



ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE

AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA

DOI: 10.5281/zenodo.8396032

Débora Borges Menin¹

Ana Eloiza Kucharski Galvão²

Ana Claudia Lopes Deola³

RESUMO: A anemia hemolítica autoimune é uma doença caracterizada pela presença de anticorpos que se ligam aos eritrócitos causando hemólise. Podemos classificar a anemia hemolítica autoimune em dois grupos: primário e secundário. Na AHAI primária não tem presença de doença sistêmica de base, a anemia hemolítica é o único achado clínico. Quanto a anemia hemolítica autoimune secundária, manifesta-se devido a uma doença sistêmica. Outra forma de classificar a AHAI é segundo o tipo de anticorpo presente, que pode ser quente (IgG) ou frio (IgM), dependendo da temperatura que os mesmos se agregam aos eritrócitos. O diagnóstico da anemia hemolítica autoimune baseia-se em conjunto com o histórico clínico e resultados de exames laboratoriais do paciente. Os exames laboratoriais essenciais são: hemograma, dosagem de bilirrubina, nível de lactato desidrogenase (LDH) e haptoglobina e teste de Coombs direto. O tratamento é adequado para o paciente conforme os anticorpos presentes e a etiologia da doença. Sendo assim, o diagnóstico correto e precoce facilita o tratamento do paciente, proporcionando bons resultados e melhora de qualidade de vida.

Palavras-chave: Anemia Hemolítica Autoimune; Eritrócitos; Anemia; Hemólise; Diagnóstico; Tratamento.

ABSTRACT: Autoimmune hemolytic anemia is a disease characterized by the presence of antibodies that bind to erythrocytes causing hemolysis. We can classify autoimmune hemolytic anemia into two groups: primary and secondary. In primary AIHA there is no underlying systemic disease, hemolytic anemia is the only clinical finding. As for secondary autoimmune hemolytic anemia, it manifests itself due to a systemic disease. Another way of classifying AIHA is according to the type of antibody present, which can be hot (IgG) or cold (IgM), depending on the temperature at which they attach to

1 Graduada em Farmácia. União de Ensino do Sudoeste do Paraná (UNISEP). E-mail: deborah.menin@hotmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1140-6868>

2 Graduanda em Farmácia. Universidade Paranaense (UNIPAR). E-mail: ana.kucharski@edu.unipar.br ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0295-4197>

3 Pós-Graduada em Farmacologia Clínica com Ênfase em Prescrição Farmacêutica pela União de Ensino do Sudoeste do Paraná (UNISEP). E-mail: anaclaudiaap.lopes@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5631-7664>



the erythrocytes. The diagnosis of autoimmune hemolytic anemia is based on the patient's clinical history and laboratory test results. Essential laboratory tests are: complete blood count, bilirubin dosage, lactate dehydrogenase (LDH) and haptoglobin levels, and direct Coombs test. Treatment is tailored to the patient according to the antibodies present and the etiology of the disease. Therefore, the correct and early diagnosis facilitates the treatment of the patient, providing good results and improved quality of life.

Keywords: Autoimmune Hemolytic Anemia; Erythrocytes; Anemia; Hemolysis; Diagnosis; Treatment.

1 INTRODUÇÃO

A anemia hemolítica autoimune (AHAI) é uma doença rara caracterizada pela presença de autoanticorpos que se ligam aos eritrócitos, promovendo sua destruição via sistema reticulo-endotelial ou sistema complemento. (RODRIGUES, 2013)

Podemos classificar a anemia hemolítica autoimune em dois grupos: primário e secundário. Na AHAI primária, não se identifica doença sistêmica de base para explicar a presença de autoanticorpos, a anemia hemolítica é o único achado clínico. Já a AHAI secundária manifesta-se em decorrência de uma doença sistêmica, sendo que a anemia hemolítica é somente uma manifestação decorrente dessa doença. Pode ocorrer em pacientes com doença autoimune, como por exemplo lúpus eritematosos sistêmicos, também pode ser observada em pacientes com neoplasias, citomegalovírus ou uso de drogas. (OLIVEIRA, et al., 2006)

Outra forma de classificar a AHAI é segundo o tipo de anticorpo presente, que pode ser quente (IgG) ou frio (IgM), dependendo da temperatura que os mesmos se agregam aos eritrócitos. Porém, em alguns casos pode-se encontrar os dois tipos de anticorpos, classificando como anemia hemolítica autoimune mista. (BECCARI, et al., 2021; NOVATO, 2012).

O diagnóstico da doença é feito através dos testes de Coombs direto e indireto. Porém, o teste de Coombs direto pode ser negativo em 2% a 4% dos casos e falso positivo em 8%. Com isso, devem-se realizar outros testes laboratoriais para a confirmação da doença, como



exames hematológicos e bioquímicos. (RODRIGUES, 2013; ALVES; SILVA; FERREIRA, 2015)

O tratamento da AHAI consiste em diminuir a produção de auto- anticorpos e reduzir ou cessar a hemólise. A corticoterapia é utilizada no tratamento com a finalidade de suprir a produção de autoanticorpos IgG. Outra forma de tratamento para anemia hemolítica autoimune é a plasmaférese que consiste na retirada do plasma do paciente através de centrifugação ou filtração do sangue total com o objetivo de retirar as crioaglutininas presentes no plasma. (OLIVEIRA, et al., 2006; ALVES; SILVA; FERREIRA, 2015)

Em casos de pacientes intolerantes a corticosteroides ou que não respondem a outras linhas de tratamento, é indicado a esplenectomia, que consiste na retirada do baço. (ALVES; SILVA; FERREIRA, 2015)

O objetivo do presente estudo é realizar uma revisão bibliográfica sobre anemia hemolítica autoimune, fornecendo informações gerais em relação a doença.

2 METODOLOGIA

Para o desenvolvimento do presente estudo, utilizou-se o método de pesquisa bibliográfica. As pesquisas foram efetuadas em sites de referência para artigos, dissertações e revistas. Utilizou-se as seguintes palavras chaves: AHAI, anemia, hemólise, anticorpos, anticorpos quentes, anticorpos frios, tratamento e diagnóstico.

As pesquisas foram realizadas nas seguintes plataformas: Google acadêmico, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Digital Brasileira de Teses Dissertações.

Os critérios de inclusão para selecionar as fontes de base teórica foram informações sobre fisiologia, tratamento e diagnóstico da anemia hemolítica autoimune. Durante as pesquisas priorizou-se estudos mais recentes.

3 ANEMIA HEMOLÍTICA AUTO-IMUNE



Anemia hemolítica autoimune é uma patologia onde ocorre a destruição precoce dos eritrócitos, devido a fixação de anticorpos a antígenos na membrana eritrocitária. Essa fixação corresponde a uma série de reações em cascata, causando a hemólise intravascular pela lise dos eritrócitos, ou hemólise extravascular através da fagocitose pelo sistema macrofagocítico. (NOVATO, 2012)

A produção desses anticorpos provavelmente ocorre devido a uma falha no mecanismo supressor do sistema imune adaptativo, consequentemente antígenos do próprio corpo passam a ser reconhecidos como substâncias estranhas, causando uma resposta autoimune para eliminar essas substâncias. Os anticorpos presentes na AHAI são anti-eritrocitários, sendo que a intensidade e importância da hemólise causada pelos mesmos depende da classe e subclasse dos anticorpos (ALVES; SILVA; FERREIRA, 2015).

Nesse tipo de anemia geralmente é encontrado os isotipos de imunoglobulinas IgM ou IgG, ocasionalmente pode ser IgA. Sendo que as imunoglobulinas do isotipo IgM, são considerados anticorpos frios e as do isotipo IgG anticorpos quentes (DURIGON, 2019; RAMOS, et al., 2022).

Na anemia hemolítica autoimune por anticorpos frios, ocorre a ligação dos anticorpos aos eritrócitos em temperaturas entre 4°C e 18°C, podendo levar a aglutinação dos eritrócitos na circulação sanguínea, consequentemente tem-se a ativação do sistema complemento causando a hemólise. Os pacientes acometidos pela anemia hemolítica de anticorpos frios apresentam anemia leve, porém no período de inverno pode ter piora do quadro clínico provocando hemólise aguda (FERREIRA et al., 2020).

A anemia hemolítica autoimune por anticorpos quentes é responsável por 70% a 80% dos casos de AHAI, considerando-se que 25% dos casos é secundária. A doença pode se manifestar em qualquer idade, sendo mais comum em mulheres adultas. A reação dos anticorpos presentes nesse tipo de anemia, ocorre de forma mais intensa a 37°C (temperatura corporal), causando sintomas variáveis como, dispneia, fadiga, cefaleia, palpitações, icterícia e aumento do baço (NOVATO, 2012; FERREIRA et al., 2020).



Quanto a anemia hemolítica autoimune mista, ocorre reação tanto em temperaturas baixas como em temperaturas altas. Apresenta hemólise e anemia grave, podendo ocorrer de forma primária ou secundária. Esse tipo de anemia produz dificuldades com a investigação dos anticorpos (RANGEL; SOUZA; SANTOS, 2021).

3.1 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da anemia hemolítica autoimune baseia-se em conjunto com o histórico clínico e resultados de exames laboratoriais do paciente. São realizados vários testes para diagnosticar a AHAI: hemograma, dosagem de bilirrubina, nível de lactato desidrogenase (LDH) e haptoglobina. Além desses testes, é necessários exames confirmatórios para detectar imunoglobulinas ou proteínas do sistema complemento na membrana do eritrócito, através do teste de Coombs direto (NOVATO, 2012).

O teste manual de Polybrene também pode ser utilizado para detectar a imunoglobulina IgG na superfície das hemácias, em pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de anemia hemolítica autoimune por anticorpos quentes. Além de ser um teste rápido e de baixo custo, apresenta maior sensibilidade por anticorpos do tipo IgG, que apresentam teste de Coombs direto negativo (NOVATO, 2012).

Os resultados dos exames realizados por um paciente com AHAI geralmente apresentam anemia normocítica ou macrocítica, reticulocitose, baixos níveis de haptoglobina, LDH elevado, aumento da bilirrubina indireta e teste direto de antiglobulina positivo (RODRIGUES, 2013).

Em casos de anemia hemolítica autoimune secundária, além de todos os exames necessários para diagnóstico da doença é muito importante realizar uma anamnese cuidadosa, incluindo informações sobre o início dos sintomas, transfusões recentes, exposição a drogas ou vacinas, sinais de doenças imunológicas, histórico de infecções e sobre as condições clínicas gerais (RODRIGUES, 2013).

3.2 TRATAMENTO



Para indicar o melhor tratamento para o paciente, o médico precisa de duas informações de extrema importância: que tipo de anticorpo está envolvido e se a anemia hemolítica autoimune é primária ou secundária (RANGEL; SOUZA; SANTOS, 2021).

O tratamento específico para AHAI por anticorpos quentes depende do grau hemolítico. Nesse tipo anemia, é indicado suplementação com ácido fólico e o uso de corticosteroides (prednisona) para anular a produção de IgG. A prednisona atua sobre o linfócito T, diminuindo sua ação sobre os linfócitos B e estimulando a apoptose. Além disso, atuam modificando as membranas dos macrófagos, conseqüentemente diminuindo a atividade fagocítica. Imunossupressores também atuam sobre o linfócito T regulando a produção de auto anticorpos (TUMITAN, 2017; FERREIRA et al., 2020)

No caso da anemia hemolítica autoimune por anticorpos frios, os corticosteroides, plásmaferese e esplenectomia não apresentam resultados efetivos no quadro. Deve-se proteger o paciente do frio, principalmente nas extremidades do corpo (cabeça, pés, mãos). O tratamento farmacológico é feito com imunossupressores ou citotóxicos, porém no início do tratamento apresentam baixas taxas de respostas terapêuticas. Em casos extremos pode-se indicar a transfusão de sangue (FERREIRA et al., 2020).

Em casos de pacientes que não apresentam melhoras do quadro com uso de medicamentos, é indicado a esplenectomia, que consiste na retirada do baço por cirurgia, já que este é o principal órgão responsável pela destruição de hemácias atingidas pelos anticorpos (RANGEL; SOUZA; SANTOS, 2021).

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Em um corpo sadio, a destruição dos eritrócitos acontece dentro de 120 dias, sendo que nesse período essas células serão removidas por macrófagos do sistema reticulo endotelial (RANGEL; SOUZA; SANTOS, 2021).

Quando ocorre a diminuição da sobrevivência dos eritrócitos, classificamos como hemólise. Essa hemólise pode ser compensada enquanto houver hiper-regeneração medular, caso o tempo de sobrevivência diminua mesmo com a capacidade de regeneração,



consequentemente apresenta-se um quadro de anemia hemolítica (RANGEL; SOUZA; SANTOS, 2021).

A anemia hemolítica autoimune é uma doença incomum, caracterizada pela presença de anticorpos que se ligam a antígenos localizados na superfície dos eritrócitos. A doença pode ser classificada de acordo com a temperatura que o anticorpo reage (IgG e IgM) e com a etiologia da doença (primária e secundária) (FERREIRA et al., 2020).

O conhecimento da temperatura que os anticorpos se ligam aos eritrócitos é de grande relevância clínica. Os autoanticorpos frios mostram ótima reação de ligação a temperaturas abaixo de 30°C e se apresentam principalmente de isotipo IgM. *In vitro*, os anticorpos IgM causam aglutinação dos glóbulos vermelhos em suspensão com solução salina, ocorrendo lise das hemácias se em condições adequadas. Porém, são considerados clinicamente relevantes por poderem induzir a ativação do complemento *in vivo*. Quanto aos anticorpos quentes, apresentam ligações em temperaturas acima de 37°C, sendo a maioria de isotipo IgG. Raramente os anticorpos IgG causam hemólise *in vitro*, mas sensibilizam eritrócitos e podem ser detectados por TAD (RODRIGUES, 2013; DURIGON, 2019).

Geralmente o diagnóstico tem como base exames rotineiros e simples, como hemograma, dosagem de LDH, bilirrubina e haptoglobina e teste de Coombs direto, porém, em casos secundários da doença, os resultados podem ser atípicos (RODRIGUES, 2013).

O hemograma de um paciente com AHAI apresenta anemia moderada ou grave, citopenia, esquizócitos, esferocitose, policromatocitose e presença de eritroblastos. Além disso, pode haver leucocitose e a série plaquetária encontra-se normal, porém também pode estar reduzida ou aumentada. Por se tratar de uma anemia hemolítica, ocorre redução da série vermelha. Os índices de volume corpuscular médio (VCM) e hemoglobina corpuscular média (HCM), podem estar normais ou elevados e RDW apresenta-se aumentado (NOVATO, 2012; FERREIRA et al., 2020).

Os níveis de bilirrubina indireta e desidrogenase lática (LDH) apresentam-se elevados devido a presença de hemólise intensa. A proteína haptoglobina encontra-se diminuída, pois



tem como função carrear a hemoglobina livre intravascular para seu local de degradação no sistema reticulo-endotelial, se ligando reversivelmente a hemoglobina (NOVATO, 2012).

O teste de Coombs é essencial para diagnosticar AHAI, visto que o mesmo tem como finalidade identificar anticorpos ou componentes do complemento fixados aos eritrócitos *in vivo*. Neste teste, ocorre hemoglutinação devido as antiglobulinas humanas presentes no soro de Coombs, que se ligarem aos anticorpos aderidos aos eritrócitos. Caso o teste apresente resultado positivo, é necessário contar com outras técnicas como a adsorção de anticorpos, para a remoção e identificação dos anticorpos aderidos aos eritrócitos (ALVES; SILVA; FERREIRA, 2015).

É indispensável a realização de exames adicionais para diagnosticar a anemia hemolítica autoimune, pois pode ser confundida com esferocitose hereditária (NOVATO, 2012).

Para diagnóstico confirmatório da anemia hemolítica autoimune, os exames complementares devem apresentar os seguintes resultados: Hemograma - anemia e plaquetopenia; Teste de Coombs - positivo; Desidrogenase láctica (LDH) - aumentada; Haptoglobina - diminuída; Bilirrubina indireta - aumentada; Reticulócitos - aumentados (NOVATO, 2012).

Segundo Araújo (2003), em relato de caso de paciente diagnosticado com AHAI ativa, após o tratamento com prednisona, continuou apresentando resultado fortemente positivo ao realizar o teste direto de antiglobulina (teste de Coombs) sem qualquer evidência de hemólise. Em seguida, realizou-se investigações para detectar as causas do teste de Coombs apresentar-se positivo. Através de testes complementares, detectou-se a presença de anticorpos principalmente da subclasse IgG4, provavelmente detectados por uma troca de subclasse causado pelo uso de corticoides ou de forma espontânea.

Realizou-se um estudo acompanhando 17 crianças com idade inferior a 15 anos, onde dez eram do sexo masculino e sete do sexo feminino. No histórico clínico desses pacientes, não foi relatado uso de drogas, imunização ou virose precedente ao quadro hemolítico. O valor de hemoglobina teve uma média de 5,9 g/dl e de reticulócitos 11,8% e em todos os



casos teve evidência de hemólise. A classe de anticorpos mais frequentes nos casos foi IgG, seguida por IgM e três pacientes apresentaram padrão misto. Dentre os pacientes, treze foram classificados com AHAI primária e quatro AHAI secundária. (OLIVEIRA, et al., 2006).

Todos os pacientes diagnosticados com anemia primária receberam tratamento com prednisona inicialmente. Durante o tratamento, dois pacientes necessitaram de pulsoterapia com metilprednisolona. Desses pacientes, 35% apresentaram resposta consideravelmente satisfatória, tendo recuperação em três semanas. Para os pacientes que não responderam ao tratamento com corticoide, foi administrada imunoglobulina endovenosa. Sendo que, dos cinco pacientes que receberam a imunoglobulina, quatro apresentaram boa resposta. Quanto aos pacientes que não tiveram a hemólise controlada com a terapia medicamentosa, foram submetidos a esplenectomia. Dos três pacientes que foram encaminhados para a cirurgia, dois tiveram remissão do quadro de hemólise. (OLIVEIRA, et al., 2006).

Quanto aos quatro pacientes com anemia hemolítica autoimune secundária, foi obtido o controle da hemólise em dois pacientes após o controle da doença base. Os outros dois pacientes faleceram, um deles faleceu por decorrência da doença base, e o segundo septicemia após a esplenectomia (OLIVEIRA, et al., 2006).

5 CONCLUSÃO

A anemia hemolítica autoimune tem como característica principal a hemólise, causada pela presença de anticorpos anti-eritrocitários. Ainda não se sabe o motivo da causa desta patologia, mas hipóteses vem sendo estudadas para esclarecer.

Acredita-se que a AHAI é classificada conforme a temperatura da reatividade dos anticorpos aos eritrócitos, e quanto a sua etiologia. Sendo assim, os exames laboratoriais são essenciais para identificar a classe dos anticorpos, facilitando o tratamento do paciente. Em casos de anemia hemolítica autoimune secundária, é importante a atenção ao diagnóstico da doença base, pois nesse caso o prognóstico é pior e interfere terapia do paciente.

O tratamento da AHAI é adequado para cada paciente, dependendo da temperatura dos anticorpos e a etiologia. Portanto, o diagnóstico precoce da doença colabora para a iniciar o



tratamento correto o quanto antes, e proporciona ao paciente melhor qualidade de vida o mais próximo possível de uma vida normal.

REFERÊNCIAS

ALVES, A. C.; SILVA, A.N.; FERREIRA, E. C. P. M. Anemia Hemolítica Auto-imune. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, V. 13, N° 30, 2015.

ARAÚJO, M. A. **Análise da participação das subclasses de IgH nos processos hemolíticos secundários à doença hemolítica perinatal e à anemia hemolítica auto-imune**. 2003. 100 f. Dissertação (Mestrado em Patologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2003.

BECCARI, N. F. et al. Anemia Hemolítica Autoimune Mista Secundária a Hepatite C. **Hematologia, Transfusão e Terapia Celular**, V.43, N°1, p. S15, 2021.

DURIGON, G. **Pacientes com anemia hemolítica autoimune: descrição das características clínico-laboratoriais e análise relacionada à aloimunização e à sobrevida**. 2019. 59 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

FERREIRA, F. C. et al. Diagnóstico e Tratamento da Anemia Hemolítica Autoimune: Uma Minirrevisão. **Revista Médica de Minas Gerais**, V. 30: e-30206, p. 2-6, 2020.

NOVATO, L. C. **Anemia Hemolítica AutoImune: Principais métodos diagnósticos**. Especialização em Hematologia Avançada. Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, 2012.

OLIVEIRA, M. C. L. A. et al. Curso clínico da anemia hemolítica auto-imune: um estudo descritivo. **Jornal de pediatria**, V. 82, p. 58-62, 2006.

RAMOS, A. B. A. et al. Anemia Hemolítica Autoimune: uma revisão integrativa. **E-Acadêmica**, V. 3, N° 2, p. e8932258, 2022.

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, N°1, p. 180-201, 2021.

RODRIGUES, R. **Anemia hemolítica auto-imune**. Projeto de Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Ciências da Saúde da Universidade Regional do



REVISTA OWL (*OWL Journal*)

www.revistaowl.com.br – ISSN: 2965-2634

Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí. Curso de Especialização em Hematologia Laboratorial. Unijuí-RS, 2013.

TUMITAN, Y. P. **Anemia Hemolítica Autoimune: diagnóstico e tratamento.** Academia de ciência e tecnologia pós-graduação “lato sensu” em hematologia e banco de sangue. São José do Rio Preto – SP, 2017.

Recebido em: 20/09/2023

Aprovado em: 27/09/2023

Publicado em: 01/10/2023