmente com fármacos como a ceftriaxona. Neste mecanismo, o medicamento ou seus metabólitos se ligam a anticorpos no plasma, formando complexos que se aderem à superfície das hemácias, ativando o sistema complemento (figura 5 B) e levando a uma hemólise rápida e severa, frequentemente de forma intravascular. A literatura documenta casos de hemólise severa, especialmente em pacientes pediátricos ou naqueles com doenças preexistentes, como a doença falciforme, que os tornam mais suscetíveis (TAO et al., 2024). O envolvimento do sistema complemento e a natureza intensa da resposta imune são características típicas desse mecanismo, sublinhando a necessidade de uma vigilância clínica rigorosa quando medicamentos conhecidos por esse risco são administrados.

Por outro lado, os anticorpos independentes de medicamentos são autoanticorpos genuínos que atacam as hemácias sem a presença do medicamento causador (figura 5 C). Clinicamente, eles são indistinguíveis dos autoanticorpos encontrados na anemia hemolítica autoimune idiopática. Esses autoanticorpos resultam de uma desregulação imunológica provocada por certos medicamentos que afetam o equilíbrio imunológico do corpo. Fármacos como a metildopa e alguns

agentes antineoplásicos são exemplos clássicos que podem desencadear essa resposta, induzindo o sistema imune a identificar e atacar as hemácias do próprio paciente (MAQUET et al., 2022).

O conceito de haptenos e a distinção entre anticorpos dependentes e independentes são cabais para entender como medicamentos diferentes podem desencadear hemólise por mecanismos variados. Além disso, alguns fármacos podem apresentar características mistas, exibindo mais de um mecanismo de ação, corroborando com o modelo unificador (figura 5 D) (HABIBI, 1985). Essa integração de mecanismos imunológicos e farmacológicos demonstra a complexidade da AHIM e ressalta a importância de uma abordagem diagnóstica detalhada, que leve em conta os múltiplos caminhos pelos quais a hemólise pode ser desencadeada. Com isso, o manejo clínico pode ser melhor direcionado, com maior precisão na escolha de intervenções terapêuticas, especialmente para pacientes em risco.

Nos estudos incluídos nesta revisão de literatura, observou-se que, na maioria dos casos, o mecanismo específico pelo qual o medicamento desencadeou a hemólise não era claramente elucidado. Essa falta de esclarecimento pode ser atribuída ao fato de que muitos dos trabalhos analisados eram relatos de casos, cujo foco principal era descrever a apresentação clínica e o manejo imediato dos pacientes, em vez de investigar detalhadamente os mecanismos imunológicos subjacentes. A ausência de estudos mecanísticos aprofundados destaca uma lacuna na literatura, sugerindo a necessidade de pesquisas futuras que se concentrem em entender melhor os processos biológicos envolvidos.

Apesar dos mecanismos de hemólise não ser um ponto geralmente abordado de maneira específica nos estudos do tipo 'relato de caso' incluídos nesta revisão, na literatura, em outros tipos de estudos, existem alguns medicamentos com mecanismos mais bem compreendidos, como a penicilina e cefotetano (mecanismo de adsorção de hapteno, com hemólise extravascular); ceftriaxona, piperacilina, AINEs, quinina/quinidina (ligação covalentemente ou não covalentemente do hapteno, criando neoantígeno, com hemólise principalmente intravascular); fludarabina, cladribina, metildopa, levodopa e procainamida (vários mecanismos acontecem simultaneamente) (PIERCE; NESTER, 2011). Este entendimento é particularmente relevante, uma vez que conhecer esses mecanismos pode auxiliar na identificação de pacientes em risco e na escolha de intervenções terapêuticas mais eficazes.

5.2 SINTOMAS, MARCADORES E DIAGNÓSTICO

A anemia hemolítica resulta em diversos prejuízos, manifestando-se em sintomas que podem variar significativamente entre os indivíduos afetados. No entanto, ao longo dos estudos, alguns sintomas emergiram com uma frequência praticamente unânime, como fraqueza, letargia, falta de ar, icterícia, urina escura e dores. A destruição acelerada das hemácias resulta na liberação de Hb e outros componentes intracelulares que comprometem a homeostase do organismo. Este fenômeno fisiopatológico diminui a capacidade de transporte de oxigênio, causando uma hipóxia tecidual, e desencadeia uma resposta inflamatória sistêmica (FENK et al., 2022). Os casos dos estudos inclusos nesta revisão demonstram essa relação, uma vez que, praticamente todos os pacientes reportaram os sintomas característicos dessa condição.

Os estudos revisados destacaram a relevância de exames laboratoriais específicos no diagnóstico e acompanhamento da anemia hemolítica. O hemograma completo foi elementar para avaliar a gravidade da anemia e a resposta medular. O esfregaço sanguíneo complementou essas informações ao revelar alterações morfológicas das hemácias. Marcadores bioquímicos como a haptoglobina, frequentemente diminuída, e a LDH, geralmente elevada, indicaram a presença de hemólise. Além disso, exames como ureia e creatinina foram importantes para monitorar a função renal, enquanto a urinálise identificou Hb livre na urina. O DAT foi determinante para detectar a natureza imunológica da hemólise, sendo fundamental na classificação da anemia hemolítica. (BALDWIN; PANDEY; OLAREWAJU, 2023). Esses exames, avaliados em conjunto, são indispensáveis para o diagnóstico e o manejo clínico da condição.

O hemograma se destacou como um exame essencial presente em todos os estudos nesta revisão. Embora informações diagnósticas importantes possam ser obtidas por meio da análise do histórico clínico e do exame físico, a confirmação definitiva de doenças hematológicas depende fortemente da realização do hemograma (CELKAN, 2020). Os principais parâmetros analisados incluem a Hb, o hematócrito e a contagem de reticulócitos. A Hb, um dos marcadores mais sensíveis para anemia, apresentou níveis baixos nos casos revisados, indicando a redução da capacidade de transporte de oxigênio no sangue, o que explica sintomas como fadiga e fraqueza. Da mesma forma, valores reduzidos de hematócrito reforçaram o

diagnóstico de anemia, ao evidenciar a diminuição da proporção de glóbulos vermelhos no volume sanguíneo total (PHILLIPS; HENDERSON, 2018).

A presença de Hb livre na corrente sanguínea, em níveis elevados, tem implicações diretas e significativas sobre a função renal, comprometendo a integridade do órgão. Isto, em conjunto com níveis elevados de bilirrubina, culmina também em icterícia e disfunções hepáticas (KAMINSKI et al., 2024), como foi observado nos pacientes analisados. Os comprometimentos renais e hepáticos se destacaram como preocupações importantes, com relatos de urina escura e sinais de disfunção renal identificados em um número massivo de casos. Três pacientes apresentaram um prognóstico reservado, com óbito resultante de comprometimento renal severo e hemólise aguda intensa, conforme mostrado no Apêndice A. Na figura 6 é possível observar a lesão renal, através de uma biópsia, de um dos casos de óbito inclusos nesta revisão. Essa correlação ressalta a gravidade das consequências associadas à hemólise e a necessidade de monitoramento rigoroso das funções renais e hepáticas em indivíduos afetados.

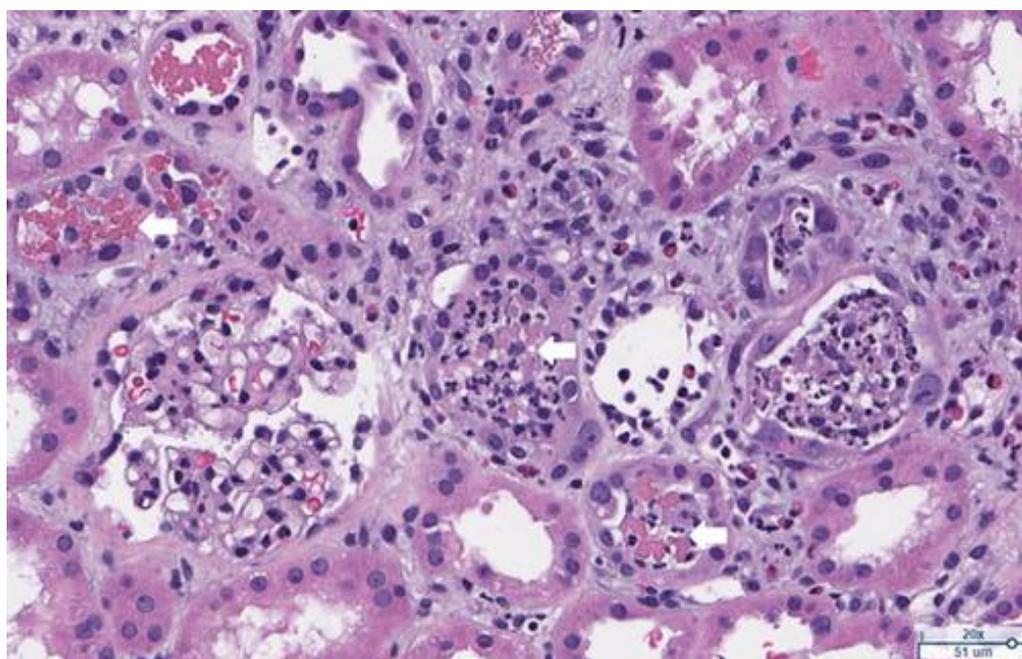


Figura 6 – Biópsia renal mostrando túbulos carregados de Hb livre. Na biópsia renal é possível observar lesão tubular aguda com cilindros de Hb dentro do lúmen tubular (setas), com descamação do epitélio tubular, em paciente idosa que veio a óbito em decorrência de complicações adjacentes à anemia hemolítica causada por trimetoprima-sulfametoxazol. **Fonte:** Linnik et al., 2017.

Os exames de creatinina, ureia e urinálise foram utilizados na maioria dos casos para monitorar as complicações renais associadas à anemia hemolítica. A

elevação dos níveis de creatinina e ureia foi frequentemente observada em casos de hemólise grave, indicando possível lesão renal devido à sobrecarga de Hb. E também, a urinálise mostrou-se um exame relevante, geralmente revelando hemoglobinúria, o que pode ser um indicativo de dano renal (DEUEL et al., 2016). Esses exames foram substanciais para a avaliação da função renal e acompanhamento da evolução da hemólise nos pacientes, ajudando a identificar possíveis complicações e a orientar o manejo adequado.

Os reticulócitos são marcadores importantes para avaliar a resposta da medula óssea à hemólise, com níveis elevados nos casos estudados indicando uma produção intensificada de glóbulos vermelhos como tentativa de compensar a destruição acelerada das hemácias. Essa resposta adaptativa é um importante marcador na diferenciação entre anemias regenerativas e não regenerativas (PHILLIPS; HENDERSON, 2018). Já a haptoglobina, responsável por neutralizar a Hb livre liberada na hemólise, apresentou níveis consistentemente baixos, característicos de hemólise ativa, devido ao consumo rápido dessa proteína para evitar efeitos tóxicos no organismo. A análise desses dois parâmetros é essencial no diagnóstico e acompanhamento da anemia hemolítica (SHIH; MCFARLANE; VERHOVSEK, 2014).

O esfregaço sanguíneo também foi um exame relevante na avaliação da hemólise, permitindo a análise direta das hemácias e suas alterações morfológicas. Entre os achados mais frequentes nos casos revisados, observaram-se esferócitos, esquistócitos e reticulócitos. Os esferócitos, caracterizados por sua forma arredondada e ausência de palidez central, não são específicos da AHIM, mas, em associação com outros exames laboratoriais, contribuem para o diagnóstico de hemólise induzida por medicamentos. Já os esquistócitos, fragmentos de hemácias resultantes de sua ruptura, apareceram principalmente nos casos de hemólise grave, sendo um marcador direto de destruição celular significativa. Essas observações complementaram os dados bioquímicos, reforçando o diagnóstico e ajudando a monitorar a gravidade da condição. (JAMWAL; SHARMA; DAS, 2020).

Os achados laboratoriais nos pacientes dos estudos analisados também revelam uma correlação significativa com a elevação dos níveis de lactato desidrogenase (LDH) e a hemólise, bem como, sua intensidade. Esta enzima intracelular desempenha um papel fundamental no metabolismo energético das células, e é liberada na corrente sanguínea em decorrência da destruição das hemácias. Assim, a presença de níveis elevados de LDH é um indicativo claro de

hemólise, corroborando o diagnóstico da condição (FEUGRAY et al., 2023; KATO; NOURAI; GLADWIN, 2013). Nos casos observados, a maioria dos pacientes apresentava valores de LDH consideravelmente altos, o que não apenas reafirma a ocorrência de hemólise, mas também fornece uma medida da gravidade do processo, sendo um parâmetro importante no acompanhamento da evolução do caso.

O DAT, realizado em todos os casos analisados na revisão, é um método laboratorial amplamente utilizado na avaliação de anemias hemolíticas imunomediadas. Seu princípio fundamenta-se na capacidade de detectar a presença de anticorpos que se fixam às hemácias, promovendo sua destruição. A interação entre esses elementos imunológicos e a superfície eritrocitária desencadeia a lise celular, caracterizando o processo patológico, como já foi exposto anteriormente nos mecanismos de hemólise. O DAT desempenha um papel crítico ao confirmar o envolvimento imunológico na hemólise, e sua realização possibilita a distinção entre causas imunológicas e não imunológicas da destruição eritrocitária (LORIAMINI; CSERTI-GAZDEWICH; BRANCH, 2024).

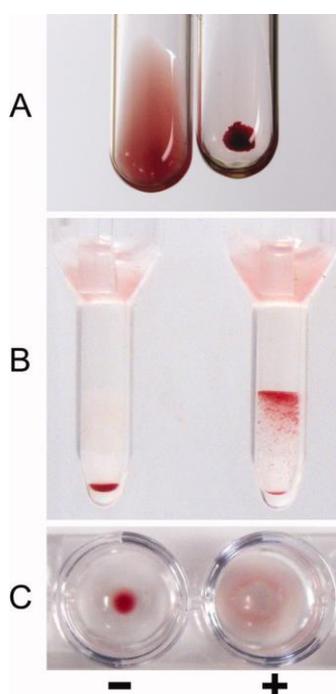


Figura 7 – Reações negativas e positivas de 3 técnicas de DAT. O DAT detecta imunoglobulina e/ou complemento na superfície dos glóbulos vermelhos, que se aglutinam com a adição de anti-globulina humana. A aglutinação é detectada visualmente como aglomerados de glóbulos vermelhos pelo método convencional de tubo de ensaio (A), pela falha na filtragem através de uma matriz de gel no método de microcoluna de gel (B) ou pela aderência de glóbulos vermelhos na superfície de um poço em métodos de fase sólida (C). **Fonte:** Zantek et al., 2012.

É importante reconhecer que alguns distúrbios podem não ser corretamente classificados com base apenas no DAT, o que torna a interpretação dos resultados dependente de uma análise cuidadosa do contexto clínico. Existem diferentes metodologias disponíveis para a realização do DAT (figura 7), cada uma com variações em termos de sensibilidade e especificidade. Assim, os profissionais de saúde que utilizam o DAT devem estar bem informados sobre as características de cada método, incluindo as limitações, potenciais erros técnicos e implicações clínicas dos resultados obtidos. Esse conhecimento garante uma interpretação precisa e para orientar a abordagem diagnóstica e terapêutica de forma eficaz (ZANTEK et al., 2012). Assim, o teste fornece uma base diagnóstica sólida, orientando o manejo clínico adequado, especialmente quando há suspeita de que agentes farmacológicos estejam contribuindo para a hemólise.

Nos estudos analisados, o DAT apresentou resultados majoritariamente positivos, com a presença de IgG, C3b e C3d, evidenciando mecanismos imunológicos subjacentes. A detecção de IgG indica que autoanticorpos se ligam diretamente às hemácias, sinalizando uma resposta imune adaptativa que promove a destruição celular. A presença de C3b e C3d, por sua vez, revela a ativação do sistema complemento, uma resposta imune inata que amplifica a hemólise por meio de mecanismos de lise celular mediada por complemento (FREEDMAN, 1987). Essa dualidade entre os componentes do sistema imunológico implica uma complexa rede de interações, reforçando a importância do DAT no diagnóstico de anemias hemolíticas imunomediadas.

Contudo, em alguns poucos casos dos estudos o DAT deu negativo, mesmo na presença de uma hemólise imune induzida por medicamentos. A hemólise maciça pode resultar na destruição significativa das hemácias, deixando poucos ou nenhum eritrócito intacto com anticorpos ou complemento para gerar uma resposta positiva no DAT (LEGER; ARNDT; GARRATTY, 2003). Eventualmente, a baixa quantidade ou afinidade de anticorpos na superfície das hemácias pode dificultar a detecção. Outra possibilidade envolve a presença de outras imunoglobulinas, como IgA e IgM, que não são identificadas pelos reagentes padrão do teste, focados em IgG e C3. Complementos ligados às hemácias, como C3b e C3d, também podem ser difíceis de detectar se a ligação for fraca ou os reagentes não forem suficientemente sensíveis (RODBERG, 2022). Portanto, um resultado negativo não exclui o diagnóstico, e a interpretação deve ser feita com cautela. Nesses casos, a resolução da hemólise após

a interrupção do medicamento suspeito é um indicador diagnóstico de AHIM confiável (FRIEDER et al., 2017).

Esses fatores destacam a necessidade de considerar múltiplos mecanismos e utilizar abordagens complementares na avaliação de hemólise imunomediada. Então, o diagnóstico diferencial das anemias hemolíticas é de extrema importância, pois há uma vasta gama de etiologias que podem se manifestar com sinais e sintomas semelhantes. Por exemplo, condições como esferocitose hereditária, deficiência de G6PD ou hemoglobinopatias podem apresentar destruição eritrocitária, mas exigem tratamentos específicos que não incluem a retirada de medicamentos suspeitos ou o manejo imunossupressor (PHILLIPS; HENDERSON, 2018). Sendo assim, a correta identificação da etiologia imunomediada é imprescindível para evitar intervenções desnecessárias e otimizar a abordagem clínica, reduzindo riscos e melhorando os desfechos dos pacientes.

A análise dos sintomas, marcadores e métodos diagnósticos da anemia hemolítica destaca a complexidade desta condição e a necessidade de uma abordagem abrangente para sua identificação e manejo. Os sintomas como fraqueza, letargia, icterícia e dores, associados à destruição acelerada das hemácias, ilustram o impacto sistêmico da hemólise no organismo. A análise dos estudos demonstrou que exames laboratoriais específicos são essenciais para o diagnóstico, com destaque para o hemograma, que fornece uma avaliação inicial da gravidade da anemia, e os marcadores bioquímicos, como LDH e haptoglobina, que refletem diretamente o processo hemolítico em curso. O DAT destacou-se na confirmação da natureza imunológica da hemólise, enquanto o esfregaço sanguíneo ofereceu insights morfológicos valiosos sobre a destruição celular.

Ademais, o diagnóstico diferencial é fundamental para distinguir anemias hemolíticas imunomediadas de outras condições eritrocitárias, garantindo que a terapêutica seja direcionada e eficaz (PHILLIPS; HENDERSON, 2018). Embora a presença de exames positivos como o DAT seja altamente indicativa de hemólise imunomediada, casos com resultados negativos ressaltam a importância de considerar múltiplos fatores e métodos complementares na avaliação diagnóstica (LEGER; ARNDT; GARRATTY, 2003). A combinação de análises laboratoriais detalhadas e uma compreensão clínica abrangente assegura um diagnóstico preciso e um manejo adequado, minimizando complicações.

5.3 TRATAMENTO E PROGNÓSTICOS

A medida terapêutica que se mostrou unânime nos estudos analisados foi a descontinuação imediata do medicamento suspeito de desencadear a anemia hemolítica. Essa interrupção emergiu como a abordagem mais eficaz, revertendo os efeitos da hemólise em grande parte dos casos e levando à estabilização clínica. Esta conduta é tradicional na prática clínica e na literatura, sendo a principal abordagem terapêutica — e muitas vezes a única necessária. Até então, não há registros na literatura científica de casos onde o medicamento tenha sido reintroduzido após a suspensão inicial, devido ao risco significativo de uma resposta imunológica ainda mais agressiva em caso de nova exposição, o que poderia resultar em desfechos clínicos graves (VENEGAS PÉREZ et al., 2016).

No entanto, em casos mais graves ou persistentes de hemólise, quando a destruição das hemácias se tornava mais intensa, eram necessárias medidas adicionais para o controle da situação. Nesses casos, o tratamento incluiu transfusões de plasma ou hemácias, ou o uso de corticoides para suprimir a resposta imunológica excessiva e reduzir a destruição contínua das células sanguíneas. A adoção de outras intervenções terapêuticas além da simples suspensão do medicamento suspeito estava muitas vezes relacionada ao estado geral de saúde do paciente, levando em consideração a condição subjacente que estava sendo tratada. Quanto mais debilitado o paciente se encontrava, maior era a necessidade de cuidados intensivos para controlar não só a hemólise induzida pelo medicamento, mas também outras complicações que poderiam agravar ainda mais o quadro clínico.

Por exemplo, pacientes com problemas de saúde já existentes, como doenças autoimunes, infecções graves ou cânceres, muitas vezes precisaram de tratamentos adicionais para estabilizar seu estado. Nesses casos, o tratamento não se limitava apenas à suspensão do medicamento causador da hemólise e ao controle da destruição das hemácias. Também foi necessário lidar com falências de órgãos, usar novos medicamentos como segunda linha de tratamento, fornecer suporte hematológico intensivo, fazer hemodiálise em caso de falência renal, e/ou aplicar tratamentos imunossupressores. Assim, a complexidade do tratamento foi diretamente proporcional à fragilidade do paciente, destacando a importância de uma abordagem personalizada e multidisciplinar para garantir a recuperação e minimizar os riscos de desfechos adversos (KUMAR et al., 2020).

A adoção de transfusões de hemácias ou plasma surgiu como a segunda medida terapêutica mais frequentemente empregada no manejo da AHIM, particularmente em casos onde a hemólise severa colocou em risco a oxigenação adequada dos tecidos, ou quando os níveis de Hb despencaram criticamente. A transfusão de hemácias tem o objetivo de restaurar a capacidade de transporte de oxigênio do sangue, compensando rapidamente a perda de glóbulos vermelhos e melhorando a função orgânica geral do paciente (LIU; GROSSMAN, 2015). Essa intervenção se mostrou vital em quadros de hemólise aguda, onde a insuficiência de Hb pode levar a complicações graves.

Por outro lado, a transfusão de plasma atua na reposição de fatores de coagulação e na estabilização do ambiente hemostático do paciente, especialmente quando a hemólise é acompanhada por uma destruição significativa dos componentes plasmáticos ou quando há necessidade urgente de diluir e eliminar substâncias tóxicas, como a Hb livre acumuladas na corrente sanguínea (VILÀ-NADAL et al., 2021). Essa intervenção desvelou-se ainda mais fundamental em casos de comprometimento renal, onde a presença de Hb livre tinha o potencial de provocar lesões renais agudas, seja por toxicidade direta ou pela formação de obstruções nos túbulos renais, levando à falência renal aguda (ZELLER et al., 2015).

Os estudos demonstraram que a decisão de recorrer a transfusões eram cuidadosamente avaliadas com base na gravidade da anemia e no estado geral de saúde do paciente, considerando a capacidade de recuperação do organismo sem esse suporte. Embora as transfusões não tratem diretamente a causa subjacente da hemólise — que continua sendo o medicamento suspeito —, elas assumem um papel importante na estabilização do paciente (FARRUGIA; ROBERT, 2006), proporcionando uma janela terapêutica para que outras medidas, como a administração de corticoides ou a interrupção do agente causador, possam surtir efeito. A rápida correção do déficit de hemácias ou fatores plasmáticos ajuda a prevenir desfechos adversos e a estabilizar os pacientes mais críticos, permitindo uma recuperação mais segura e controlada.

Outra medida terapêutica que teve destaque foi o emprego de corticoides durante a fase aguda da AHIM. Apesar de ter sido uma abordagem relevante nestes estudos, o seu uso nesse contexto é um tema bastante controverso e debatido no meio científico. Venegas Pérez et al. (2016) destacam que apesar da administração de esteroides tenha demonstrado eficácia como terapia de primeira linha, com taxas de

remissão variando entre 60% e 80%, nem todos os pacientes respondem a essa intervenção. Aqueles que não apresentam melhora ou que necessitam de doses elevadas de corticoides por períodos prolongados, acabam necessitando de alternativas terapêuticas mais intensivas, como esplenectomia ou tratamento com agentes imunomoduladores ou imunossupressores. Essas alternativas terapêuticas mais dramáticas não foram necessárias em nenhum dos casos desta revisão.

Embora polêmica, a administração de corticoides revelou benefícios substanciais na maioria dos casos, contribuindo para a remissão de um número significativo de pacientes, exceto, nos dois episódios fatais relatados (BERENTSEN; FATTIZZO; BARCELLINI, 2023). A decisão de recorrer a corticoides não era tomada de forma isolada; pelo contrário, cada intervenção foi cuidadosamente adaptada às particularidades de cada paciente. Fatores como a intensidade da hemólise, a robustez do sistema imunológico, e as potenciais complicações de um tratamento prolongado com esteroides — incluindo o risco de imunossupressão e suas implicações — foram criteriosamente avaliados. Essa personalização do tratamento reflete a complexidade e a delicadeza necessárias para manejar adequadamente a condição e minimizar os riscos enquanto se busca uma recuperação eficaz.

O prognóstico, de forma geral, mostrou-se bastante favorável, com a maioria dos pacientes apresentando recuperação clínica significativa após a suspensão do medicamento suspeito. Em um dos casos, que foi detectado mais precocemente, e teve uma hemólise mais branca, a simples interrupção do fármaco foi suficiente para desencadear uma melhora considerável. No geral, os sinais de recuperação tornaram-se visíveis em aproximadamente 2 dias após a retirada do agente, e a maioria dos pacientes recebiam alta após 5 a 8 dias de tratamento, refletindo um alívio rápido dos sintomas iniciais. Além da melhora clínica rápida, a maioria dos pacientes passou a experimentar uma recuperação em um intervalo que variava entre 30 e 60 dias. Durante esse período, os exames laboratoriais mostraram uma normalização progressiva dos parâmetros hematológicos.

Além do tratamento de base, que é a descontinuação do medicamento, essas outras intervenções foram geralmente consideradas complementares. Em alguns casos, a recuperação completa pode ter sido um processo mais lento, dependendo de comorbidades ou da gravidade inicial da hemólise. Mesmo assim, o desfecho clínico para a maioria dos pacientes foi favorável, sendo contabilizadas apenas 3 óbitos entre os 39 casos, com a normalização dos parâmetros hematológicos e a

resolução dos sintomas, reforçando a importância da suspensão imediata do medicamento suspeito como a medida terapêutica de escolha.

A análise detalhada dos casos não revelou um padrão consistente que associasse diretamente a facilidade ou dificuldade de reversão da anemia hemolítica com a classe do medicamento envolvido. Ou seja, a resposta positiva ao tratamento, com a interrupção do fármaco suspeito, não parecia depender da natureza farmacológica do agente, seja ele antimicrobiano, antineoplásico, ou de outra categoria. Em vez disso, a capacidade de reversão da hemólise demonstrou ser maior em pacientes que apresentavam um estado de saúde menos comprometido pela condição subjacente que estava sendo tratada. Esse achado sugere que a intensidade da hemólise pode estar mais relacionada ao quadro clínico do paciente do que à toxicidade inerente do medicamento.

Essa percepção leva à hipótese de que, embora certos medicamentos, como antimicrobianos e antineoplásicos, sejam frequentemente identificados como causadores de anemia hemolítica devido à sua ação hematotóxica e ampla utilização clínica, a gravidade da resposta hemolítica não se deve exclusivamente ao potencial farmacológico de causar hemólise. Em vez disso, a severidade parece estar fortemente associada à condição de saúde preexistente do paciente. Pacientes já debilitados, com sistemas imunológicos ou hematológicos comprometidos, tendem a apresentar respostas hemolíticas mais intensas. Assim, a intensidade da hemólise pode não estar intrinsecamente ligada ao tipo de medicamento, mas sim ao estado de vulnerabilidade do organismo no momento em que o tratamento com o fármaco foi iniciado.

Independentemente de os resultados indicarem que, apesar das complicações potenciais, a AHIM pode ser revertida de maneira eficaz, desde que seja diagnosticada precocemente e tratada de forma adequada, o potencial hematotóxico de determinados medicamentos deve ser cuidadosamente monitorado, especialmente em pacientes que já apresentam um estado de saúde frágil. Esses casos destacam a importância de uma avaliação clínica abrangente antes do início de tratamentos com agentes conhecidos por seus riscos hematológicos. Assim, mais do que apenas o risco associado ao fármaco, a atenção clínica deve focar na resiliência do paciente, para melhor prevenir e manejar possíveis complicações hemolíticas.

Embora a análise dos casos nesta revisão tenha sugerido uma possível relação entre a intensidade da hemólise e o estado de saúde pré-existente dos pacientes, não

foi encontrado na literatura disponível nenhum estudo que explore de forma sistemática essa correlação. Esse é um tema que claramente necessita de mais atenção científica. Pesquisas futuras, com estudos mais abrangentes e metodologicamente rigorosos, seriam extremamente valiosas para esclarecer essa relação. Entender melhor esses aspectos poderiam contribuir significativamente para estratégias de prevenção e manejo da AHIM, permitindo intervenções mais precisas e eficazes, especialmente em pacientes com condições de saúde já fragilizadas.

6 CONCLUSÃO

A análise dos 38 estudos incluídos revelou um total de 26 medicamentos associados à anemia hemolítica, distribuídos em 12 diferentes classes farmacêuticas. A classe dos antimicrobianos destacou-se por sua alta incidência, representando a maior proporção dos casos, especialmente as cefalosporinas, como ceftriaxona e cefotetan. Outra classe significativa inclui os antineoplásicos, como compostos de platina, e taxanos. Esta diversidade evidencia que a AHIM não se restringe a uma única classe terapêutica, podendo ocorrer com uma ampla variedade de tratamentos.

Os sintomas relatados foram amplamente variados, mas fraqueza, letargia, falta de ar, icterícia, urina escura e dores musculares apareceram com maior frequência. O diagnóstico incluiu a relação entre o cessamento da hemólise em resposta à suspensão do medicamento suspeito como o fator primordial, e exames laboratoriais como hemograma, LDH elevado, haptoglobina baixa e DAT positivo como subjacentes importantes para embasamento do diagnóstico e acompanhamento da evolução dos casos. Os achados reforçam a importância desse conjunto de marcadores clínicos e laboratoriais para guiar a abordagem adequada.

A principal medida terapêutica efetiva observada foi a descontinuação do medicamento suspeito, o que levou à melhora clínica da maioria dos pacientes. Em casos mais graves, intervenções adicionais como suporte hemoterápico e uso de corticoides foram necessárias. O prognóstico geral foi favorável, com recuperação significativa na maioria dos casos, embora houvessem relatos de 2 desfechos fatais associados a hemólise severa e comprometimento renal. Esses desfechos enfatizam a importância de intervenções rápidas e adequadas para prevenir complicações potencialmente fatais, como comprometimentos renais e hepáticos.

A hemólise induzida por medicamentos ocorre por diversos mecanismos imunológicos, como a formação de complexos imunes, a interação de haptenos com a membrana eritrocitária, seja por adsorção ou ligação covalente, e a produção de autoanticorpos, podendo atuar isoladamente ou em conjunto. De maneira geral, os estudos revisados não esclarecem completamente os mecanismos de hemólise em cada caso, e sugerem que a resposta hemolítica pode ser exacerbada por fatores individuais como comorbidades ou estado imunológico comprometido. Isso destaca a necessidade de pesquisas futuras que explorem essas interações complexas para otimizar a prevenção e o tratamento da AHIM.

REFERÊNCIAS

AL GHAILANI, H. H.; AL ALAWI, A. M.; AL HASHIM, A. H. Contrast Media-Induced Immune Hemolytic Anemia. **Cureus**, v. 13, n. 4, 16 abr. 2021.

AL QAHTANI, A. Drug-induced megaloblastic, aplastic, and hemolytic anemias: current concepts of pathophysiology and treatment. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 11, n. 6, p. 5501–5512, 2018.

ANDRAL, G. **Essai D'hématologie Pathologique**. Paris: [s.n.].

ARNDT, P. A.; GARRATTY, G. The changing spectrum of drug-induced immune hemolytic anemia. **Seminars in Hematology**, v. 42, n. 3, p. 137–144, 2005.

BALDWIN, C.; PANDEY, J.; OLAREWAJU, O. Hemolytic Anemia. **Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms**, p. 1532–1543, 24 jul. 2023.

BERENTSEN, S. New Insights in the Pathogenesis and Therapy of Cold Agglutinin-Mediated Autoimmune Hemolytic Anemia. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 590, 7 abr. 2020.

BERENTSEN, S.; BARCELLINI, W. Autoimmune Hemolytic Anemias. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 15, p. 1407–1419, 7 out. 2021.

BERENTSEN, S.; FATTIZZO, B.; BARCELLINI, W. The choice of new treatments in autoimmune hemolytic anemia: how to pick from the basket? **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1180509, 2023.

BRAIN, M. C. Hemolytic anemia: a systematic approach to management. **Postgraduate medicine**, v. 64, n. 4, p. 127–136, 1978.

CARVALHO, J. A. et al. Copper-induced Haemolytic Anaemia. **European journal of case reports in internal medicine**, v. 8, n. 9, 8 out. 2021.

CELKAN, T. T. What does a hemogram say to us? **Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi**, v. 55, n. 2, p. 103, 2020.

CHATELUT, E.; DELORD, J. P.; CANAL, P. Toxicity patterns of cytotoxic drugs. **Investigational new drugs**, v. 21, n. 2, p. 141–148, maio 2003.

CHEN, F.; ZHAN, Z. Severe drug-induced immune haemolytic anaemia due to ceftazidime. **Blood transfusion = Trasfusione del sangue**, v. 12, n. 3, p. 435–437, 2014.

DARA, R. C.; SHARMA, R.; BHARDWAJ, H. Severe drug-induced immune hemolysis due to ceftriaxone. **Asian Journal of Transfusion Science**, v. 14, n. 2, p. 187–191, 1 jul. 2020a.

DARA, R. C.; SHARMA, R.; BHARDWAJ, H. Severe drug-induced immune hemolysis due to ceftriaxone. **Asian journal of transfusion science**, v. 14, n. 2, p. 187–191, 1 jul. 2020b.

DE BACK, D. Z. et al. Of macrophages and red blood cells; a complex love story. **Frontiers in Physiology**, v. 5, p. 9, 2014.

DEBELA, D. T. et al. New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. **SAGE Open Medicine**, v. 9, 12 ago. 2021.

DEEKEN, J. F. et al. Toward individualized treatment: prediction of anticancer drug disposition and toxicity with pharmacogenetics. **Anti-cancer drugs**, v. 18, n. 2, p. 111–126, fev. 2007.

DEUEL, J. W. et al. Hemoglobinuria-related acute kidney injury is driven by intrarenal oxidative reactions triggering a heme toxicity response. **Cell Death & Disease**, v. 7, n. 1, p. e2064, 2016.

DHALIWAL, G.; CORNETT, P. A.; TIERNEY, L. M. Hemolytic Anemia. **American Family Physician**, v. 69, n. 11, p. 2599–2607, 1 jun. 2004.

FARRUGIA, A.; ROBERT, P. Plasma protein therapies: current and future perspectives. **Best Practice & Research Clinical Haematology**, v. 19, n. 1, p. 243–258, 1 mar. 2006.

FENK, S. et al. Hemoglobin is an oxygen-dependent glutathione buffer adapting the intracellular reduced glutathione levels to oxygen availability. **Redox Biology**, v. 58, p. 102535, 1 dez. 2022.

FEUGRAY, G. et al. Lactate dehydrogenase and hemolysis index to predict vaso-occlusive crisis in sickle cell disease. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 21198, 1 dez. 2023.

FREEDMAN, J. The Significance of Complement on the Red Cell Surface. **Transfusion Medicine Reviews**, v. 1, n. 1, p. 58–70, 1987.

FRIEDER, J. et al. Autoimmune hemolytic anemia associated with trimethoprim-sulfamethoxazole use. **American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists**, v. 74, n. 12, p. 894–897, 15 jun. 2017.

GALLAGHER, A. et al. A Repeat Case of Cefotetan-Induced Hemolytic Anemia in a Surgical Patient. **Cureus**, v. 14, n. 10, 25 out. 2022.

GALLAGHER, P. G. Anemia in the pediatric patient. **Blood**, v. 140, n. 6, p. 571–593, 11 ago. 2022.

GARRATTY, G. Drug-induced immune hemolytic anemia. **Hematology**, v. 2009, n. 1, p. 73–79, 4 dez. 2009.

GARRATTY, G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. **Blood reviews**, v. 24, n. 4–5, p. 143–150, jul. 2010.

GARRATTY, G. Immune hemolytic anemia caused by drugs. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 11, n. 4, p. 635–642, jul. 2012.

GNIADEK, T. J. et al. Drug-induced immune hemolytic anemia associated with anti-vancomycin complicated by a paraben antibody. **Transfusion**, v. 58, n. 1, p. 181–188, 1 jan. 2018.

GONG, J. H. et al. Dabigatran-induced chronic progressive immune hemolytic anemia: A case report. **Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association**, v. 29, n. 8, 1 ago. 2020.

HABIBI, B. Drug induced red blood cell autoantibodies co-developed with drug specific antibodies causing haemolytic anaemias. **British Journal of Haematology**, v. 61, n. 1, p. 139–143, 1 set. 1985.

HALEY, K. M. et al. Fatal carboplatin-induced immune hemolytic anemia in a child with a brain tumor. **Journal of Blood Medicine**, v. 5, p. 55, maio 2014.

HANSEN, D. L.; FREDERIKSEN, H. A leap in recognizing drug-induced immune hemolytic anemia. **Blood Advances**, v. 8, n. 3, p. 815–816, 13 fev. 2024.

HILL, A.; HILL, Q. A. Autoimmune hemolytic anemia. **Hematology**, v. 2018, n. 1, p. 382–389, 30 nov. 2018.

HILL, Q. A. et al. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. **British Journal of Haematology**, v. 177, n. 2, p. 208–220, 1 abr. 2017.

HO, I. W.; HUANG, C. C. Furosemide-induced haemolytic anaemia in an extreme elderly patient. **ESC heart failure**, v. 10, n. 2, p. 1449–1453, 1 abr. 2023.

HUANG, J. et al. Non-Immune Hemolytic Anemia of Pregnancy: Heterozygous RBC Variants Elude Diagnosis. **Blood**, v. 136, n. Supplement 1, p. 10–11, 5 nov. 2020.

ISHII, H. et al. A case of immune complex type hemolytic anemia induced by initial micafungin administration. **International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 122, p. 755–757, 1 set. 2022.

JALGAONKAR, S. V.; PARMAR, U. Drug-induced hemolytic anemia due to cefoperazone-sulbactam: Challenges in reaching diagnosis. **Journal of postgraduate medicine**, v. 69, n. 1, p. 9–10, 1 jan. 2023.

JAMWAL, M.; SHARMA, P.; DAS, R. Laboratory Approach to Hemolytic Anemia. **Indian journal of pediatrics**, v. 87, n. 1, p. 66–74, 1 jan. 2020.

JOHNSON, S. T.; FUEGER, J. T.; GOTTSCHALL, J. L. One center's experience: the serology and drugs associated with drug-induced immune hemolytic anemia—a new paradigm. **Transfusion**, v. 47, n. 4, p. 697–702, 1 abr. 2007.

KAMINSKI, T. W. et al. Hemoglobin scavenger receptor CD163 as a potential biomarker of hemolysis-induced hepatobiliary injury in sickle cell disease. **American Journal of Physiology - Cell Physiology**, v. 327, n. 2, p. C423, 1 ago. 2024.

KAPUR, G. et al. Ceftriaxone induced hemolysis complicated by acute renal failure. **Pediatric blood & cancer**, v. 50, n. 1, p. 139–142, jan. 2008.

KARUNATHILAKA, H. G. C. S. et al. Co-Amoxiclav Induced Immune Haemolytic Anaemia: A Case Report. **Case reports in hematology**, v. 2020, p. 1–3, 31 mar. 2020.

KATO, G. J.; NOURAIIE, S. M.; GLADWIN, M. T. Lactate dehydrogenase and hemolysis in sickle cell disease. **Blood**, v. 122, n. 6, p. 1091, 2013.

KUMAR, S. et al. Ceftriaxone-Induced Hemolytic Anemia: A Rare Case Report. **The Permanente journal**, v. 24, n. 1, 2020.

LEGER, R. M.; ARNDT, P. A.; GARRATTY, G. A negative or very weakly positive DAT should not exclude investigation of drug-induced immune hemolytic anemia. **Transfusion**, v. 43, n. 11, p. 1640–1641, 1 nov. 2003.

LEICHT, H. B. et al. Ceftriaxone-induced hemolytic anemia with severe renal failure: a case report and review of literature. **BMC pharmacology & toxicology**, v. 19, n. 1, 25 out. 2018.

LINNIK, Y. A. et al. The first reported case of concurrent trimethoprim-sulfamethoxazole-induced immune hemolytic anemia and thrombocytopenia. **Transfusion**, v. 57, n. 12, p. 2937–2941, 2017.

LIU, C.; GROSSMAN, B. J. Red blood cell transfusion for hematologic disorders. **Hematology**, v. 2015, n. 1, p. 454–461, 5 dez. 2015.

LORIAMINI, M.; CSERTI-GAZDEWICH, C.; BRANCH, D. R. Autoimmune Hemolytic Anemias: Classifications, Pathophysiology, Diagnoses and Management. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 8, p. 4296, 1 abr. 2024.

LU, H. et al. Case report: First case of pemetrexed plus cisplatin-induced immune hemolytic anemia in a patient with lung adenocarcinoma. **Frontiers in medicine**, v. 9, 25 ago. 2022.

MACK, P.; FREEDMAN, J. Autoimmune hemolytic anemia: A history. **Transfusion Medicine Reviews**, v. 14, n. 3, p. 223–233, 1 jul. 2000.

MAQUET, J. et al. Drug-Induced Autoimmune Hemolytic Anemia: Detection of New Signals in the World Pharmacovigilance Database and Risk Assessment in a Nationwide Cohort Study in France. **Blood**, v. 140, n. Supplement 1, p. 8176–8177, 15 nov. 2022.

MAQUET, J. et al. Drug-induced immune hemolytic anemia: detection of new signals and risk assessment in a nationwide cohort study. **Blood advances**, v. 8, n. 3, p. 817–826, 13 fev. 2024.

MAUSE, E.; SELIM, M.; VELAGAPUDI, M. Cefazolin-induced hemolytic anemia: a case report and systematic review of literature. **European journal of medical research**, v. 26, n. 1, 1 dez. 2021.

MEINUS, C. et al. Piperacillin-induced mild haemolytic anaemia in a 44-year-old patient with cystic fibrosis. **BMJ case reports**, v. 2016, 2016.

MICHAEL, M. et al. Haemolytic uraemic syndrome. **Lancet (London, England)**, v. 400, n. 10364, p. 1722–1740, 12 nov. 2022.

MICHEL, M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. **Expert Review of Hematology**, v. 4, n. 6, p. 607–618, dez. 2011.

MISAWA, K. et al. Alectinib-Induced Severe Hemolytic Anemia in a Patient with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Case Report. **OncoTargets and therapy**, v. 16, p. 65–69, 2023.

NEUMAN, G. et al. Ceftriaxone-induced immune hemolytic anemia. **The Annals of pharmacotherapy**, v. 48, n. 12, p. 1594–1604, 26 dez. 2014.

NGUYEN, T. N. et al. Serologic characteristics of oxaliplatin antibodies in 15 patients with drug-induced immune hemolytic anemia. **Transfusion**, v. 61, n. 5, p. 1609–1616, 1 maio 2021.

NICOLINI, A. et al. A rare adverse reaction to ethambutol: drug-induced haemolytic anaemia. **The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease**, v. 20, n. 5, p. 704–705, 1 maio 2016.

NORONHA, S. A. Acquired and Congenital Hemolytic Anemia. **Pediatrics in review**, v. 37, n. 6, p. 235–246, 1 jun. 2016.

ONYECHI, A. et al. Metaxalone-induced Immune Hemolytic Anemia. **Journal of community hospital internal medicine perspectives**, v. 13, n. 5, 2 set. 2023.

PARK, S. et al. Drug-Induced Immune Hemolytic Anemia Caused by Postoperative Cefotetan Administration. **Annals of dermatology**, v. 33, n. 4, p. 384–386, 1 ago. 2021.

PECKER, L. H. et al. Unusual serological findings associated with ceftriaxone-induced immune hemolytic anemia in a child with disseminated low-grade glioma. **Pediatric blood & cancer**, v. 63, n. 10, p. 1852–1855, 1 out. 2016.

PHILLIPS, J.; HENDERSON, A. C. Hemolytic Anemia: Evaluation and Differential Diagnosis. **American Family Physician**, v. 98, n. 6, p. 354–361, 15 set. 2018.

PIERCE, A.; NESTER, T. Pathology consultation on drug-induced hemolytic anemia. **American journal of clinical pathology**, v. 136, n. 1, p. 7–12, jul. 2011.

QUINTANILLA-BORDÁS, C. et al. The first reported case of drug-induced hemolytic anemia caused by dimethyl fumarate in a patient with multiple sclerosis. **Transfusion**, v. 59, n. 5, p. 1648–1650, 1 maio 2019.

R. BRANCH, D. Drug-induced immune haemolytic anaemias. **ISBT Science Series**, v. 14, n. 1, p. 49–52, 1 fev. 2018.

RISINGER, M.; KALFA, T. A. Red cell membrane disorders: structure meets function. **Blood**, v. 136, n. 11, p. 1250–1261, 10 set. 2020.

RODBERG, K. DAT-Negative Autoimmune Hemolytic Anemia. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 36, n. 2, p. 307–313, 1 abr. 2022.

ROGERS, S.; DOCTOR, A. Red Blood Cell Dysfunction in Critical Illness. **Critical care clinics**, v. 36, n. 2, p. 267–292, 1 abr. 2020.

SCHREZENMEIER, A. H.; HEIMPEL, H. **273 Der Internist 12-98 | Hämolysediagnostik und Differentialdiagnose hämolytischer Anämien.** [s.l.: s.n.].

SELWYN, J. G. Haemolytic anaemia. **Postgraduate medical journal**, v. 30, n. 340, 1954.

SHARMA, A. et al. An Uncommon Incidence of Drug-Induced Immune Hemolytic Anemia Secondary to Ceftriaxone. **Cureus**, v. 13, n. 12, 25 dez. 2021.

SHEN, Y. et al. First Report of Severe Autoimmune Hemolytic Anemia During Eltrombopag Therapy in Waldenström Macroglobulinemia-Associated Thrombocytopenia. **OncoTargets and therapy**, v. 14, p. 5027–5033, 2021.

SHIH, A. W. Y.; MCFARLANE, A.; VERHOVSEK, M. Haptoglobin testing in hemolysis: Measurement and interpretation. **American Journal of Hematology**, v. 89, n. 4, p. 443–447, 1 abr. 2014.

SIDDIQUI, F.; CHEEMA, A.; KAMRAN, A. Vancomycin-Induced Hemolytic Anemia. **Cureus**, v. 15, n. 5, 18 maio 2023.

STEVENS-COHEN, P.; ZAGHI, F.; ZHU, L. A Rare Case of Hydrochlorothiazide-Induced Hemolytic Anemia. **Cureus**, v. 13, n. 8, 26 ago. 2021.

SUN, X. et al. Cefoperazone/sulbactam-induced hemolytic anemia. **Journal of postgraduate medicine**, v. 69, n. 1, p. 46–49, 1 jan. 2023.

TAO, E. et al. Ceftriaxone-induced severe hemolytic anemia, renal calculi, and cholecystolithiasis in a 3-year-old child: a case report and literature review. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, p. 1362668, 15 mar. 2024.

TASCH, J.; GONZALEZ-ZAYAZ, P. Ceftriaxone-Induced Hemolytic Anemia in a Jehovah's Witness. **The American journal of case reports**, v. 18, p. 431–435, 21 abr. 2017.

VEHAPOĞLU, A. et al. Ceftriaxone-induced hemolytic anemia in a child successfully managed with intravenous immunoglobulin. **The Turkish journal of pediatrics**, v. 58, n. 2, p. 216–219, 2016.

VENEGAS PÉREZ, B. et al. Apomorphine-Induced Immune Hemolytic Anemia. **Movement disorders clinical practice**, v. 4, n. 1, p. 145–147, 1 jan. 2016.

VILÀ-NADAL, G. et al. Efficacy of Therapeutic Plasma Exchange in Severe Immune Hemolytic Anemia Induced by a Carboplatin Desensitization Procedure. **Journal of investigational allergology & clinical immunology**, v. 31, n. 2, p. 178–179, 2021.

WU, Y. et al. Case Report: Drug-Induced Immune Haemolytic Anaemia Caused by Cefoperazone-Tazobactam/ Sulbactam Combination Therapy. **Frontiers in medicine**, v. 8, 12 ago. 2021a.

WU, Y. 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. **Frontiers in medicine**, v. 8, 24 set. 2021b.

YINGCHONCHAROEN, P. et al. A rare cause of recurrent haemolytic anaemia: carboplatin and paclitaxel-induced autoimmune haemolytic anaemia. **European journal of case reports in internal medicine**, v. 10, n. 2, 2023.

YONG, J. et al. Case Report: Haemolytic anaemia with ceftazidime use in a patient with cystic fibrosis. **F1000Research**, v. 7, 2018.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Tratado de Hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013. v. 1

ZANINONI, A. et al. Congenital Hemolytic Anemias: Is There a Role for the Immune System? **Frontiers in Immunology**, v. 11, 23 jun. 2020.

ZANTEK, N. D. et al. The direct antiglobulin test: A critical step in the evaluation of hemolysis. **American Journal of Hematology**, v. 87, n. 7, p. 707–709, 1 jul. 2012.

ZELLER, M. P. et al. Plasma and Plasma Protein Product Transfusion: A Canadian Blood Services Centre for Innovation Symposium. **Transfusion Medicine Reviews**, v. 29, n. 3, p. 181–194, 1 jul. 2015.

ZHAO, D. et al. Case report: A rare case of acute hemolysis in advanced rectal cancer after XELOX and nivolumab treatment: analysis of drug-dependent antibodies. **Frontiers in medicine**, v. 10, 2023.

ZHENG, X. L. et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. **Journal of thrombosis and haemostasis : JTH**, v. 18, n. 10, p. 2486, 1 out. 2020.

ZHOU, L.; BAO, J.; MA, J. Hemolytic Anemia and Reactive Thrombocytosis Associated With Cefoperazone/Sulbactam. **Frontiers in pharmacology**, v. 10, 2019.

APÊNDICE A – Tabela Descritiva Dos Estudos Inclusos

	Ano/Autor	Título	Medicamento(s) Suspeito(s)	Resultado do DAT	Medida Terapêutica	Prognóstico
1	(VENEGAS PÉREZ et al., 2016)	Apomorphine-Induced Immune Hemolytic Anemia	Apomorfina	DAT positivo	Interrupção da apomorfina, aumento da dose de L-dopa, adição de trihexifenidil, administração de prednisona	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do medicamento. Remissão clínica e hematológica mantida completa três anos após
2	(VEHAPOĞLU et al., 2016)	Ceftriaxone-induced hemolytic anemia in a child successfully managed with intravenous immunoglobulin	Ceftriaxona	DAT positivo	Interrupção da ceftriaxona, suporte hemoterápico, imunoglobulina intravenosa, cuidados de suporte	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do medicamento em 2 dias, alta hospitalar após 4 dias
3	(PECKER et al., 2016)	Unusual serological findings associated with ceftriaxone-induced immune hemolytic anemia in a child with disseminated low-grade	Ceftriaxona	DAT positivo	Interrupção da ceftriaxona, suporte hemoterápico	Positivo. Melhorou após transfusão, sem recorrência de hemólise, alta em 5 dias
4	(NICOLINI et al., 2016)	A rare adverse reaction to ethambutol: drug-induced haemolytic anaemia	Etabutol	DAT positivo	Interrupção do etambutol, metilprednisolona, suporte hemodinâmico (infusão de dopamina)	Negativo. Óbito no 8º dia devido a falência renal e hemólise aguda
5	(MEINUS et al., 2016)	Piperacillin-induced mild haemolytic anaemia in a 44-year-old patient with cystic fibrosis	Piperacilina	DAT positivo	Interrupção da piperacilina; recuperação espontânea	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do medicamento em 3 dias, sem recorrência após 12 meses

6	(TASCH; GONZALEZ- ZAYAZ, 2017)	Ceftriaxone-Induced Hemolytic Anemia in a Jehovah' s Witness	Ceftriaxona	DAT positivo	Interrupção da ceftriaxona, reposição de ferro, folato e vitamina B12, epoetina, e administração de prednisona	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do medicamento
7	(FRIEDER et al., 2017)	Autoimmune hemolytic anemia associated with trimethoprim–sulfamethoxazole use	Trimetoprim-sulfametoxazol	DAT positivo	Interrupção do trimetoprim-sulfametoxazol, suporte hemoterápico, metilprednisolona	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do medicamento dentro de poucos dias
8	(LINNIK et al., 2017)	The first reported case of concurrent trimethoprim-sulfamethoxazole–induced immune hemolytic anemia and thrombocytopenia	Trimetoprim-sulfametoxazol	DAT positivo	Interrupção da Trimetoprim-sulfametoxazol, suporte hemoterápico, hemodiálise, imunossupressão com rituximabe e corticosteroides	Negativo. Paciente foi liberada após 8 dias; função renal parcialmente recuperada, mas complicações evoluíram para óbito posterior
9	(LEICHT et al., 2018)	Ceftriaxone-induced hemolytic anemia with severe renal failure: a case report and review of literature	Ceftriaxona	DAT positivo	Interrupção da ceftriaxona, monitoramento clínico	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do medicamento, acompanhamento necessário
10	(YONG et al., 2018)	Case Report: Haemolytic anaemia with ceftazidime use in a patient with cystic fibrosis	Ceftazidime	DAT positivo	Interrupção do ceftazidime, suporte hemoterápico, administração de prednisona	Positivo. Melhora clínica rápida após a interrupção do medicamento; Hemoglobina normalizou em 10 dias

11	(GNIADK et al., 2018)	Drug-induced immune hemolytic anemia associated with anti-vancomycin complicated by a paraben antibody	Vancomicina	DAT positivo	Interrupção da vancomicina	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do medicamento
12	(QUINTANILLA-BORDÁS et al., 2019)	The first reported case of drug-induced hemolytic anemia caused by dimethyl fumarate in a patient with multiple sclerosis	Dimetil fumarato	DAT positivo	Interrupção do dimetil fumarato, administração de prednisona	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do medicamento, Hemoglobina normalizada em 36 dias
13	(ZHOU; BAO; MA, 2019)	Hemolytic Anemia and Reactive Thrombocytosis Associated With Cefoperazone/Sulbactam	Cefoperazona/Sulbactam	DAT positivo	Interrupção da cefoperazona/sulbactam, e suporte hemoterápico	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do medicamento em 1 semana
14	(DARA; SHARMA; BHARDWAJ, 2020b)	Severe drug-induced immune hemolysis due to ceftriaxone	Ceftriaxona	DAT positivo	Interrupção da ceftriaxona, suporte com oxigênio e cuidados nutricionais, IV imunoglobulina	Positivo. Melhora clínica rápida após a interrupção do medicamento, Hemoglobina normalizada em 5 dias
15	(KUMAR et al., 2020)	Ceftriaxone-Induced Hemolytic Anemia: A Rare Case Report	Ceftriaxona	DAT negativo	Interrupção da ceftriaxona, suporte hemoterápico, suporte com insulina	Positivo. Melhora clínica rápida após a interrupção do medicamento, em 7 dias, Hemoglobina normalizada em 40 dias

16	(GONG et al., 2020)	Dabigatran-induced chronic progressive immune hemolytic anemia: A case report	Dabigatran	DAT positivo	Interrupção do dabigatran, substituição por varfarina, administração de corticosteroides e imunoglobulina intravenosa	Positivo. Melhora clínica rápida após a interrupção do medicamento com aumento gradual da Hemoglobina e diminuição da bilirrubina
17	(KARUNATHILAKA et al., 2020)	Co-Amoxiclav Induced Immune Haemolytic Anaemia: A Case Report	Co-Amoxiclav	DAT positivo	Interrupção do co-amoxiclav, suporte hemoterápico, substituição por ciprofloxacino	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do medicamento com aumento gradual da Hemoglobina
18	(SHARMA et al., 2021)	An Uncommon Incidence of Drug-Induced Immune Hemolytic Anemia Secondary to Ceftriaxone	Ceftriaxona	DAT positivo	Interrupção da ceftriaxona, suporte hemoterápico, administração de ertapenem e prednisona	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do medicamento, com aumento gradual da Hemoglobina
19	(PARK et al., 2021)	Drug-Induced Immune Hemolytic Anemia Caused by Postoperative Cefotetan Administration	Cefotetan	DAT positivo	Interrupção do cefotetan, suporte hemoterápico, administração de corticosteroides	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do medicamento
20	(AL GHAILANI; AL ALAWI; AL HASHIM, 2021)	Contrast Media-Induced Immune Hemolytic Anemia	Iohexol (omnipaque)	DAT positivo	Interrupção do iohexol, suporte hemoterápico, administração de corticosteroides	Negativo. Piora clínica levando à óbito devido à hemólise severa

21	(STEVENS-COHEN; ZAGHI; ZHU, 2021)	A Rare Case of Hydrochlorothiazide-Induced Hemolytic Anemia	Hidroclorotiazida	DAT negativo	Interrupção do hydrochlorothiazide, administração de prednisona e imunoglobulina Intravenosa	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do medicamento, com aumento gradual da Hemoglobina
22	(WU et al., 2021b)	Oral Cimetidine Administration Causes Drug-Induced Immune Hemolytic Anemia by Eliciting the Production of Cimetidine-Dependent Antibodies and Drug-Independent Non-specific Antibodies	Cimetidina	DAT positivo	Interrupção da cimetidina, suporte hemoterápico, terapia com diálise e prednisona	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do medicamento, com aumento gradual da Hemoglobina
23	(MAUSE; SELIM; VELAGAPUDI, 2021)	Cefazolin-induced hemolytic anemia: a case report and systematic review of literature	Cefazolina	DAT negativo	Interrupção da Cefazolina	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do medicamento
24	(SHEN et al., 2021)	First Report of Severe Autoimmune Hemolytic Anemia During Eltrombopag Therapy in Waldenström Macroglobulinemia-Associated Thrombocytopenia	Eltrombopag	DAT positivo	Interrupção do eltrombopag, tratamento com ibrutinib	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do medicamento, com normalização gradual da Hemoglobina

25	(WU et al., 2021a)	Case Report: Drug-Induced Immune Haemolytic Anaemia Caused by Cefoperazone-Tazobactam/Sulbactam Combination Therapy	Cefoperazona	DAT positivo	Interrupção do cefoperazona, troca por meropenem, plasmaferese, suporte hemoterápico	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do medicamento e tratamento intensivo
26	(NGUYEN et al., 2021)	Serologic characteristics of oxaliplatin antibodies in 15 patients with drug-induced immune hemolytic anemia	Oxaliplatina	DAT positivo	Interrupção da oxaliplatina, suporte hemoterápico	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do medicamento, com normalização gradual da Hemoglobina
27	(VILÀ-NADAL et al., 2021)	Efficacy of Therapeutic Plasma Exchange in Severe Immune Hemolytic Anemia Induced by a Carboplatin Desensitization Procedure	Carboplatina	DAT positivo	Interrupção da carboplatina, suporte hemoterápico	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do medicamento, com aumento da Hemoglobina após TPT
28	(GALLAGHER et al., 2022)	A Repeat Case of Cefotetan-Induced Hemolytic Anemia in a Surgical Patient	Cefotetan	DAT positivo	Interrupção do cefotetan, suporte hemoterápico, administração de	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do medicamento e tratamento intensivo
29	(LU et al., 2022)	Case report: First case of pemetrexed plus cisplatin-induced immune hemolytic anemia in a patient with lung adenocarcinoma	Cisplatina	DAT positivo	Interrupção do pemetrexed e cisplatina	Positivo. Melhora clínica após a interrupção dos medicamentos

30	(ISHII et al., 2022)	A case of immune complex type hemolytic anemia induced by initial micafungin administration	Micafungina	DAT positivo	Interrupção da micafungina, suporte hemoterápico	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do domedicamento
31	(JALGAONKAR; PARMAR, 2023)	Drug-induced hemolytic anemia due to cefoperazone-sulbactam: Challenges in reaching diagnosis	Cefoperazona	DAT positivo	Interrupção do cefoperazona-sulbactam	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do medicamento
32	(ZHAO et al., 2023)	Case report: A rare case of acute hemolysis in advanced rectal cancer after XELOX and nivolumab treatment: analysis of drug-dependent antibodies	Oxaliplatina	DAT positivo	Interrupção da oxaliplatina tratamento com glucocorticoides e imunoglobulina	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do medicamento
33	(ONYECHI et al., 2023)	Metaxalone-induced immune hemolytic anemia	Metaxalone	DAT positivo	Interrupção do metaxalona, e suporte hemoterápico	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do medicamento
34	(SIDDIQUI; CHEEMA; KAMRAN, 2023)	Vancomycin-Induced Hemolytic Anemia	Vancomicina	DAT positivo	Interrupção da vancomicina, administração de corticosteroides	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do medicamento
35	(SUN et al., 2023)	Cefoperazone/sulbactam-induced hemolytic anemia	Cefoperazona/Sulbactam	DAT positivo	Interrupção do cefoperazone/sulbactam, substituição por meropenem	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do medicamento

36	(MISAWA et al., 2023)	Alectinib-Induced Severe Hemolytic Anemia in a Patient with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer	Alectinibe	DAT negativo	Interrupção do alectinibe, e suporte hemoterápico	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do medicamento, sem recorrência de câncer após 10 meses
37	(YINGCHONCHAROEN et al., 2023)	A rare cause of recurrent haemolytic anaemia: carboplatin and paclitaxel-induced autoimmune haemolytic anaemia	Carboplatina ----- Paclitaxel	DAT positivo	Interrupção da carboplatina e paclitaxel, e suporte hemoterápico	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do medicamento
38	(HO; HUANG, 2023)	Furosemide-induced haemolytic anaemia in an extreme elderly patient	Furosemida	DAT negativo	Interrupção da furosemida, administração de corticosteroides	Positivo. Melhora clínica após a interrupção do medicamento