



Esta obra está sob o direito de
Licença Creative Commons
Atribuição 4.0 Internacional.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOIMUNES

Ivy Soares Lima Furmiga¹

RESUMO

A anemia hemolítica autoimune (AHAI) é uma patologia caracterizada pela presença de anticorpos dirigidos contra estruturas presentes na membrana eritrocitária do próprio paciente, sendo detectados e reconhecidos pelo sistema reticuloendotelial, o que gera a destruição precoce das hemácias. O diagnóstico é feito através de sinais e sintomas clínicos, exames laboratoriais, exames imunohematológicos e testes de imunoensaio. A grande particularidade na fisiopatologia está ligada à reatividade térmica que os autoanticorpos têm de se ligar e potencializar uma reação de lise celular. No entanto, destaca-se a grande complexidade em classificar a AHAI em decorrência da sua reatividade diante dos testes laboratoriais de rotina. Apesar de surgirem novos métodos, os exames imunohematológicos dão suporte ao quadro suspeito, mas ainda assim existe a necessidade de testes mais acessíveis e com maior sensibilidade para o tipo de reação. Assim, o presente artigo tem como objetivo analisar o diagnóstico laboratorial da anemia hemolítica autoimune, por meio de um levantamento na literatura científica dos últimos 5 anos (2019 – 2024) a respeito da temática. As buscas dos trabalhos publicados foram realizadas nas bases de dados do Google Acadêmico, Science Direct, Periódicos Capes e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Pode-se concluir que é importante determinar as características da AHAI, com o objetivo de realizar o diagnóstico de forma precoce e iniciar terapias imediatas para minimizar complicações que possam advir dessa patologia.

Palavras-chave: Anemia hemolítica; Anemia hemolítica autoimune; Teste de Coombs.

¹ E-mail: E-mail: ivysoares.lima@gmail.com

INTRODUÇÃO

A Anemia Hemolítica Imune (AHI) é uma condição clínica na qual os anticorpos predominantes, IgG e IgM, unem-se à superfície dos glóbulos vermelhos e ativam a via do complemento ou do sistema retículoendotelial, resultando na destruição dos eritrócitos e reduzindo o tempo de meia vida destes para menos de 120 dias na circulação (ESPINOSA; ARBELÁEZ, 2020).

De acordo com o estímulo antigênico, a AHI pode ser: autoimune (AHAI), quando mediada por autoanticorpos; induzida por drogas; ou ainda aloimune, sendo esta última caracterizada por apresentar anticorpos contra antígenos não próprios presentes nas hemácias, os quais são inseridos através de estímulo, como gestação, transplante ou transfusão. Por outro lado, a anemia hemolítica induzida por fármacos acontece quando há a produção de anticorpos contra um medicamento, com posterior dano às hemácias do paciente (HARMENING, 2012).

A classificação da anemia hemolítica autoimune considera a faixa térmica de autoanticorpos (AHAI a quente, a frio ou mista) e a presença ou ausência de algum tipo de doença associada (AHAI primária/idiopática ou secundária). Nas últimas décadas, a compreensão dos imunocomplexos, que abrangem IgG, IgM, IgA ou frações do complemento que

contribuem para a hemólise, tem fornecido informações importantes para o tratamento e prognóstico de pacientes acometidos por AHAI (BORGE; MANSFIELD, 2020).

Aproximadamente 65% dos pacientes apresentam AHAI a quente, com quadro clínico consistente e Teste da Antiglobulina Direta (TAD) positivo para IgG ou frações do complemento (C3d) e IgG. No caso da AHAI por crioaglutininas, autoanticorpos comumente da classe IgM levam à hemólise e à hemaglutinação em temperaturas inferiores a 37°C. Assim, em exposição leve ou moderada ao frio os pacientes podem apresentar palidez, acrocianose e fenômeno de Raynaud. A suspeita clínica pode ser confirmada por pesquisa de crioaglutininas positiva e TAD positivo. Em situações nas quais a concentração de autoanticorpos é pequena, o Coombs direto pode ser negativo. O desaparecimento da hemaglutinação, quando há o aquecimento do sangue a 37°C, é igualmente relevante no diagnóstico do quadro. Alguns pacientes podem produzir outros autoanticorpos como anti-DNA ou fator antinuclear (FAN). Complementarmente, uma biópsia de medula óssea é essencial para descartar neoplasias hematológicas ou linfomas. Em pacientes levemente sintomáticos, o tratamento consiste em evitar a exposição ao frio, e em casos mais graves, agentes citotóxicos podem ser necessários (ZATTERA, 2020).

O diagnóstico precoce da AHAI é fundamental para o tratamento e melhora do paciente. Esse diagnóstico é feito através de sinais e sintomas clínicos, como a presença de anemia associada à reticulocitose, hiperbilirrubinemia devido ao aumento da fração indireta, aumento da lactato desidrogenase, além de outras condições clínicas. Exames laboratoriais hematológicos, bioquímicos, testes de imunoensaio e imuno-hematológicos, dentre eles o TAD, também se mostram importantes (ALVES; FERREIRA; SILVA, 2016).

No entanto, destaca-se a grande complexidade em classificar a AHAI em decorrência da sua reatividade diante dos testes laboratoriais de rotina. Apesar de surgirem novos métodos, os exames imuno-hematológicos dão suporte ao quadro suspeito, mas ainda assim existe a necessidade de testes mais acessíveis e com maior sensibilidade para o tipo de reação. Além disso, ainda que a metodologia em gel seja a mais segura a ser aplicada, apresenta alto custo. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo analisar as ferramentas diagnósticas utilizadas na avaliação laboratorial da anemia hemolítica autoimune, por meio de um levantamento na literatura científica dos últimos 5 anos a respeito da temática.

REFERENCIAL TEÓRICO

A AHAI é uma doença rara e

heterogênea devido à destruição prematura dos eritrócitos por vários efetores imunológicos, principalmente autoanticorpos e complemento (BARCELLINI; FATZZO, 2023). Segundo DAS et al, 2023, a caracterização detalhada das AHAI é importante, pois determina o grau de hemólise in vivo, a gravidade da doença, a incompatibilidade sorológica e a necessidade de transfusão sanguínea.

Segundo Berentsen (2016), no padrão do TAD, os eritrócitos apresentam-se positivos no ensaio poliespecífico, que incluem tanto anticorpos contra frações do complemento quanto IgG. O teste monoespecífico, normalmente demonstra células positivas para C3 e positividade fraca para IgG, fato observado em até 20% dos casos.

A diferenciação entre a AHAI a quente e a frio é essencial, pois o prognóstico e as estratégias terapêuticas são distintos. A AHAI referida como idiopática não é associada a nenhuma doença de base; entretanto, a secundária é geralmente associada à infecção, que desaparece após a resolução do quadro infeccioso (ZATTERA, 2020).

O tratamento de AHAI tem como objetivo reduzir a produção de autoanticorpos e conseqüentemente diminuir ou cessar a intensidade da hemólise. Portanto, o monitoramento do TAD, dos níveis de hemoglobina e da contagem de reticulócitos são essenciais nesse contexto clínico (FERREIRA *et al.*, 2020).

CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO

Na década de 40, Robin Coombs descreveu a aplicação diagnóstica do TAD para a investigação de AHAI e doença hemolítica do recém-nascido por incompatibilidade materno-fetal. Esse exame laboratorial vem sendo considerado um padrão ouro no diagnóstico dessas patologias e recebeu o nome de teste de Coombs. O soro de Coombs, que é utilizado no TAD, é uma antiglobulina humana que demonstra os imunocomplexos presentes na membrana eritrocitária através de uma reação de hemaglutinação (ESPINOSA; ARBELÁEZ, 2020).

A classificação pode ser realizada quanto ao tipo de autoanticorpo em: AHAI por anticorpos quentes, anticorpos frios, hemoglobinúria paroxística ao frio e mista. Para a determinação desse tipo de anemia, os primeiros passos são confirmar a presença de hemólise, a relação de autoimunidade e o tipo de anticorpo envolvido. Os achados laboratoriais típicos de hemólise são: reticulocitose, bilirrubina indireta aumentada, desidrogenase láctica em nível normal ou elevado, haptoglobina reduzida, hemoglobinúria, hemossiderinúria, além da presença de esferócitos, aglutinação ou policromasia em esfregaço de sangue periférico. Ademais, alguns parâmetros podem estar normais, denotando um quadro de hemólise compensada (BARCELLINI;

FATIZZO, 2023)

A AHAI quente é uma condição caracterizada pela destruição eritrocitária pela IgG autorreativa, com ou sem ativação do complemento. As manifestações clínicas dependem da velocidade do desenvolvimento e severidade da anemia (DAS, 2023).

A AHAI fria se manifesta como anemia hemolítica aguda ou crônica, ocorrendo palidez e fadiga. Os autoanticorpos se ligam aos eritrócitos em uma temperatura que varia entre 4°C e 18°C, podendo levar a aglutinação de eritrócitos na circulação sanguínea, e, com essa ativação do sistema complemento, ocorre a hemólise, levando os pacientes a apresentarem anemia leve. As crises hemolíticas têm como sintomas dor nas costas, dor de cabeça, vômitos, diarreia, urina escura e hepatoesplenomegalia. As AHAI mistas caracterizam-se por apresentar autoanticorpos IgG e IgM, possuir ativação em temperaturas altas e baixas e características clínicas semelhantes a AHAI ativada por anticorpos frios e quentes, produzindo dificuldades com a investigação dos anticorpos e com a prova cruzada.

Por outro lado, as anemias hemolíticas induzidas por fármacos (AHIF) são raras e de incidência desconhecida. Atualmente estão associadas a cerca de 130 fármacos, sendo descritos quatro mecanismos distintos: formação de imunocomplexos, adsorção do fármaco, adsorção de proteína não

imunológica e anemia hemolítica autoimune. Apesar do difícil diagnóstico, sendo raros os casos de suspeição clínica associados às dificuldades de padronização e disponibilidade dos testes imunohematológicos para investigação de anticorpos dirigidos contra fármacos, tal prática deve ser incorporada à prática clínica, dada a possível morbimortalidade de AHIF e evolução favorável, caso ela seja diagnosticada (SCHECKEL; GO,2022).

PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Trata-se de uma pesquisa de natureza qualitativa com enfoque exploratório, descritiva e comparativa. As buscas dos trabalhos publicados foram realizadas nas bases de dados do *Google Acadêmico* (<https://scholar.google.com.br/>), *Science Direct* (<http://www.sciencedirect.com>), Periódicos Capes (<https://www-periodicos-capes-gov-br.ez1.periodicos.capes.gov.br/>) e Biblioteca Virtual em Saúde – BVS (<https://bvsalud.org/en/>), em fevereiro de 2024, referentes aos 5 últimos anos (2019 – 2024) de publicações sobre o tema sugerido. Essas plataformas possuem um grande acervo de trabalhos nacionais e internacionais, que atenderam às necessidades desta pesquisa. Foram escolhidos 3 “*Search strings*” (combinações de caracteres, e no caso do presente trabalho, combinações de palavras) para conduzir melhor a busca de publicações

que englobaram o tema escolhido. Sendo estas:

1. "Anemia hemolítica" AND “Anemia hemolítica autoimune”
2. "Anemia hemolítica" AND “Teste de Coombs”
3. “Anemia hemolítica autoimune” AND “Teste de Coombs”.

Para refinar a busca dos trabalhos publicados, foi utilizado o operador lógico booleano “AND”, que tem a função de criar uma interseção entre as palavras para mostrar todos os trabalhos que contenham todas as palavras inseridas, a fim de se ter uma amplitude maior nas buscas, quando relacionadas as palavras utilizadas. As aspas (“”), foram utilizadas para indicar a frase exata que se pretendia buscar na combinação de palavras utilizada, para que estas venham sempre juntas e exatamente na forma que foi inserida.

As informações foram obtidas através de uma leitura sistemática do título, resumo, palavras-chave e resultados de todos os artigos utilizados, depois de uma prévia triagem das publicações para excluir os artigos que em seu conteúdo não estavam relacionados à temática.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os exames laboratoriais desempenham um papel fundamental no diagnóstico da AHAI, geralmente apresentando o TAD positivo, porém o resultado negativo não

exclui seu diagnóstico. Caso o teste apresente resultado positivo, as hemácias serão submetidas aos soros monoclonais, com o objetivo de distinguir a anemia autoimune por anticorpos quentes, doença da aglutinina fria ou anemia mista. Para a realização desse teste, existem algumas técnicas relatadas, como a citometria de fluxo, hemaglutinação em fase líquida ou a aglutinação em coluna, por exemplo (DAS, 2023). É importante ressaltar que os testes imuno-hematológicos norteiam a classificação da doença, o tratamento e o suporte hemoterápico para estes pacientes.

Geralmente, os resultados dos demais exames laboratoriais dos pacientes portadores desta patologia vão demonstrar presença de anemia, reticulocitose, baixos níveis de haptoglobina, aumento da bilirrubina indireta, além da dosagem da enzima desidrogenase láctica (LDH) apresentar-se aumentada (SCHECKEL; GO, 2022). Em casos de anemias hemolíticas secundárias, as informações relacionadas ao início dos sintomas, transfusões recentes, exposição a drogas ou vacinas, sinais de doenças imunológicas, histórico de infecções e demais condições gerais são de extrema importância para sua caracterização.

Sendo o tratamento dependente da classificação desta anemia, quando indicado, inclui a utilização dos glicocorticoides, esplenectomia, agentes imunossupressores e transfusão de glóbulos vermelhos. O

diagnóstico precoce e o tratamento adequado proporcionarão uma melhor sobrevida para o paciente em questão.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por ser uma doença clinicamente heterogênea, a AHAI apresenta diversos desafios diagnósticos, contudo a positividade do teste de Coombs direto (TAD) continua sendo o método considerado padrão ouro para sua determinação, porém nenhuma metodologia apresenta 100% de sensibilidade e especificidade para tal. Essa anemia pode ter várias etiologias, mas mesmo sem definir a qual doença está diretamente ligada, é importante reconhecer as suas características, a fim de realizar o diagnóstico de forma precoce assim intervir com terapias imediatas para minimizar complicações que possam advir com esta patologia.

A disponibilidade de novos medicamentos, alinhada a um aumento de recursos para laboratórios dedicados ao diagnóstico e investigação, além da educação continuada dos médicos e profissionais envolvidos neste ciclo, é fundamental para um diagnóstico adequado das AHAI.

REFERÊNCIAS

ALVES, A. C. L.; FERREIRA, P. C. E.; SILVA, N. A. Anemia Hemolítica Auto-Imune. Unilus, São Paulo, v. 13, n. 30, p. 1,

out. 2016. Disponível em: <<http://revista.unilus.edu.br/index.php/ruep/article/view/443/u2016v13n30e443>>. Acesso em: 19 set. 2023.

BARCELLINI, W.; FATTIZZO, B. Strategies to overcome the diagnostic challenges of autoimmune hemolytic anemias. **Expert Review of Hematology**. Londres, v. 16, n. 7, p. 515-524, 2023.

BERENTSEN, S. Cold agglutinin disease. Hematology, ASH education program, Washington, v. 1 p. 226-231, dec. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.226>> Acesso em: 18 set. 2023.

BORGE, P. D.; MANSFIELD, P. M. The positive direct antiglobulin test and immune-mediated hemolysis. AABB Technical manual. 20. ed. Bethesda: AABB, p. 429-455, 2020.

DAS, S.S. et al. Clinical and immunohematological characterization of autoimmune hemolytic anemia in children. **Transfus Apher Sci**, Oxford, v. 62, n. 3, 103703, mar. 2023.

ESPINOSA, L. T.; ARBELÁEZ. P. J. Caracterización de la anemia hemolítica autoinmune y utilidade de la prueba de

antiglobulina directa monoespecífica em el diagnóstico. *Revista Hematología, Argentina*, v. 24, n. 2, p. 55-64, mai./ago. 2020.

FERREIRA, C. F.; MENDES C. I.; PIRES, T. S.; CARNEIRO, C. L.; GUILLO, A. L.; AMARAL, N. W.; JESUINO, R. S. Diagnóstico e Tratamento da Anemia Hemolítica Autoimune: Uma Minirrevisão. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 30, e30206, 2020.

HARMENING, D. M. *Modern Blood Banking & Transfusion Practices*. 6. ed. Philadelphia: Davis Company, 2012. 648 p.

HOFMANN, A.A. et al. Doença da Aglutinina Fria Primária: Um Distúrbio Monoclonal. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. Rio de Janeiro, v. 44, n. S2, p. S35, out. 2022.

SCHECKEL, C.J.; GO, R. Autoimmune Hemolytic Anemia: Diagnosis and Differential Diagnosis. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. Boston, v. 36, n. 2, p. 315-324, abr. 2022.

ZATTERA, G. et al. Anemia Hemolítica Autoimune por Crioaglutininas: Relato de Caso. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, Rio de Janeiro, v.42, n. S2, p. S426, 2020.