

Academia de Ciência e Tecnologia - AC&T

São José do Rio Preto - SP

---

## **AUTOANTICORPO INDUZIDO POR USO CRÔNICO DE ALDOMET<sup>®</sup> (METILDOPA) - relato de caso**

Susane Carvalho Sarkis Maarraoui

Orientador: Dr. Gustavo Bettarello

Curso de Pós-graduação *Lato sensu* em Imunologia Clínica

Prof. Dr. Luiz Carlos de Mattos

São José do rio Preto, 2010

---

### **Resumo**

O uso crônico ou em altas doses de algumas drogas pode produzir hemólise por mecanismo imune ou não-imune, ou apenas positividade do teste da antiglobulina direto (TAD). Na década de 70, a metildopa era responsável por quase 70% dos casos, causando anemia hemolítica autoimune verdadeira. Atualmente, o grupo de drogas mais comumente envolvido com anemia hemolítica induzida por droga são as cefalosporinas. O mecanismo de indução de autoanticorpos droga-independente, que ocorre com a metildopa, ainda não foi bem compreendido. Sabe-se que o paciente produz um anticorpo contra antígenos eritrocitários próprios e não é necessária a presença da droga para que se demonstre hemólise. Estes anticorpos são indistinguíveis dos anticorpos produzidos na anemia hemolítica autoimune e foram descritos como IgG e tipicamente panreativo apesar de terem relatos de especificidade. Este trabalho tem como objetivo relatar um caso de presença de autoanticorpo induzido por uso crônico de Aldomet<sup>®</sup> (metildopa) em paciente candidata a cirurgia cardíaca. **Palavras-chave:** autoanticorpo, metildopa, anemia hemolítica induzida por droga, TAD positivo.

## **Abstract**

The chronic or high-dose use of some drugs can produce hemolysis by both immune and non-immune mechanisms, or just a positive DAT (direct antiglobulin test). In the 1970's methyldopa was responsible for 67% of the cases, which caused a true autoimmune hemolytic anemia. Nowadays, the drugs group mostly common associated with drug-induced immune hemolytic anemia is the cephalosporin. The induction mechanism of drug-independent autoantibody, which occurs with methyldopa, is not yet completely elucidated. It is known that the patient produces an antibody against intrinsic erythrocyte antigens and the presence of drug is not required to demonstrate hemolysis. These antibodies are indistinguishable from the antibodies produced in autoimmune hemolytic anemia and were describe as being IgG and typically pan reactive, though documented specificities. This article aims to relate a case of autoantibody induced by chronic use of Aldomet<sup>®</sup> (methyldopa) in a patient who needs cardiac surgery. **Key words:** autoantibody, methyldopa, drug-induced hemolytic anemia, positive DAT.

## **Introdução**

O uso crônico ou em altas doses de algumas drogas pode produzir hemólise por mecanismo imune ou não-imune, ou apenas positividade do teste da antiglobulina direto (TAD). Historicamente, a alfa-metildopa, um anti-hipertensivo, e a penicilina foram responsáveis pela grande maioria dos casos de anemia hemolítica induzida por droga. O primeiro relato de associação de TAD positivo e anemia hemolítica, ao uso de metildopa foi em 1966 (Bakermeier & Leddy, 1968). Na década de 70, a metildopa era responsável por quase 70% dos casos, causando anemia hemolítica autoimune verdadeira. (Garratty, 2004) Estudos publicados em meados da década de 80, quando estas duas drogas eram mais comumente usadas, indicaram que de 12 a 18% dos casos de anemias hemolíticas autoimunes (AHAI) eram induzidos por droga (Gehrs & Friedberg, 2002). Segundo dados americanos, nos últimos 20 anos a terapia com metildopa e penicilina em altas doses vem decrescendo consideravelmente (Garratty, 2004; Garratty, 2009). Atualmente, o grupo de drogas mais comumente envolvido com anemia hemolítica são as cefalosporinas que, a partir de 1990 somam 70% das

anemias desta etiologia. (Garratty, 2009)

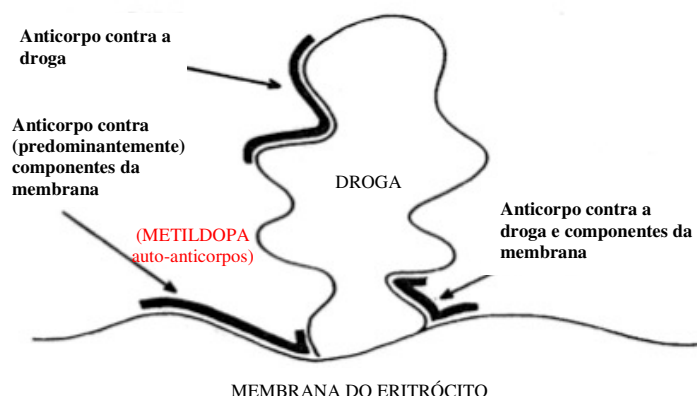
Foram descritos três mecanismos de dano imunológico induzido por drogas aos eritrócitos, os quais podem resultar em hemólise, caracterizando a anemia hemolítica induzida por droga ou, causar positividade no TAD sem dano aos eritrócitos. Os mecanismos são: adsorção do hapteno ou da droga envolvendo anticorpos droga-dependente, a formação de complexos imunes (neoantígenos) também envolvendo anticorpos droga-dependente e indução de autoanticorpos droga-independente. A metildopa é a droga protótipo do mecanismo de indução de autoanticorpos. (Wenz & Lalezari, 1973; Lichtman *et al.*, 2005 ).

Dentre os dois tipos de anticorpos relacionados a drogas, os anticorpos droga-independente podem ser detectados *in vitro* mesmo na ausência da droga, por isso, têm características idênticas aos autoanticorpos contra antígenos eritrocitários. Já os anticorpos droga-dependentes só reagem *in vitro* na presença da droga. Estes são anticorpos diretos contra epítomos na droga e/ou contra seus metabólitos, ou uma combinação da droga mais proteína de membrana do eritrócito (Figura 1). (Garratty, 2004; Mejía-Arreguí, 2005)

O mecanismo de indução de autoanticorpos droga-independente que ocorre com a metildopa, ainda não foi bem esclarecido. Sabe-se que o paciente produz um anticorpo contra antígenos eritrocitários próprios e não é necessária a presença da droga para que se demonstre hemólise. Estes anticorpos são indistinguíveis dos anticorpos produzidos na anemia hemolítica autoimune por anticorpos quentes. (Garratty, 2009; Mejía-Arreguí, 2005) Geralmente, quando o uso da droga é interrompido a hemólise diminui em um curto período de tempo e o TAD torna-se negativo em alguns meses (Lichtman *et al.*, 2005) Estes anticorpos produzidos pelo uso da metildopa foram descritos como IgG e tipicamente panreativo apesar de terem relatos de especificidade para antígenos do sistema Rh, Jk<sup>a</sup>, Wr<sup>b</sup> e U (Gehrs & Friedberg, 2002).

Este estudo tem como objetivo relatar um caso atual de presença de autoanticorpo induzido por uso crônico de Aldomet<sup>®</sup> (metildopa) no pré-operatório de uma paciente candidata a cirurgia cardíaca.

**Figura 1: Locais de reação de anticorpos droga-induzidos. As linhas em negrito representam os sítios de ligação do antígeno à região Fab dos anticorpos.**



Adaptado de George Garratty, 2004.

## Relato de Caso

I.O., sexo feminino, 73 anos, G8P8A0, nega transfusão, diagnosticada ICC CF III (Insuficiência Cardíaca Congestiva – Classe Funcional III), Miocardiopatia isquêmica, IAM prévio, antecedente de HAS, DM2, cirurgia de aneurisma cerebral em 1990 e história familiar de cardiopatia. Paciente com indicação de tratamento cirúrgico de revascularização do miocárdio, após realização de cateterismo no Instituto de Cardiologia do Distrito Federal, evidenciando DAC (doença arterial coronariana) triarterial. Na ocasião, em uso de espironolactona, sinvastatina, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, losartan, furosemida, carvedilol. Foi avaliado o risco cirúrgico e solicitado exames pré-operatórios.

Para a reserva de hemocomponentes, foram realizados exames imunohematológicos com amostra de sangue coletada em EDTA. A tipagem sanguínea ABO/Rh teve resultado “A” positivo, sem discrepâncias. Foram realizados: AC (autocontrole), PAI (pesquisa de anticorpos irregulares), TAD (teste da antiglobulina direta) ou coombs direto, IAI (identificação de anticorpos irregulares) ou painel de hemácias, todos em cartão gel LISS/Coombs (anti-IgG + C3d) e eluição ácida. Também foi realizado PAI e IAI enzimático em cartão gel NaCl, utilizando-se papaína. Os resultados da primeira amostra, coletada em 08.01.2010, foram todos positivos, variando na intensidade da reação (Tabela 1 e 2).

A paciente relatou uso por três anos da medicação Aldomet<sup>®</sup> (metildopa). A suspensão do uso da metildopa foi a cerca de dois meses antes dos primeiros testes imunohematológicos. A cirurgia eletiva foi temporariamente suspensa, sendo mantido tratamento clínico otimizado e acompanhamento ambulatorial. Após o período de cinco meses da suspensão da droga, foi feita nova avaliação imunohematológica para descarte de possível aloanticorpo mascarado pela panaglutinação. A positividade do TAD e AC permaneceu, porém o PAI em Liss/Coombs tornou-se negativo (Tabela 1).

Uma terceira avaliação foi feita sete meses após suspender o uso da medicação. A positividade do TAD e AC permaneceu em intensidade de 3+ e 2+ respectivamente, porém o IAI em Liss/Coombs tornou-se negativo (tabelas 1 e 2), indicando provável ausência de aloanticorpo. A reserva cirúrgica foi liberada, com provas cruzadas compatíveis, porém o procedimento foi adiado devido a piora da função renal da paciente. Segundo informações clínicas, houve agudização da IRC recém diagnosticada e urocultura positiva para *Klebsiella pneumoniae* resistente a quinolona. A paciente fez tratamento com antimicrobianos por cinco dias. Inicialmente fez uso de norfloxacin que foi trocada por cefepima, que devido a reação alérgica foi substituída por meropenem.

Após tratamento da infecção e melhora da função renal, foi programada cirurgia eletiva e coletada nova amostra para reserva de sangue. Oito meses após a suspensão da metildopa, porém, trinta dias após tratamento com antibióticos, o TAD e AC mantiveram-se positivos ambos com intensidade 2+, o PAI e provas cruzadas negativos. Nesta amostra não foi realizado tratamento enzimático nem eluição ácida.

A cirurgia de revascularização do miocárdio foi realizada (dia 07.07.2010) e durante o procedimento também foi necessária troca valvar (mitral). Devido à intercorrências intra-operatórias e sangramento ativo, a paciente entrou em circulação extra-corpórea (CEC) por três vezes, necessitando de transfusão de hemocomponentes. Houve transfusão de 04 unidades de plasma fresco congelado (PFC), 03 unidades de concentrado de hemácias pobre em leucócitos (CHPL) e 01 unidade de concentrado de hemácias, sem sinais de hemólise ou reação transfusional. A paciente foi à óbito por complicações cirúrgicas.

**Tabela 1: Intensidade de aglutinação das reações no P.A.I., AC e TAD.**

P.A.I.	1ª Amostra (08.01.2010)			2ª Amostra (08.04.2010)			3ª Amostra (08.06.2010)		
	Liss/ Coombs	Enzimá- tico	Eluato	Liss/ Coombs	Enzimá- tico	Eluato	Liss/ Coombs	Enzimá- tico	Eluato
I	1+	4+	3+	0	2+	4+	0	2+	4+
II	1+	4+	3+	0	2+	4+	0	1+	4+
III	w+	4+	3+	0	2+	4+	0	2+	4+
AC	3+	-	-	2+	-	-	2+	-	-
TAD	4+	-	-	3+	-	-	3+	-	-

Gradiente de reação variando de 1+ (reação mais fraca) a 4+ (reação mais forte), sendo w (“weak”).

**Tabela 2: Intensidade de aglutinação das reações no Painel de Hemácias.**

Painel de Hemácias	1ª Amostra			2ª Amostra			3ª Amostra		
	Liss/ Coombs	Enzimá- tico	Eluato	Liss/ Coombs	Enzimá- tico	Eluato	Liss/ Coombs	Enzimá- tico	Eluato
1	1+	4+	4+	0	2+	4+	0	2+	4+
2	1+	4+	4+	0	2+	4+	0	2+	4+
3	w+	3+	4+	0	2+	4+	0	2+	4+
4	1+	4+	4+	0	2+	4+	0	2+	4+
5	w+	4+	4+	w+	2+	4+	0	2+	4+
6	1+	4+	4+	w+	2+	4+	0	2+	4+
7	1+	4+	4+	w+	2+	4+	0	2+	4+
8	1+	4+	4+	w+	2+	4+	0	2+	4+
9	1+	4+	4+	w+	2+	4+	0	2+	4+
10	1+	4+	4+	0	2+	4+	0	2+	4+
11	w+	4+	4+	0	2+	4+	0	2+	4+

Gradiente de reação variando de 1+ (reação mais fraca) a 4+ (reação mais forte), sendo w (“weak”).

## Discussão

Sabe-se que o anti-hipertensivo metildopa pode produzir TAD positivo e conforme relatos de diferentes pesquisadores sua incidência oscilou entre 10% e 20% (Carstairs *et al.*, 1966; Gottlieb & Wurzel, 1974; Worlledge, 1969). No entanto, a redução do uso deste anti-hipertensivo nas últimas décadas fez com que o número de casos relatados diminuíssem consideravelmente (Garratty, 2004). Os testes imunohematológicos deste relato de caso mostraram a presença de um provável autoanticorpo da classe IgG, induzido pelo uso crônico de metildopa (Aldomet<sup>®</sup>), sem sinais de anemia hemolítica. Estes anticorpos induzidos por metildopa raramente produzem hemólise, estimando-se que somente 0.3% causam anemia (Wenz &

Lalezari, 1973).

Apesar de haver relatos de especificidade destes anticorpos induzidos por metildopa, principalmente contra antígenos do sistema Rh (Gehrs & Friedberg, 2002; Green *et al.*, 1980), o anticorpo encontrado foi inespecífico, panreativo. A eluição ácida das três amostras, bem como, o tratamento enzimático com papaína, resultaram em panaglutinação. O eluato obtido destas células adsorvidas por anticorpos droga-induzidos, mostra a panreatividade do anticorpo, exceto em células Rh<sub>null</sub>, segundo Bakermeier & Leddy (1968).

Os autoanticorpos induzidos pela metildopa são droga-independente, podendo causar TAD positivo mesmo na ausência da droga (Wenz & Lalezari, 1973) e interferência nos testes pré-transfusionais e provas cruzadas realizadas. Segundo a literatura, o TAD pode permanecer positivo por algumas semanas ou meses após a interrupção do uso do metildopa (Lichtman *et al.*, 2005). Neste relato de caso, observamos que o TAD permaneceu positivo mesmo após o período de 8 meses da suspensão do uso da droga, o que pode também estar relacionado ao episódio de infecção urinária e tratamento com antimicrobianos.

Os três antibióticos utilizados na paciente podem apresentar reações adversas hematológicas. A norfloxacin pode causar anemia hemolítica e o meropenem pode causar TAD e/ou PAI positivo em menos de 1% dos casos. No entanto, a cefepima (cefalosporina de 4<sup>a</sup> geração) causa TAD positivo sem hemólise em 18,7% e anemia em 1 a 2% dos pacientes. (Disponível em: <http://www.bulas.med.br/>) As reações adversas dos outros medicamentos em uso prévio pela paciente, não relatam causar TAD positivo e nem anemia hemolítica, sendo excluída sua possível interferência.

Comparando-se a primeira amostra testada com as posteriores (tabelas 1 e 2), pode-se observar uma redução na intensidade da reação no AC e TAD, porém, estes permaneceram positivos. Já o PAI e o painel de hemácias Liss/Coombs tornaram-se negativos, possibilitando assim, o preparo de reserva sanguínea compatível. Apesar de ter realizado cirurgia de aneurisma cerebral em 1990, a paciente negou transfusões prévias. Teve oito gestações, no entanto, sem complicações ou aborto segundo relatou. A reserva cirúrgica pôde ser liberada pois as provas em Liss/Coombs foram compatíveis indicando provável ausência de aloanticorpo. A possível presença de aloanticorpo mascarado pela panaglutinação das reações, deve ser descartada para segurança do ato transfusional.

## Referências Bibliográficas

BAKERMEIER R. F.; LEDDY J. P. **Erythrocyte autoantibody associated with alpha-methyldopa: heterogeneity of structure and specificity.** *Blood* 1968, 32:1.

CARSTAIRS K.; WORLLEDGE S. M.; DOLLERY C. T.; BRECKENRIDGE A. **Methyldopa and haemolytic anaemia.** *Lancet* 1966, 1:201.

GARRATTY G. **Drug-induced immune hemolytic anemia.** *Am Soc Hematol* 2009.

GARRATTY G. **Review: drug-induced immune hemolytic anemia – the last decade.** *Immunohematology* 2004, 20(3): 138-142.

GEHRS B. C.; FRIEDBERG R. C. **Autoimmune Hemolytic Anemia.** *Am J Hematol* 2002, 69: 258-271.

LICHTMAN M. A.; BEUTLER E.; KIPPS T. J.; WILLIAMS W. J. **Manual de Hematologia de Williams.** Artmed, 6<sup>a</sup> Ed, p. 166-170. Porto Alegre, 2005.

MEJÍA-ARREGUÍ M. H. **Anemias hemolíticas autoinmunes.** *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005, 43(Supl 1): 25-28.

WENZ B.; LALEZARI P. **Methyldopa: Physicochemical Characterization of the Erythrocyte Autoantibody.** *Blood* 1973, 42(2): 247-255.

WORLLEDGE S. M. **Autoantibody formation associated with methyldopa (Aldomet) therapy.** Annotation. *Br J Haematol* 1969, 16:5.

Disponível em: <http://www.bulas.med.br/> acesso em 20/07/2010.