



Diagnóstico Laboratorial da Anemia Hemolítica Autoimune

RANGEL, Renata Lígia Galvão¹

SOUZA, Yanik Loquet Peres de¹

SANTOS, André Mendonça Dos²

RESUMO:

O presente artigo tem como propósito, investigar as alterações laboratoriais em humanos consequentes da anemia hemolítica autoimune (AHAI), bem como facilitar o entendimento a respeito dos tratamentos utilizados, aspirando controle da patologia uma vez que, ainda não se tem cura até os dias atuais. Não se tem um consenso de quando a enfermidade se manifesta, as hipóteses em relação a esta incidência diversificam de acordo com o entendimento de cada cientista, apresentando diversas abordagens, em seu estágio inicial é insidioso, podendo apresentar febre, dor abdominal e lombar, bem como palpitações, mal-estar em geral e hemoglobinúria. O tratamento é realizado de acordo com a classificação desta doença. Quando é clinicamente indicado, o tratamento da AHAI pode incluir glicocorticóides, esplenectomia, agentes imunossupressores e transfusão de glóbulos vermelhos. O objetivo do estudo foi identificar as características clínicas, achados laboratoriais e a abordagem terapêutica, a metodologia deste artigo é do tipo revisão literária do tipo narrativa.

PALAVRAS-CHAVE: Anemia Hemolítica. Autoimune. Alterações Laboratoriais.

INTRODUÇÃO

Trata-se de uma condição clínica caracterizada pela diminuição a concentração de hemoglobina (Hb), por unidade de volume de sangue (d/l), gerando um déficit na capacidade de transporte de oxigênio (O₂) (ALEGRE et al , 2009), devido à lise das células.

Levando em consideração que esta patologia pode ser derivada de múltiplas causas, a anemia é uma síndrome. Na anemia aguda, onde há perda súbita de sangue, os sinais são apenas de hipovolemia. Na anemia crônica, em que a volemia é normal por expansão do volume plasmático, há o cortejo sintomático próprio da síndrome. Pobre em hemoglobina e em eritrócitos, o sangue anêmico

¹ Discentes do 8º semestre do curso de Biomedicina promovido pela Faculdade Estácio de Macapá (2017).

² Docente Mestre do curso de Biomedicina da Faculdade Estácio de Macapá.

Rangel, R.L.G., Souza, Y.L.P., Santos, A.M.; Diagnóstico Laboratorial da Anemia Hemolítica Autoimune. Revista de Empreendedorismo e Gestão de Micro e Pequenas Empresas V.6, Nº1, p.180-201, Jan/Abr. 2021. Artigo recebido em 10/05/2021. Última versão recebida em 01/06/2021. Aprovado em 15/06/2021.

mostra-se descorado, com baixa viscosidade e incapaz de carrear oxigênio com a devida eficácia. Dessas alterações e das reações homeostáticas compensadoras decorrem os sinais e os sintomas de anemia, como cefaleia, fadigabilidade, dispneia a esforços físicos continuados, palidez, entre outros dependendo do nível da anemia (FAILACE et al, 2009).

A anemia hemolítica autoimune (AHAI) enquadra-se em um grupo de doenças que tem por característica a presença de autoanticorpos, que se ligam aos eritrócitos e diminuem o tempo de sobrevivência dessas células (MONTEIRO;et al, 2015). Trata-se de um evento autoimune comum no ser humano (SALAWU; et al , 2002), porém, o índice de incidência varia de acordo com a faixa etária, e divergem quanto aos diferentes pesquisadores.

As AHAI podem ser classificadas em dois grupos: primária ou secundária. Na forma primária, ou idiopática, tem-se a anemia hemolítica como único achado clínico e não se identifica doença sistêmica de base para explicar a presença dos autoanticorpos. A AHAI secundária ocorre no contexto de uma doença sistêmica, sendo a anemia hemolítica somente uma manifestação dessa doença principal (MARWAHA, et al, 2000).

O diagnóstico é baseado na detecção do teste de Coombs direto positivo na presença de hemólise (BRASIL, 2004). Entretanto, o teste em questão , quando usado de forma direta pode ser negativo de 2 a 4% dos casos, e falso positivo em 8% (SACKEY 1999). A evolução é extremamente variável; pode apresentar início agudo, com curta duração, e resolução em até 6 meses; ou apresentar início insidioso tendendo à cronificação, o que, em geral, ocorre em lactentes e adolescentes (GURGEY ,et al, 1999).

Visando adquirir subsídios teóricos para embasar o conhecimento, esta pesquisa tem como objetivo precípua investigar de forma profunda o instrumental necessário para o conhecimento sólido concernente a essa patologia, de forma a viabilizar a compreensão de maneira mais abrangente e, conseqüentemente, contribuir com o aprimoramento profissional dos bacharelados e demais pesquisadores que apresentem interesse pela pesquisa em questão.

2 METODOLOGIA

O presente artigo foi realizado através de uma pesquisa bibliográfica em literatura específica da área, abrangendo anemia hemolítica autoimune com ênfase no diagnóstico laboratorial, foram encontrados 100 resultados aproximadamente, no entanto o presente trabalho foi baseado a partir de

uma seleção de 25 materiais (artigos, teses, dissertações), e de 26 autores, obtidos junto aos principais bancos de dados e bibliotecas virtuais de saúde e medicina, como o Scielo, PubMed, documentos de organizações governamentais, como do Ministério da Saúde (OMS), teses, trabalhos de conclusão de curso, dissertações, monografia, nos idiomas Português, inglês e Espanhol. As palavras-chave utilizadas foram anemia hemolítica, auto anticorpo e hemólise. A busca foi baseada em artigos publicados entre os anos 1998 a 2017. Foram excluídos os artigos que não se encaixassem nos critérios estabelecidos, data, idioma, tema.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE

Temos como princípio de um corpo sadio, que a destruição dos eritrócitos será dentro de 120 dias, período esse que essas células serão removidas pelos macrófagos do sistema Reticulo Endoteliais (SRE) (HOFFRAND, 2004).

Quando há diminuição da sobrevivência dos eritrócitos, dá-se o nome de hemólise. Esta hemólise será compensada enquanto houver a hiper-regeneração medular reacional que é capaz de multiplicar a eritropoiese de 6 a 8 vezes, mantendo as cifras hematimétricas dentro dos níveis de normalidade, caso o tempo de sobrevivência diminua aquém da capacidade de regeneração, haverá então um indivíduo portador da anemia hemolítica (FAILACE, et al, 2009).

As Anemias Hemolíticas constituem um grupo de patologias cuja maior frequência é de forma congênita ou adquirida, e que variam clinicamente. Como dito anteriormente essas anemias consistem de forma básica na redução do tempo de sobrevivência das hemácias (VIEIRA, et al, 1999).

Esta enfermidade acontece quando a produção das hemácias pela medula não pode ser compensada, isso ocorre quando há um aumento de destruição devido à hemólise. Clinicamente, além da palidez da pele e mucosas, podem ocorrer; fraqueza, icterícia, taquicardia, hepato-esplenomegalia e retardo de crescimento em indivíduos acometidos (COTIAS, 2010; BRASIL, 2013).

O encurtamento da sobrevivência dos eritrócitos, é causado por auto anticorpos circulantes dirigidos contra antígenos de glóbulos vermelhos, ocasionando sua destruição via sistema complemento ou sistema reticulo endotelial (COTIAS, et al, 2010).

Podemos classificá-las com base na sua etiologia e de acordo com a temperatura de reatividade dos anticorpos aos eritrócitos. Quanto à etiologia, são classificadas como: primária, onde ocorre a

destruição dos glóbulos vermelhos, sendo este o único achado clínico, e nota-se que não há ocorrência de doenças sistêmicas que expliquem a presença dos auto anticorpos (OLIVEIRA et al., 2011), e secundária, que acontece dentro de um contexto de uma doença sistêmica (infecções virais e bacterianas, imunização em pacientes com doenças auto imunes, colite ulcerativa, imuno deficiência, uso de drogas, tumores etc.) (OLIVEIRA et al, 2006)

Há duas formas de destruição de eritrócitos na anemia hemolítica. Pode haver excesso de remoção de eritrócitos por células do SER, hemólise extravascular, ou destruição direta na circulação, um processo conhecido com hemólise intravascular. O mecanismo em questão depende da patologia envolvida. Na hemólise intravascular, é liberada hemoglobina livre, que rapidamente satura as haptoglobinas plasmáticas, e o excesso é filtrado pelos glomérulos. Caso o ritmo de hemólise saturar a capacidade de reabsorção tubular renal, a hemoglobina livre é excretada na urina e, como o ferro é liberado, os túbulos renais ficam carregados de hemossiderina, metemalbumina e hemopexina que também são formadas durante o processo de hemólise intravascular. A AHAI é classificada de acordo com a temperatura de reatividade dos anticorpos aos eritrócitos, podendo ser AHAI por anticorpos quentes e/ou frio, dependendo da temperatura que o anticorpo irá se ativar (BRASIL, et al, 2013).

3.2 CLASSIFICAÇÕES DA ANEMIA AUTOIMUNE

QUADRO 1: CARACTERÍSTICAS DAS SUB CLASSIFICAÇÕES DA ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE

Classificação quanto à reatividade do anticorpo	Característica
Anemia hemolitica por anticorpos frio	Anticorpo envolvido: IgG Temp. ativação 37° C Idiopática ou sistêmica
Anemia hemolitica por anticorpos quente	Anticorpo envolvido IgM Temp. ativação 4-18°C Idiopática ou sistêmica
Anemia hemolitica por anticorpos misto	Anticorpo envolvido IgG e C3 Temp. ativação 4-37°C Idiopática ou sistêmica

Fonte: adaptado Souza; Brasil; Hoffbrand; Zeerleder; Marc.

A anemia hemolítica autoimune (AHAI) consiste num grupo de doenças cuja característica comum é a presença de auto anticorpos, direcionados para as glicoproteínas de membrana adsorvidas na superfície dos eritrócitos diminuindo o tempo de sobrevivência dessas células, por meio de sua remoção da circulação pelos macrófagos do sistema retículo-endotelial (GENTY et al, 2002).

Algumas hipóteses são levadas em consideração com relação a etiopatologia desta enfermidade: a depressão do sistema imune através de ação viral, alteração do equilíbrio entre as células T facilitadoras e supressoras, alteração dos antígenos de superfície dos eritrócitos por vírus ou drogas e, possível reação cruzada dos anticorpos induzidos por agentes infecciosos contra antígenos de superfície dos eritrócitos (GENTY et al, 2002). E varia também de acordo com a temperatura de reatividade dos anticorpos aos eritrócitos. (HOFFBRAND, et al, 2004).

3.2.1 ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE POR ANTICORPOS QUENTES

A AHAI a quente (característica a qual o anticorpo reage) é causada por auto anticorpos eritrocitários da classe IgG que mostram ligações ótimas a 37°C, sendo incapazes de aglutinar as hemácias onde a hemólise se dá pela destruição do Sistema Reticulo Endotelial(SER) (SOUZA, et al, 2003). Os autoanticorpos são de suma importância para a patogênese da mesma. Os eritrócitos são revestidos por IgG, exclusivamente, ou com complemento e, por isso, são ingeridos pelos macrófagos do SRE, os quais tem receptores para o fragmento Fc da Imunoglobulina. Geralmente, o sistema complemento não é ativado de forma integral, deixando produtos de degradação (complemento C3c, C3d) como traços nos glóbulos vermelhos. (BRASIL, 2013).

No entanto, a ativação do complemento pode prosseguir até a formação e introdução do complexo de ataque à membrana (MAC) C6-9, gerando a lise dos glóbulos vermelhos. Parte da membrana revestida por anticorpo é perdida, de modo que a célula torna-se progressivamente mais esférica para manter o mesmo volume e por fim, é prematuramente destruída, em especial no baço.

IgG1 e IgG3 são eficientes na ativação do complemento, já IgG2 e IgA tem apenas uma capacidade

fraca para ativação do complemento, e IgG4 não é capaz de ativar o complemento. Quando os eritrócitos são revestidos por IgG e complemento a destruição é disseminada por todo o SRE (hemólise extravascular) (CANÇADO et al, 2004).

3.2.2 ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE POR ANTICORPOS FRIOS

AHAI a frio (temperatura que o anticorpo é ativado) é causada por auto anticorpos eritrocitários da classe IgM (crioaglutininas). Esses anticorpos reagem melhor em temperaturas mais baixas (0 a 4°C), ligam-se às hemácias em regiões corpóreas periféricas, onde a temperatura do sangue é mais fria, podendo levar à aglutinação de eritrócitos na circulação sanguínea. São clinicamente relevantes, uma vez que podem induzir essa fixação do complemento in vivo. Anticorpos IgM são bastante eficientes na fixação do complemento, por isso pode ocorrer hemólise tanto extra com intravascular (HOFFBRAND, 2004 et al).

Na hemólise intravascular há presença de IgM, a ativação do complemento pode prosseguir até a inserção do MAC, culminando na destruição intravascular das células vermelhas. Nos eritrócitos, o complemento é detectado sozinho, pois os anticorpos são eluídos das células nas áreas mais quentes da circulação. Em quase todas as síndromes de AHAI a frio, o anticorpo é dirigido contra o antígeno "I" da superfície dos eritrócitos, na mononucleose infecciosa, é anti-I (HOFFBRAND, et al, 2004).

Os anticorpos geralmente aparecem cerca de uma semana após o início das infecções e persistem de 1 a 3 meses. As crises são precipitadas quando há exposição ao frio e estão associadas à hemoglobinúria, calafrios, febre, dor abdominal e nos membros inferiores. A doença usualmente tem curso limitado. Os sintomas aparecem de duas a três semanas após o início da infecção e se resolvem espontaneamente duas a três semanas mais tarde (BERENTSEN; et al, 2012). A identificação da doença no seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado são essenciais para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos (BRASIL, 2005).

3.2.3 ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE MISTA

Trata-se de uma sub classificação onde apresentam hemólise e anemia grave, cujo inicio é abrupto, podendo ocorrer de forma idiopática ou secundária, porém é mais comum quando associada a lúpus eritematoso sistêmico (LES) e linfomas (MARC,2010). Cabe a este tipo em questão apresentar auto anticorpos igG e igM, possuir ativação em temperaturas altas e baixas e características

clínicas semelhantes a anemia hemolítica autoimune ativada por anticorpos frios e quentes. A anemia hemolítica tipo mista produz dificuldades com a investigação dos anticorpos e com a prova cruzada (KURODA et al, 1998).

3.3 DIAGNÓSTICO

Além de uma avaliação cuidadosa da história clínica, exames laboratoriais desempenham um papel fundamental no diagnóstico da AHAI (ZEELEDER, 2011). Geralmente, o teste de COOMBS direto poliespecífico é utilizado para diagnóstico da anemia hemolítica. Os pacientes apresentam, na maioria dos casos, reações sorológicas positivas, porém sem nenhuma repercussão clínica de AHAI. Isto ocorre devido ao aumento da eritropoiese capaz de compensar a menor sobrevivência das hemácias (BORDIN, 2001).

O paciente pode apresentar sinais clínicos e laboratoriais de hemólise, icterícia, esplenomegalia, reticulocitose, esferócitos, policromasia, sem desenvolver anemia (BORDIN, 2001). Do ponto de vista clínico, o histórico e o exame físico podem auxiliar no diagnóstico diferencial entre AHAI primária e secundária. É importante salientar que, frequentemente, o quadro laboratorial de AHAI pode preceder semanas ou meses o diagnóstico de outra doença associada. Assim, o indivíduo com diagnóstico de AHAI idiopática deve ser reavaliado periodicamente com o objetivo de detectar possível doença subjacente (SCHWARTZ, et al, 2000).

QUADRO 2: ALTERAÇÕES DE EXAMES: ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE

Tipo de exame	Alterações
Físico	Icterícia leve; Esplenomegalia; Fadiga; Sonolência; Palidez nas mucosas;
Hematológico	Anisocitose; Poiquilocitose; Policromasia; Esferocitose; Reticulocitose;

	Leucocitose
Bioquímico	Bilirrubina indireta elevada; LDH elevado; Haptoglobina diminuída; Dosagem de ferro elevada; Capacidade total de transp. de ferro diminuída; Capacidade não saturação de ferro diminuída; Ferritina elevada Saturação da transferina elevada
Imunológico	Teste de Coombs direto : positivo

FONTE: Adaptado de Hermes Pardine; Schwartz, Berkman, et.al; Brasil; .Moreira Junior

3.3.1 ESTUDO DO SANGUE PERIFÉRICO DA AHAI

Dentre os possíveis achados laboratoriais que podem ser encontrados em um paciente com AHAI, são eles alterações morfológicas das hemácias, anisocitose, poiquilocitose, policromasia, esferocitose e, raramente, autoaglutinação, reticulocitose, porém alguns pacientes apresentam reticulocitopenia. leucocitose, hiperplasia da série eritróide da medula óssea.(HAMERSCHLAK, CAMPÊLO, s/d).

O grande número de macrócitos policromáticos, pela elevada atividade eritropoética, gera um aumento do VCM. Observa-se também RDW elevado (FAILACE et al, 2009). Uma das características importantes da hemólise é a reticulocitose, resposta normal da medula óssea para a perda periférica de células vermelhas no sangue. Na ausência de doença concomitante da medula óssea, uma reticulocitose acelerada deve ser observada no prazo de três a cinco dias depois de uma diminuição da hemoglobina. A revisão do esfregaço de sangue periférico é um passo crítico na avaliação de qualquer anemia. Junto com a avaliação de morfologias patognomônicas de glóbulos

vermelhos, como esferócitos ou esquizócitos, o exame de leucócitos e plaquetas quando coexistem doenças hematológicas ou desordens malignas, é essencial (BAEK et al, 2011).

3.3.2 ESTUDO BIOQUÍMICO

O exame bioquímico do paciente com AHAI vai apresentar achados típicos de pacientes com hemólise extravascular e intravascular. No caso da AHAI por anticorpos quentes, onde predomina a hemólise extravascular, observa-se aumento da bilirrubina indireta, Desidrogenase Láctica (LDH) elevado e redução dos níveis séricos de haptoglobina, dosagens de ferro (BRASIL, 2013).

No que se refere à dosagem de bilirrubina, é utilizada para avaliar a degradação da hemoglobina, para diagnóstico de AHAI, é levado em consideração a bilirrubina indireta, que irá avaliar a substância que se forma logo após a degradação dos glóbulos vermelhos (PARDINE,2016). Este elemento é conjugado no fígado e então excretado na bile, trata-se de um teste útil para diagnóstico diferencial de patologias hepáticas, e outras que possam a vir causar icterícia, podendo ter como possíveis diagnósticos: doenças hepáticas hereditárias, lesões nos hepatócitos, anemias hemolíticas, hemólise autoimune, transfusão de sangue, ou pelo uso de drogas que ativam o sistema microssomal hepático. (LABTESTS, 2009)

A desidrogenase láctica (LDH) e hemoglobina são liberadas na circulação quando as hemácias são destruídas. Essa hemoglobina é convertida em bilirrubina não conjugada no baço ou pode ser ligada no plasma por uma haptoglobina. O complexo haptoglobina hemoglobina é eliminado rapidamente pelo fígado, levando assim a níveis baixos ou indetectáveis de haptoglobina (BAECK et al, 2011). Trata-se de um indicador de dano tecidual.

Redução níveis séricos de haptoglobina neste exame, irá ser detectado anemia hemolítica, porém não indicará hemólise. Trata-se de uma proteína produzida no fígado, que liga-se de forma irreversível à hemoglobina, após a ocorrência da hemólise, culminando na formação de um complexo que em seguida será removido pelas células de Kupper. Em suma, é um marcador extremamente sensível para hemólise, quando seus níveis estão baixos (PARDINE, 2016)

Serão avaliados a dosagem de ferro, a capacidade total do transporte de ferro (mede as proteínas do sangue que se ligam ao ferro), capacidade de não saturação de ferro (mede a capacidade de reserva da transferina), ferritina(proteína que armazena o ferro nas células), saturação da transferina (representa a porcentagem da transferina que está ligada ao metal) (LABTESTS,2009).

Dentro do estudo imunohematológico existe o teste direto da antiglobulina humana (TAD), mais conhecido no Brasil como teste de Coombs direto (TCD), tem por finalidade a detecção de anticorpos ou componentes do complemento fixados às hemácias “in vivo” ou “in vitro”. De forma simplificada baseia-se no fato de que os anticorpos que recobrem as hemácias podem ser identificados pela adição de anticorpos antiglobulina humana. A presença de aglutinação indica que o teste é positivo, as hemácias podem estar sensibilizadas por anticorpos ou por componentes do complemento. A positividade depende da distância entre as moléculas do anticorpo na membrana, de modo que pode ser transitoriamente negativo e positivar em exames posteriores, ou vice-versa (SÃO PAULO, 2010).

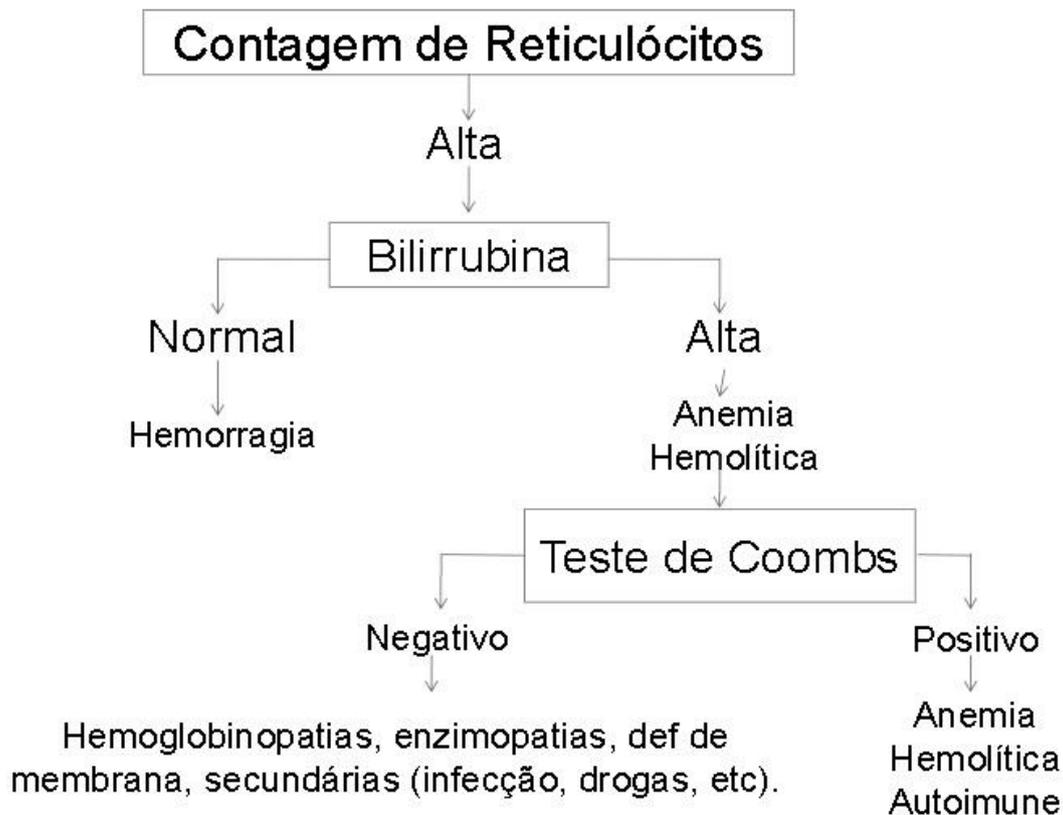
O soro de Coombs contém anticorpos contra IgG humana e contra frações do complemento C3, mas apresenta pouca atividade contra IgM e IgA (BRAGA, BORDIN, et al, 1998). Assim, para completar o teste poliespecífico, é necessário outro teste com um reagente monoespecífico para IgG, IgM e IgA, a fim de detectar qual isótopo de imunoglobulina está revestindo as hemácias. Para se definir a especificidade do anticorpo devem ser aplicados testes de diluição(DE LIMA,2015). Devido ao seu tamanho, auto anticorpos IgM são difíceis de detectar, porque eles são removidos durante os processos de lavagem (ZEERLEDER, 2011).

A temperatura ideal para a ligação de IgM e a temperatura na qual o teste de Coombs está sendo realizado são cruciais. Se houver aglutinação espontânea após a incubação de soro de um paciente com as hemácias teste a 16°C, auto-anticorpos IgM a frio devem ser suspeita. Um anticorpo a frio clinicamente relevante deve ser considerado se ocorrer aglutinação, a 30°C (OLIVEIRA et al, 2006). É interessante que em quase todas as síndromes de AHAI a frio o anticorpo é dirigido contra o antígeno “I” da superfície dos eritrócitos (HOFFBRAND, 2004).

O TAD quando positivo é patognomônico, o que ocorre em aproximadamente 90% dos casos. O teste de Coombs indireto, que pesquisa anticorpos livres no plasma, não é indicado, pois se esgotam nos receptores de eritrócitos (FAILACE et al, 2009).

Aproximadamente 5-10% dos pacientes com diagnóstico clínico de AHAI apresentam TAD negativo, evidenciando que o teste possui sensibilidade limitada. Em geral, as técnicas desenvolvidas para avaliar pacientes com AHAI com TAD negativo apresentam resultados satisfatórios, e o tipo de teste é escolhido em função da melhor reprodutibilidade de resultados, facilidade de realização, menor toxicidade. Um dos testes de escolha é a citometria de fluxo (BRAGA et al, 1998)

FIGURA 1: ESQUEMA PARA DIAGNÓSTICO PARA ANEMIA HEMOLITICA AUTOIMUNE



FONTE: Docplayer

4 TRATAMENTOS

Para que se tenha convicção do possível tratamento duas informações são de extrema importância para o clínico tomar uma decisão de tratamento adequado: 1 – Que tipo de anticorpo está envolvido. 2 – Se a AHAI é primária ou secundária. Isso é possível através do diagnóstico laboratorial observando os seguintes aspectos: estudo do sangue periférico, o estudo imuno-hematológico e o estudo bioquímico (LECHNER; et al , 2010).

Nos casos denominados hemólise compensada, recomenda-se aos pacientes reposição de ácido fólico (5mg/dia) e acompanhamento clínico e laboratorial sem necessidade de tratamento

clínico específico (BORDIN , 2001). Quando há necessidade, o tratamento da AHAI tem como objetivos: reduzir a produção de anticorpos, diminuir a quantidade de anticorpos viáveis e diminuir ou cessar a hemólise mediada por auto anticorpos ou complemento. A eficácia do tratamento depende, basicamente, do tipo de autoanticorpo em questão e da causa, idiopática ou sistêmica. Em geral, as AHAI por Ig M e de causa secundária respondem pior ao tratamento quando comparado às AHAI por Ig G e de causa primária (CANÇADO, et al, 2005).

São utilizados agentes imunossupressores, para que atuem no sistema imunológico como os corticoides orais ou intravenosos, que são drogas extremamente potentes atuantes na redução da produção de anticorpos, e que ao mesmo tempo inibe a destruição do complexo formado , hemácia-anticorpo. Os corticóides mais utilizados são a prednisona (meticorten), a dexametasona e o solumedrol. A transfusão de sangue pode ser necessária para alívio dos sintomas de anemia. No entanto, além dos testes habituais que devem ser feitos em qualquer transfusão, testes laboratoriais adicionais devem ser realizados, associados a um esquema de imunossupressão com intuito de preservar as células transfundidas. (BRASIL, 2004)

Existem outros tratamentos para a AHAI como Imunoglobulina, onde trata-se de uma indicação de medicamentos e a esplenectomia que é um recurso, no qual o baço é retirado por cirurgia, já que é o principal órgão implicado na destruição de hemácias atingidas por anticorpos. Estas opções terapêuticas devem ser utilizadas em caso de fracasso aos corticóides. Outros agentes terapêuticos alternativos podem ser utilizados, em casos mais resistentes, como o danazol, ciclosporina-A, azatioprina e vincristina (BRASIL, 2004)

5 EPIDEMIOLOGIA

A doença pode ocorrer em qualquer idade em ambos os sexos, sendo mais comum em mulheres adultas. Em crianças é geralmente autolimitada, em adultos é usualmente crônica, podendo apresentar exacerbação e remissão ao longo do tempo. Apresenta-se como anemia hemolítica de gravidade variável, pois depende da quantidade e efetividade dos anticorpos que causam a anemia. Na forma mais branda não há sintomas clínicos. Na maioria dos pacientes, a anemia é moderada a grave (hemoglobina entre 6-10 g/dL), estando os sintomas relacionados a velocidade com que ela se instala e a capacidade funcional do indivíduo (OLIVEIRA et al, 2006).

A incidência anual da AHAI está estimada em 1/35.000 - 1/80.000 na América do Norte e na Europa Ocidental. Os auto-anticorpos quentes (ativos a temperaturas entre 37-40 C) causam 60-70%

dos casos, os auto-anticorpos frios (ativos a temperaturas abaixo de 30° C) são responsáveis por 13-15% dos casos, o tipo misto ocorre em menos de 10% dos casos e a incidência anual de AHAI induzida por fármacos está estimada em 1/1.000.000. A doença pode aparecer em qualquer idade e existe uma ligeira predominância dos casos no sexo feminino (60%) (MICHE,2010). Estudos epidemiológicos a cerca da anemia hemolítica autoimune são escassos no Brasil.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A anemia hemolítica autoimune consiste em um grupo de doenças cuja característica principal é o funcionamento inadequado do sistema imunológico. Podendo ser classificada quanto a temperatura de reatividade dos anticorpos aos eritrócitos (temperaturas quentes, frias ou mistas) ambas ocasionam a destruição dos eritrócitos. Há divergências entre os pesquisadores quanto a faixa etária e o sexo mais afetado por esta patologia, no entanto sabemos que pode acometer homens e mulheres em qualquer período da vida, podendo ser derivada de uma doença sistêmica, ou causa única. Ainda não se tem um porque desta patologia acontecer, no entanto, hipóteses vêm sendo testadas com intuito de esclarecer, sabe-se que a AHAI é classificada de acordo com a temperatura de reatividade dos anticorpos aos eritrócitos e quanto a sua etiologia.

Na anemia hemolítica autoimune por anticorpos frios os achados laboratoriais são semelhantes ao da AHAI por anticorpos quentes, e por consequência aos por anticorpos de classe mista, uma vez que nestes casos há a junção dos dois tipos de reatividades de anticorpos. O teste de Coombs Direto positivo é patognomônico para fechar o diagnóstico. Exames físicos, anamnese, acompanhamentos com exames laboratoriais, Testes de Coombs, estudos bioquímicos, estudos do sangue periférico, estudo imunohematológico são de suma importância para o acompanhamento da evolução ou da regressão desta patologia, onde um irá complementar o outro para que haja a comprovação do diagnóstico por AHAI. O tratamento irá ser adequado a cada paciente, levando em consideração que tipo de anticorpo esta envolvido, e se é uma doença sistêmica ou idiopática.

Sabemos que o diagnóstico precoce e tratamento adequado proporciona uma melhor sobrevida para o paciente em questão, podendo lhe gerar mais conforto e uma vida mais próxima do normal possível, esta verdade não vale apenas para essa patologia, mas sim para toda e qualquer patologia adquirida ou herdada pelo homem.

REFERÊNCIAS

ALEGRE, Sarah Monte; CARVALHO, Maria Fernandes De; **Como diagnosticar e tratar anemias**, 2009, São Paulo.

BAEK, S.W., et al – **Clinical features and outcomes of autoimmune hemolytic anemia: a retrospective analysis of 32 cases**. The Korean Journal of Hematology, v. 46, n. 2, p. 111-117, 2011.

BENZ EJ Jr, SHATTIL SJ, FURIE B, COHEN HJ, SILBERSTEIN, LE, editors. **Hematology: basic principles and practice**. 3rd ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2000. p.611-30. 5.

BERENTSEN S.; TJONNFJORD G.E. **Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia**. Blood Rev. v. 26, n. 3, p. 107-15, 2012.

BORDIN JO. **Anemias hemolíticas imunes**. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia: fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 329-37.

BRAGA GW, BORDIN JO, MOREIRA Jr G, KURODA A. **Laboratory diagnosis of auto-immune hemolytic anemia: characteristics of the manual direct test of Polybrene**. Rev Assoc Med Bras. 1998;44:16-20.

BRASIL, **Manual do paciente anemia hemolítica autoimune orientações básicas aos pacientes e famílias**, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde; Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Anemia hemolítica autoimune**. Portaria SAS/MS nº 1.308, de 22 de novembro de 2013.

CANÇADO, R.D.; et al., **Tratamento da anemia hemolítica auto-imune**. Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa. São Paulo, v. 50, n. 2, p. 56-60, 2004.

COTIAS, P.M.T. **Anemias Hemolíticas Induzidas por Medicamentos – AHIM e suas implicações na Hemoterapia Clínica**. Agência Transfusional do IPEC/FIOCRUZ, fevereiro 2010.

DE LIMA, ADRIANNE FERREIRA **ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE E O DIAGNÓSTICO LABORATORIAL: UMA REVISÃO DA LITERATURA**, RECIFE, 2015.

FAILACE, Renato e colaboradores. **Hemograma – manual de interpretação**. 5ª edição, Porto Alegre, Artmed Editora S.A., 2009.

GARRETT, Diogo Augusto De Almeida ; PALA, Nelson Eduardo Tome; **Anemia hemolítica autoimune, breve revisão de literatura** , Universidade do Oeste Paulista,s/d.

GERHRS BC, FRIEDBERG RC. **AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA**. [REVIEW] AM J HEMATOL 2002; 69:258-271.

GURGEY A, YENICESU I, KANRA T, OZSOYLU S, ALTAY C, HICSONMEZ G, et al. **Autoimmune hemolytic anemia with warm antibodies in children: retrospective analysis of 51 cases**. Turk J Pediatr. 1999;41:467-71.

HOFFBRAND, A.V. **Fundamentos em Hematologia**/A.V. Hoffbrand; J.E. Pettit e P.A.H. Moss; trad. Ivan Carlquist – 4.ed. – Porto Alegre: Artmed, 2004.

KLEMPERER, MR. **Hemolytic anemias: immune defects**. In: Miller DR, Baehner RL, McMillan CW, editors. Blood diseases of infancy and childhood. St. Louis: C. V. Mosby Company; 1984. p. 231-61

Mitra S, Marwaha N, Marwaha RK, Trehan A, Sehgal S. **Immune thrombocytopenic purpura with multiple auto-antibodies: evolution into systemic lupus erythematosus**. Indian Pediatr. 2000;37:197-200.

OLIVEIRA, M.C.L.A, et al., - **Anemia hemolítica auto-imune como sintoma inicial de linfoma de Hodgkin**. Rev Med, Minas Gerais, v. 17 (1/2), p. 64-67, 2007.

PACKAMN CH. **Hemolytic anemia due to warm autoantibodies: new and traditional approaches to treatment**. Clin Adv Hematol Oncol. v. 6, n. 10, p. 739-741, 2008.

PARDINE, Hermes; **Manual de exames**, v.1, p.159, 2015-2016.

Rodolfo Delfini Cançado, Dante Mário Langhi Jr , Carlos Sérgio Chiattonne **Tratamento da anemia hemolítica auto-imune**,2005

SACKEY K. **Hemolytic anemia**. *Pediatr Rev*. 1999;20:152-8.

SCHWARTZ RS, BERKMAN EM, SILBERSTEIN LE. **Autoimmune hemolytic anemias**. In: Hoffman RH, 2000.

VALLE, L.; PINTO, P.; PIMENTA, S.; DIAS, M.; PRÍNCIPE, F.; SOUSA, R.; **Doença de Castleman Retroperitoneal – Caso Clínico e Revisão da Literatura**. Arquivos de Medicina, v. 19 (1-2), p. 29-33, 2006.

ZEERLEDER, S. – **Autoimmune haemolytic anaemia - a practical guide to cope with a diagnostic and therapeutic challeng**. The Netherlands Journal of Medicine, v. 69, n. 4, p. 177-183, 2011.

LABORATORY DIAGNOSIS OF HEMOLYTIC ANEMIA AUTOIMUNE

ABSTRACT

The aim of this article is to investigate the laboratory alterations in humans due to autoimmune hemolytic anemia (AIHA), as well as to facilitate the understanding of the treatments used, aiming to control the pathology since there is still no cure until the present day. We do not have a consensus when the disease manifests itself, the hypotheses regarding this incidence diversify according to the understanding of each scientist, presenting several approaches, in its initial stage is insidious, being

able to present fever, abdominal and lumbar pain as well such as palpitations, malaise in general, and hemoglobinuria. Treatment is performed according to the classification of this condition. When clinically indicated, HAAI treatment may include glucocorticoids, splenectomy, immunosuppressive agents, and red blood cell transfusion. The objective of the study was to identify the clinical characteristics, laboratory findings and therapeutic approach, the methodology of this article is of the literary revision type of the narrative type.

KEY WORDS: Hemolytic Anemia. Autoimmune. Laboratory Changes.

ANEXO A

QUADRO 2: VALOR DE REFERENCIA PARA BILIRRUBINA

TIPO	VALOR DE REFERENCIA
BILIRRUBINA DIRETA	0,2 mg/dL
BILIRRUBINA INDIRETA	1,0 mg/dL
BLIRRUBINA TOTAL	0.3-1,2mg/dL

FONTE: Hermes Pardine,2016

ANEXO B

QUADRO 3: VALOR DE REFERÊNCIA PARA LDH

SEXO	VALOR DE REFERENCIA
CRIANÇAS 0-3 DIAS	290-775 U/L
CRIANÇAS 4-10 DIAS	545-2.000

CRIANÇAS 2- 11 ANOS	110-295 U/L
HOMEM	INFERIOR 248U/L
MULHER	INFERIOR 247 U/L

FONTE: Hermes Pardine,2016

ANEXO C

QUADRO 4: VALOR DE REFERÊNCIA PARA NÍVEIS SÉRICOS DE HAPTOGLOBINA

SEXO	VALOR DE REFERÊNCIA
HOMENS, MULHERES, CRIANÇAS	44-215 m/Dl

FONTE: Hermes Pardine,2016

ANEXO D

QUADRO 4: VALOR DE REFERÊNCIA PARA DOSAGEM DE FERRO

SEXO/IDADE	VALOR DE REFERENCIA
RECÉM-NASCIDO	1100-250 mg/dL
CRIANÇA 0-6 ANOS	40-100 mg/dL
CRIANÇA MAIOR OU IGUAL A 7 ANOS	50-120 mg/dL
HOMEM	70-180 mg/dL
MULHER	60-180 mg/dL

FONTE: Hermes Pardine,2016

ANEXO E

QUADRO 5: INTERPRETAÇÃO DO RESULTADO DOS EXAMES

DOENÇA	FERRO	CAPACIDADE TOTAL DO TRANSPORTE DE FERRO	CAPACIDADE NÃO SATURADA DO TRANSPORTE DE FERRO	SATURAÇÃO DA TRANSFERINA	FERRITINA
Deficiência de ferro	Baixo	Alta	Alta	Baixa	Baixa
Anemias hemolíticas	Alto	Normal ou baixa	Baixa ou normal	Alta	Alta
Anemia sideroblástica	Normal ou alto	Normal ou baixa	Baixa ou normal	Alta	Alta

FONTE: LABTEST

ANEXO F

CARTA DE SUBISSÃO À REVISTA

Prezada Renata Rangel,

Antes de tudo gostaríamos de agradecer sua submissão encaminhada a revista Biota Amazônia. Em relação aos artigos de revisão submetidos a Biota, informamos que os revisores observaram que não atendem às regras para artigos de revisão exigidos pela CAPES e normas da própria revista. Isso não implica que não podem ser retificados e submetidos novamente, desde que estejam nas normas exigidas pela CAPES e Biota Amazônia.

Na última avaliação da CAPES para periódicos houve rigorosa cobrança aos Editores das Revistas Brasileiras, dentre elas, a Biota Amazônia sobre a publicação de artigos de revisão, os quais devem ser evitados e, quando publicados, deverão ser no máximo 10% do total de artigos publicados e devem seguir rigorosamente as normas gerais preconizadas pela CAPES para este tipo de publicação.

Para nós, esta cobrança foi uma surpresa, pois não entendíamos muito bem que a modalidade de artigos de revisão devem ter este percentual máximo de artigos publicados e nem entendíamos as normas. Infelizmente, as revistas que não atenderem a estas considerações terão suas avaliações rebaixadas.

Estamos pleiteando a inserção da Biota na Plataforma Scielo, estamos em processo de avaliação pela coordenação Scielo. As normas para ingresso na plataforma Scielo para a área de Biodiversidade e

Diagnóstico Laboratorial da Anemia Hemolítica Autoimune

Ciências Biológicas exigem que artigos de revisão sejam estritamente de revisões do tipo sistemática e/ou meta-análise. Revistas que não atenderem a estas normas não são aceitas na plataforma Scielo.

Para que as revistas obtenham seu cadastro na Plataforma JCR (fator de impacto) é necessário estar inserido na Scielo. Além disso, para que a revista se mantenha com o qualis-CAPES B3 ou obtenha melhoria no qualis, para B2 ou acima, é necessário que esteja inserida na Plataforma Scielo. Portanto uma cascata de exigências que temos que acatar.

Nas normas da revista estão postas a exigências para artigos de revisão, que os autores devem ler e adequar seus artigos:

<http://periodicos.unifap.br/index.php/biota/about/submissions#onlineSubmissions>

Como adicional para melhor entendimento sobre artigos de revisão indicamos um vídeo do Prof. Dr Gilson Volpato que passa informações importantes sobre como deve ser artigos de revisão: <https://www.youtube.com/watch?v=TB0wP6Jebfc>

Atenciosamente

Dr. Carlos Eduardo Costa Campos

Editor Executivo

Biota Amazônia

ANEXO G

Termo de apto

ANEXO H

Carta de isenção