

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO – UNISAGRADO

BEATRIZ RIBEIRO MACETO

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE: MECANISMOS PATOGÊNICOS E
ABORDAGENS TERAPÊUTICAS.

BAURU

2024

BEATRIZ RIBEIRO MACETO

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE: MECANISMOS PATOGÊNICOS E
ABORDAGENS TERAPÊUTICAS.

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Biomedicina - Centro Universitário
Sagrado Coração.

Orientadora: Prof.^a Daniela Barbosa
Nicolielo

BAURU

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com
ISBD

M141a

Maceto, Beatriz Ribeiro

Anemia hemolítica autoimune: mecanismos patogênicos e abordagens terapêuticas / Beatriz Ribeiro Maceto. -- 2024.
31f.: il.

Orientadora: Prof.^a M.^a Daniela Barbosa Nicolielo

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina)
- Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru -
SP

1. Anemia Hemolítica Autoimune. 2. Autoanticorpos. 3.
Diagnóstico. 4. Tratamento. 5. Anticorpos IGM e IGG. I. Nicolielo,
Daniela Barbosa. II. Título.

BEATRIZ RIBEIRO MACETO

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE: MECANISMOS PATOGÊNICOS E
ABORDAGENS TERAPÊUTICAS.

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Biomedicina- Centro Universitário
Sagrado Coração.

Aprovado em: ___/___/___.

Banca examinadora:

Prof.^a Daniela Barbosa Nicolielo (Orientadora)
Centro Universitário Sagrado Coração

Prof.^a Andréa Mendes Figueiredo (Banca avaliadora)
Centro Universitário Sagrado Coração

AGRADECIMENTO

Primeiramente, agradeço a Deus, que me deu força, perseverança e sabedoria para seguir em frente e superar todos os desafios ao longo dessa jornada. Sem Sua presença, nada disso seria possível.

Aos meus pais, Marcos Maceto e Ana Carolina Maceto, minha eterna gratidão. Vocês foram meu porto seguro, me apoiaram nos momentos mais difíceis e sempre acreditaram no meu potencial. Obrigado por todo amor, compreensão e incentivo ao longo de todos esses anos. Sou imensamente grato por ter pais tão dedicados e amorosos.

À minha avó, Sônia Maria Pignatari Maceto, (*in memoriam*). Sua força, coragem e amor incondicional são inspiração constante para mim. Carrego em meu coração todos os ensinamentos e valores que você me ensinou. Sua ausência física é sentida, mas sei que está presente em espírito, me guiando e torcendo por mim a cada passo.

Ao meu namorado, Rodrigo Passarelli, meu agradecimento especial por todo carinho, paciência e apoio. Obrigado por estar ao meu lado, sempre acreditando no meu potencial, me incentivando e celebrando cada conquista. Sua parceria e companheirismo tornaram esta jornada muito mais leve, ter você em minha vida é um grande privilégio.

A todos os professores que estiveram comigo nesses anos de aprendizado, em especial minha querida orientadora Daniela Barbosa Nicolielo minha eterna gratidão. Este trabalho é também o resultado de tudo o que aprendi com vocês e de todo o apoio que recebi.

“Sonhe como se fosse viver para
sempre, viva como se fosse
morrer amanhã.”

— James Dean

RESUMO

A anemia hemolítica autoimune é um grupo de doenças caracterizado pelo funcionamento inadequado do sistema imunológico. Essa condição pode ser classificada de acordo com a temperatura de reatividade dos anticorpos aos eritrócitos, que pode ser quente, fria ou mista, o que resulta na destruição das células vermelhas do sangue. Sabe-se que essa patologia pode acometer homens e mulheres em qualquer fase da vida, podendo estar associada a doenças sistêmicas ou ocorrer isoladamente. Na anemia hemolítica autoimune por anticorpos frios, os achados laboratoriais são semelhantes aos da AHAI por anticorpos quentes e aos de anticorpos de reatividade mista, uma vez que esses casos envolvem ambos os tipos de anticorpos. O teste de Coombs Direto positivo é essencial para o diagnóstico. Exames físicos, anamnese, acompanhamento com exames laboratoriais, estudos bioquímicos e do sangue periférico, além de análises imuno-hematológicas, são fundamentais para monitorar a progressão ou regressão da doença, complementando-se mutuamente para confirmar o diagnóstico de AHAI. O tratamento é individualizado, considerando o tipo de anticorpo envolvido e se a doença é sistêmica ou idiopática. Sabe-se que o diagnóstico precoce e o tratamento adequado melhoram a sobrevida do paciente, proporcionando maior conforto e uma vida mais próxima do normal possível. Essa verdade é aplicável não apenas para a patologia estudada, mas a todas as doenças adquiridas ou hereditárias.

Palavras-chave: Anemia hemolítica autoimune. Autoanticorpos. Diagnóstico. Tratamento. Anticorpos IgM e IgG.

ABSTRACT

Autoimmune hemolytic anemia is a group of diseases characterized by inadequate functioning of the immune system. This condition can be classified according to the temperature of antibody reactivity to erythrocytes, which can be hot, cold or mixed, which results in the destruction of red blood cells. It is known that this pathology can affect men and women at any stage of life, and may be associated with systemic diseases or occur in isolation. In autoimmune hemolytic anemia caused by cold antibodies, laboratory findings are similar to those in AIHA caused by hot antibodies and those involving antibodies of mixed reactivity, as these cases involve both types of antibodies. A positive Direct Coombs test is essential for diagnosis. Physical examinations, anamnesis, follow-up with laboratory tests, biochemical and peripheral blood studies, as well as immunohematological analyzes are essential to monitor the progression or regression of the disease, complementing each other to confirm the diagnosis of AIHA. Treatment is individualized, considering the type of antibody involved and whether the disease is systemic or idiopathic. It is known that early diagnosis and adequate treatment improve patient survival, providing greater comfort and a life as close to normal as possible. This truth is applicable not only to the pathology studied, but to all acquired or hereditary diseases.

Keywords: Autoimmune hemolytic anemia. Autoantibodies. Diagnosis. Treatment. IgM and IgG Antibodies.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Representação dos vários estágios de maturação eritrocitária.....	17
Figura 2 - Mecânismo da EPO	18
Figura 3- Subclassificações da anemia hemolítica autoimune	21
Figura 4- Alterações de exames AHAI	25
Figura 5- Esquema para diagnóstico de AHAI	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHAI	ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE
°C	GRAUS CELSIUS
EPO	ERITRPOIETINA
IgA	IMUNOGLOBULINA A
IgM	IMUNOGLOBULINA M
IgG	IMUNOGLOBULINA G
RDW	RED CELL DISTRIBUTION WIDTH
MAC	COMPLEXO DE ATAQUE A MEMBRANA
TAD	TESTE DE ANTIGLOBULINA DIRETA
TCD	TESTE DE COOMS DIRETO
T CD4+	LINFÓCITOS T CD4+
VCM	VOLUME CORPUSCULAR MÉDIO
%	PORCENTAGEM

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVO	14
2.1	OBJETIVO GERAL.....	14
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
3	METODOLOGIA	15
4	DESENVOLVIMENTO	16
4.1	Formação das hemácias.....	16
4.1.1	Formação da eritropoetina	17
4.1.1.1	Destrução normal das hemácias no baço.....	18
4.1.1.2	Destrução eritrocitária anormal	19
4.1.1.3	Autoanticorpos.....	20
4.1.1.4	AHAI por anticorpos frios.....	20
4.1.1.5	AHAI por anticorpos quentes	20
4.1.1.6	AHAI mista	21
4.1.1.7	Anemia hemolítica primária	22
4.1.1.8	Anemia hemolítica secundária	22
4.1.1.9	Características da Anemia Hemolítica Autoimune (AHAI).....	23
4.2	SINTOMAS CLÍNICOS DO PACIENTE	23
4.2.1	Estudo do sangue periférico da AHAI	24
4.2.4	Esquemas terapêuticos	28
4.3	EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA	29
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	30
	REFERÊNCIAS	31
	APÊNDICE A - TÍTULO	33
	ANEXO A - TÍTULO	33

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 eles 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 mecanismo fisiopatológico dominante para sua ocorrência é a quebra dos mecanismos de auto tolerância, tanto central quanto periférica. No primeiro, que ocorre nos órgãos linfoides centrais (medula óssea e timo), linfócitos imaturos que reconhecem autoantígenos com alta afinidade podem sofrer apoptose, edição de receptor (no caso de linfócitos B) ou se desenvolverem em linfócitos T reguladores (no caso de linfócitos T CD4+). Nos mecanismos de tolerância periférica, os linfócitos T maduros que reconhecem autoantígenos na periferia podem sofrer anergia, apoptose ou serem suprimidos por células T reguladoras. A anemia hemolítica autoimune por anticorpos quentes, os autoanticorpos em sua maioria do tipo IgG reagem mais facilmente em temperatura corporal (37°C), sendo responsável por cerca de 70% a 80% de todos os casos de AHAI, que podem ocorrer em qualquer idade, sendo mais comuns em mulheres adultas, ou seja, a destruição das hemácias ocorre por fagocitose (Oliveira, et al., 2006; Alves; Silva; Ferreira, 2015).

A anemia autoimune por anticorpos frios, neste tipo de AIHA os anticorpos se ligam aos eritrócitos em temperatura entre 4° e 18°, podem levar à aglutinação de eritrócitos na circulação sanguínea, e ao ser ativado o sistema complemento, ocorre a hemólise, os pacientes que apresentam anemia leve representa clinicamente por fraqueza e palidez. Portanto nos meses de inverno pode ocorrer uma piora relativa da anemia com quadro de hemólise aguda, gerando a hemoglobinemia, hemoglobinúria e icterícia. A aglutinação das hemácias decorrente de exposição ao frio pode gerar acrocianose nos dedos, orelhas e nariz (Rodrigues, 2013).

No que diz respeito às abordagens terapêuticas, o tratamento da AHAI é desafiador e muitas vezes individualizado, levando em consideração a gravidade dos sintomas, a presença de comorbidades e a resposta do paciente à terapia. As opções terapêuticas incluem o uso de corticosteroides, imunossuppressores, terapias biológicas, transfusões sanguíneas e, em casos selecionados, esplenectomia. No entanto, apesar dos avanços no entendimento da fisiopatologia da AHAI e no desenvolvimento de novas terapias, muitos pacientes permanecem refratários ao tratamento ou experimentam recorrências da doença ao longo do tempo (Oliveira, et al., 2006).

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral dessa pesquisa é apurar e revisar criticamente a literatura científica atual sobre os mecanismos patogênicos e as abordagens terapêuticas da anemia hemolítica autoimune, com o objetivo de contribuir para uma melhor compreensão e manejo clínico desta importante doença hematológica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Compreender o que é Anemia hemolítica autoimune primária e secundária;
- Assimilar o que é autoanticorpos frios e quentes;
- Características da anemia hemolítica autoimune;
- Entender os mecanismos patogênicos;
- Interpretar os sintomas clínicos do paciente;
- Identificar o melhor diagnóstico;
- Investigar tratamentos terapêuticos;
- Compreender a epidemiologia da doença;

3 METODOLOGIA

Para que a pesquisa do presente trabalho fosse feita, foi realizada uma revisão de literatura didática sobre a temática, ressaltando os principais quesitos da doença AHAI. As pesquisas foram realizadas através de artigos científicos disponíveis nas bases de dados eletrônicos Google Acadêmico, SciELO (Scientific Electronic Library Online), BVS (Portal de Revistas Científicas em Ciências e Saúde) e Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto Especialização em Hematologia Avançada, através de levantamento de dados em livros e artigos, utilizando como palavras chave: “anemia hemolítica auto imune”, “autoanticorpos”, “diagnóstico de AHAI”, “esquemas terapêuticos para anemias”.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 Formação das hemácias

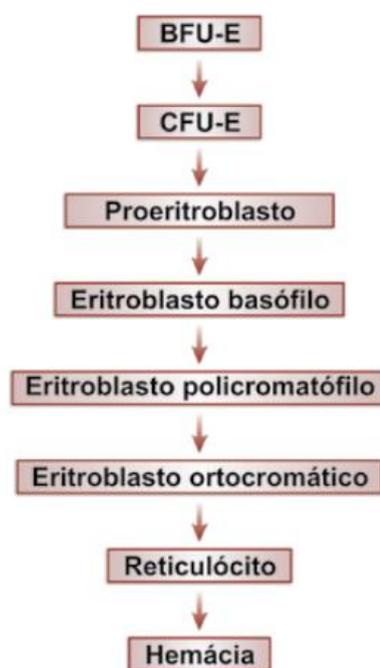
As hemácias, também conhecidas como glóbulos vermelhos, são células sanguíneas essenciais para o transporte de oxigênio dos pulmões para os tecidos e a remoção de dióxido de carbono do organismo. Sua formação ocorre principalmente na medula óssea vermelha, um tecido esponjoso encontrado dentro dos ossos. O processo de formação das hemácias é chamado de eritropoiese, e envolve uma série de etapas complexas e altamente reguladas que garantem a produção eficiente e a manutenção adequada dessas células (Failace, 2015).

A eritropoiese começa com células-tronco hematopoiéticas multipotentes, que se diferenciam em precursores eritroses. Esses precursores passam por várias fases de desenvolvimento, começando com as células eritroblastos, que são grandes e contêm núcleos proeminentes. À medida que esses eritroblastos amadurecem, eles tornam eritrócitos ortocromáticos, cuja principal característica é a diminuição do núcleo e a acumulação de hemoglobina, a proteína responsável pelo transporte de oxigênio (Zago, 2013).

Os eritrócitos ortocromáticos se desenvolvem e o núcleo é expelido, resultando em células chamadas de reticulócitos. Esses reticulócitos, que ainda contêm restos de material genético, entram na corrente sanguínea e passam por um breve período de maturação no sangue. Durante esse tempo, eles perdem os vestígios de material nuclear que ainda restam e se tornam hemácias maduras, caracterizadas por sua forma bicôncava e pela capacidade de transportar oxigênio por todo corpo (Zago, 2013).

A regulação da eritropoiese é realizada principalmente pelo hormônio eritropoietina, produzido pelos rins em resposta a baixos níveis de oxigênio no sangue. Esse hormônio estimula a medula óssea a aumentar a produção de hemácias, assegurando que a quantidade de glóbulos vermelhos no sangue se mantenha dentro dos limites normais e que o transporte de oxigênio para os tecidos seja eficaz. Qualquer alteração nesse processo pode levar a distúrbios como anemia, que afetam a saúde geral do organismo (Failace, 2015).

Figura 1 - Representação dos vários estágios de maturação eritrocitária.



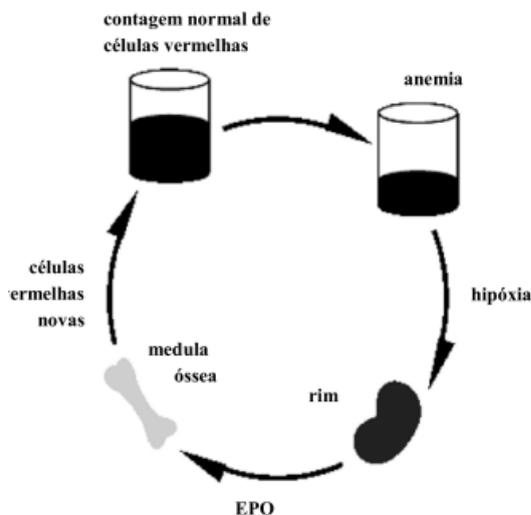
Fonte: Heterogeneidade das Células do Sangue (2019).

4.1.1 Formação da eritropoetina

O rim é o principal órgão responsável produção de eritropoetina do corpo. No indivíduo normal, 90% de toda a eritropoetina é produzida pelo rim, e os 10% restantes pelo fígado. O efeito primordial desta glicoproteína é estimular a produção de pró-eritroblastos a partir das células-tronco hematopoiéticas na medula óssea. Adicionando-se a isso, a eritropoetina estimula a passagem do pró-eritroblasto pelos diferentes estágios eritroblastos, acelerando a produção de células novas. A velocidade de produção de hemácias aumenta de acordo com a disponibilidade de ferro e outros nutrientes necessários. A secreção diminuída de eritropoetina pode causar anemia (Romão, 2005).

A EPO possui meia-vida de aproximadamente cinco horas, o que requer uma taxa de produção em torno de 2 UI/Kg/dia, sua produção é constante, alguns fatores como níveis de ferro, *status* nutricional, condições ambientais, estados patológicos e fatores genéticos podem afetar os níveis de EPO circulante, favorecendo a causa mais comuns das anemias. (Elliott, 2008).

Figura 2 - Mecanismo da EPO



Fonte: Eritropoetina humana recombinante (2011)

4.1.1.1 Destruição normal das hemácias no baço

As células vermelhas produzidas na medula óssea têm uma vida média de 120 dias, sendo substituídos por novos na mesma proporção em que os velhos são destruídos. A hemoglobina é metabolizada no baço e no sistema retículo endotelial, sendo degradada em heme e globina, o anel heme é aberto, produzindo ferro livre e biliverdina, que é reduzida a bilirrubina pela enzima biliverdina redutase. Essa bilirrubina recém-formada circula no sangue ligada a albumina sérica (forma não conjugada), que é transportada até o fígado onde penetra no hepatócito por dois mecanismos distintos: difusão passiva e endocitose. Uma vez dentro do hepatócito, a bilirrubina desliga-se da albumina e forma o complexo proteico com as chamadas proteínas Y e Z, chamadas ligadinas. As substâncias são transportadas para o retículo endoplasmático liso, onde se torna um substrato da enzima glicoronil transferase, dando origem a um diglicuronídeo conjugado (Naoum, 2010).

A bilirrubina, agora já conjugada, é transportada até a membrana celular. Na face oposta aos sinusóides e próximo aos canálculos biliares, ela é excretada diretamente, alcançando o trato intestinal, onde é metabolizada pelas bactérias da flora intestinal, formando o estercobilinogênio. A maior parte deste estercobilinogênio é excretada nas fezes, outra parte é absorvida e eventualmente re-excretada na bile. Uma pequena quantidade é excretada pelos rins, sendo designado urobilinogênio. Em adultos, são

quebrados diariamente cerca de 35g de hemoglobina, resultando na produção de 300mg de bilirrubina por indivíduo (Naoum, 2010).

4.1.1.2 Destruição eritrocitária anormal

A destruição eritrocitária ocorre devido a uma resposta imune inadequada em que o sistema imunológico do próprio organismo produz autoanticorpos contra suas próprias células sanguíneas. Esses autoanticorpos se ligam às membranas dos eritrócitos, sinalizando-os como alvos para destruição. O processo começa quando os anticorpos, especificamente direcionados contra antígenos na superfície dos glóbulos vermelhos, se aderem a essas células (Hoffbrand, 2013).

Uma vez que os autoanticorpos se ligam aos eritrócitos, eles ativam o sistema complemento, um grupo de proteínas plasmáticas que ajuda a promover a destruição celular. A ativação do complemento leva à formação de complexos que inserem poros na membrana dos glóbulos vermelhos, resultando em lise (ruptura) das células. Além disso, os glóbulos vermelhos marcados pelos anticorpos são captados e destruídos pelo sistema retículo endotelial, que inclui o fígado e o baço, onde macrófagos especializados fagocitam as células marcadas (Hoffbrand, 2013).

Em alguns casos, os autoanticorpos podem promover a destruição dos glóbulos vermelhos por mecanismos não relacionados ao sistema complemento. Esses anticorpos podem se ligar aos eritrócitos e induzir sua remoção pela ação de macrófagos em órgãos como o baço, sem ativação do complemento. Esse tipo de destruição é conhecido como hemólise extravascular e é frequentemente associado a anticorpos que reconhecem antígenos específicos na superfície dos glóbulos vermelhos (Hoffbrand, 2013).

A destruição acelerada dos glóbulos vermelhos resulta na diminuição da quantidade de células vermelhas no sangue, levando à anemia. O corpo tenta compensar a perda de eritrócitos aumentando a produção na medula óssea, mas frequentemente essa produção não consegue acompanhar a taxa de destruição, exacerbando a anemia (Hoffbrand, 2013).

4.1.1.3 Autoanticorpos

Um dos principais mecanismos envolvidos na AHAI é a produção de autoanticorpos, que são anticorpos dirigidos contra os próprios componentes do organismo. Esses autoanticorpos se ligam aos eritrócitos e diminuem o tempo de sobrevivência dessas células, por meio de sua remoção da circulação pelos macrófagos do sistema retículo-endotelial, especialmente pelo baço e pelo fígado. A destruição prematura e acelerada dos glóbulos vermelhos compromete a capacidade do corpo de transportar oxigênio de maneira eficiente, o que acaba prejudicando órgãos e tecidos do indivíduo (Ramos et al., 2022).

4.1.1.4 AHAI por anticorpos frios

Na AHAI a frio, os autoanticorpos "frios" se ligam aos eritrócitos em temperaturas entre 0-4°C, ligando-se às hemácias em regiões periféricas, onde a temperatura corpórea é mais fria, acarretando a aglutinação de eritrócitos na circulação sanguínea. Anticorpos do tipo IgM são mais eficientes na fixação do complemento, por isso pode ocorrer hemólise extravascular e intravascular (Hoffbrand, 2004).

Na hemólise intravascular há presença de IgM, a ativação do sistema complemento pode prosseguir até a inserção do MAC, ocasionando a 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 da superfície dos eritrócitos (Hoffbrand, 2004).

Os anticorpos geralmente aparecem cerca de uma semana após o início das infecções e persistem de 1 a 3 meses. As crises são mais comuns quando o indivíduo fica mais exposto a ambientes frios (Berentsen; et al, 2012).

4.1.1.5 AHAI por anticorpos quentes

A AHAI a quente é causada por autoanticorpos eritrocitários da classe IgG que possuem ligações a 37°C, sendo incapazes de aglutinar as hemácias onde a hemólise se dá pela destruição do Sistema Reticulo Endotelial. Os eritrócitos são revestidos por IgG, exclusivamente, ou com complemento e, por isso, são ingeridos pelos macrófagos,

os quais tem receptores para o fragmento da Imunoglobulina IgG. Geralmente, o sistema complemento não é ativado de forma integral, deixando produtos de degradação como traços nos glóbulos vermelhos. (Brasil, 2013).

A ativação do complemento pode prosseguir até a formação e introdução do complexo de ataque à membrana (MAC), gerando à lise dos glóbulos vermelhos. Parte da membrana revestida por anticorpo é perdida, de modo que a célula se torna progressivamente mais esférica para manter o volume e por fim, é prematuramente destruída, em especial no baço. Quando os eritrócitos são revestidos por IgG e o sistema complemento é ativado ocorre uma destruição disseminada por todo sistema imune acarretando hemólise extravascular (Cançado, 2014).

4.1.1.6 AHAI mista

Trata-se de uma subclassificação onde apresentam hemólise e anemia grave, cujo início é abrupto, podendo ocorrer de forma idiopática ou secundária, porém é mais comum quando associada a lúpus eritematoso sistêmico e linfomas. Nesse tipo de anemia hemolítica mista pode apresentar dificuldade na investigação dos anticorpos, já que ela possui autoanticorpos IgG e IgM, ocorrendo ativação em temperaturas altas e baixas (Alves, 2015).

Figura 2- Subclassificações da anemia hemolítica autoimune

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

Fonte: Adaptado de Regmpe (2021)

4.1.1.7 Anemia hemolítica primária

A anemia hemolítica autoimune primária é uma condição na qual o sistema imunológico do próprio corpo erroneamente identifica suas células vermelhas do sangue como estranhas e as ataca, resultando em destruição prematura. Esta forma de anemia é caracterizada pela produção de anticorpos que se ligam às membranas das células vermelhas, levando à sua destruição pelos mecanismos naturais de defesa do sistema imune. A condição pode se manifestar de maneira aguda ou crônica, dependendo da gravidade da resposta imune e da rapidez com que a destruição dos glóbulos vermelhos ocorre (Bain, 2016).

4.1.1.8 Anemia hemolítica secundária

A anemia hemolítica autoimune secundária é uma condição na qual o sistema imunológico do corpo ataca e destrói suas próprias células do sangue devido a uma doença ou condição já existente. Diferente da forma primária, que ocorre sem uma causa identificável, a anemia hemolítica autoimune secundária é desencadeada por outras patologias, como doenças autoimunes, infecções ou malignidades. Nessas situações, a destruição das células alvo do sangue, é uma complicação associada à condição principal do indivíduo. Para que o tratamento seja efetivo da anemia é necessário que a doença subjacente seja tratada primeiramente (Novato, 2012).

Entre as condições que podem levar à anemia hemolítica autoimune secundária pode estar associada a doença de lúpus, eritematoso sistêmico, a leucemia e linfoma, bem como infecções virais como a mononucleose infecciosa. Nessas doenças, o sistema imunológico pode produzir anticorpos que de forma equivocada atacam as próprias células do sangue, levando à sua destruição prematura e, conseqüentemente, à anemia. A anemia hemolítica pode ser uma manifestação introdutiva ou um sintoma que ocorre mais tarde na progressão da doença inicial (Novato, 2012).

4.1.1.9 Características da Anemia Hemolítica Autoimune (AHAI)

Uma das principais características da anemia hemolítica autoimune é a destruição prematura dos glóbulos vermelhos de forma equivocada pelo próprio corpo. Outro aspecto importante da anemia hemolítica autoimune é o aumento da produção de bilirrubina indireta, que ocorre quando as células sanguíneas são destruídas, a hemoglobina liberada é convertida em bilirrubina, o que pode sobrecarregar o fígado e levar a icterícia, que é a coloração amarelada da pele e dos olhos. Essa elevação da bilirrubina indireta é um marcador comum da hemólise e pode ser detectada em exames de sangue (Luciano, 2016).

A destruição acelerada dos glóbulos vermelhos também pode resultar em uma resposta compensatória da medula óssea, que tenta produzir mais células vermelhas para substituir os perdidos. Isso pode causar uma esplenomegalia, ou aumento do baço, já que o baço está frequentemente envolvido na remoção dos glóbulos vermelhos destruídos. A presença de um baço aumentado pode ser um indicativo clínico importante e pode exigir monitoramento adicional (Luciano, 2016).

4.2 SINTOMAS CLÍNICOS DO PACIENTE

Os principais sintomas clínicos do paciente estão a fadiga intensa e a palidez, que surgem como consequência da diminuição dos níveis de hemoglobina e da oxigenação inadequada dos tecidos. Além disso, é comum que o paciente apresente icterícia, que é um amarelamento da pele e dos olhos causado pelo aumento da bilirrubina, resultante da degradação das hemácias. Outro sintoma significativo é a esplenomegalia, que é o aumento do baço. Esse órgão se torna hiperativo no processo de filtragem e destruição das hemácias danificadas, acarretando seu crescimento (Cançado, 2018).

Sintomas como taquicardia, tontura e dificuldade para respirar são comuns, especialmente durante esforço físico. Esses sinais resultam da tentativa do corpo de compensar a falta de oxigênio nas células, desencadeada pela anemia. Episódios de febre, calafrios e fraqueza também podem ser relatadas, refletindo o estado de inflamação sistêmica que acompanha a destruição das hemácias (Cançado, 2018).

4.2.1 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, algumas vezes o paciente pode apresentar, autoaglutinação, reticulocitose, porém alguns pacientes apresentam reticulocitopenia, leucocitose, hiperplasia da série eritróide da medula óssea. O grande número de macrócitos policromáticos, pela elevada atividade eritropoetina, gera um aumento do VCM (Volume Corpuscular Médio) (Baek et al, 2011).

Observa-se também RDW elevado (Failace et al, 2009). Uma das características importantes da hemólise é a produção aumentada de reticulócitos, 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 de glóbulos vermelhos, como esferócitos ou esquizócitos que são as alterações das células, o exame de leucócitos e plaquetas quando coexistem doenças hematológicas ou desordens malignas, é essencial (Baek et al, 2011).

4.2.2 Diagnóstico da AHAI

Além de uma avaliação da história clínica, exames laboratoriais desempenham um papel fundamental no diagnóstico da AHAI (Zeeleder, 2011). Geralmente, o teste de coombs direto 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. (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).

Figura 3- Alterações de exames AHAI

Tipo de exame	Alterações
Físico	Icterícia leve; Esplenomegalia; Fadiga; Sonelência; Palidez nas mucosas;
Hematológico	Anisocitose; Poiquilocitose; Policromasia; Esferocitose; Retículocitose;
	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 (2023)

4.2.3 Estudo Bioquímico

O exame bioquímico do paciente que possui anemia hemolítica autoimune, 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, elevado e redução dos níveis séricos de haptoglobina, dosagens de ferro (Basil, 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 microsomal hepático. (Labtests, 2009).

A desidrogenase láctica 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 (Baek 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 se liga de forma irreversível à hemoglobina, após a ocorrência da hemólise, culminando na formação de um complexo que em seguida será removido. 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).

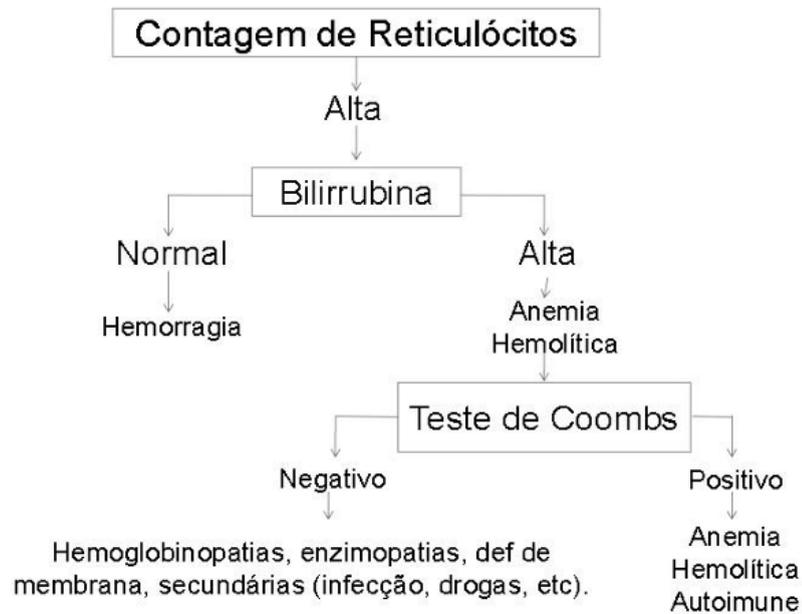
O soro de Coombs contém anticorpos contra IgG humana e contra frações do complemento C3, mas apresenta pouca atividade contra IgM e IgA (Braga, Bordin, et al, 1998). Assim, para completar o teste poliespecífico, é necessário outro teste com um reagente monoespecífico para IgG, IgM e IgA, a fim de detectar 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, autoanticorpos IgM são difíceis de detectar, porque eles são removidos durante os processos de lavagem (Zeelerder, 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 (Hoffband, 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 4- Esquema para diagnóstico de AHAI



Fonte: Adaptado de Docplayer (2021)

4.2.4 Esquemas terapêuticos

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 autoanticorpos 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 IgM e de causa secundária respondem pior ao tratamento quando comparado às AHAI por IgG 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).

4.3 EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA

A anemia hemolítica autoimune (AHAI) é uma condição que pode surgir em qualquer faixa etária, apresentando uma maior incidência em mulheres adultas. Nas crianças, geralmente se resolve espontaneamente, enquanto em adultos tende a ter um caráter crônico. A gravidade da anemia varia conforme a quantidade e a eficácia dos anticorpos responsáveis, podendo manifestar-se de maneira leve, sem sintomas, ou em casos mais severos, onde os níveis de hemoglobina ficam entre 6 e 10 g/dL (Oliveira et al, 2006).

Os sintomas estão associados à rapidez do desenvolvimento da anemia e à capacidade funcional do paciente. Aproximadamente 13-15% dos casos envolvem autoanticorpos frios, enquanto o tipo misto é observado em menos de 10% das situações. A incidência anual de AHAI provocada por medicamentos é estimada em 1 a cada 1.000.000 de indivíduos. A condição tende a afetar ligeiramente mais mulheres, com uma proporção de 60% de casos nesse sexo. No Brasil, há uma escassez de estudos epidemiológicos relacionados à anemia hemolítica autoimune, indicando uma lacuna que necessita ser preenchida por mais investigações nessa área (Oliveira et al, 2006).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Podemos concluir que mecanismos patogênicos e terapias disponíveis pode trazer avanços significativos na qualidade de vida dos pacientes. A compreensão mais detalhada dos tipos de anticorpos e dos fatores que desencadeiam a destruição das hemácias é essencial para o desenvolvimento de tratamentos mais específicos e menos invasivos. A combinação de abordagens laboratoriais, como o Teste de Coombs Direto e análises bioquímicas, é crucial para um diagnóstico eficaz e rápido, que impacta diretamente na sobrevida e bem-estar dos pacientes.

Por fim, ressalta-se a importância do diagnóstico precoce e da capacitação dos profissionais de saúde sobre a AHAI, que podem ajudar a identificar casos em fases iniciais e facilitar o acesso a tratamentos mais personalizados. Com a implementação dessas melhorias e o contínuo acompanhamento da evolução científica, é possível alcançar uma abordagem mais eficaz para a AHAI, melhorando a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes afetados pela doença.

REFERÊNCIAS

- ALVES, A. C.; SILVA, A.N.; FERREIRA, E. C. P. M. Anemia Hemolítica Auto-imune. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, V. 13, Nº 30, 2015.
- BAIN, B. J. **Células Sanguíneas - 5ª Edição**. [s.l.] Artmed Editora, 2016.
- 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.
- 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. 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.
- BRASIL, **Manual do paciente anemia hemolitica autoimune orientações basicas aos pacientes e familias**, 2004.
- BECCARI, N. F. et al. Anemia Hemolítica Autoimune Mista Secundária a Hepatite C. **Hematologia, Transfusão e Terapia Celular, V.43, Nº1, p. S15, 2021**.
- 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.
- 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, 2014.
- CANÇADO, Rodolfo Delfini; LANGHI JR, Dante Mário; CHIATTONE, Carlos Sérgio. Tratamento da anemia hemolítica auto-imune. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, v. 50, n. 2, p. 56-60, 2018.
- Elliott, s.; PHAM, E.; MACDOUGALL, I. C. Erythropoietins: A common mechanism of action. **Experimental Hematology**, Philadelphia, v. 36, n. 12, p. 1573-1584, dec. 2008.
- FAILACE, R. **Hemograma**. 6ª ed. Editora Artmed, 2015. 463p.
- FAILACE, Renato e colaboradores. **Hemograma – manual de interpretação**. 5ª edição, Porto Alegre, Artmed Editora S.A., 2009.
- 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.

HOFFBRAND, V. et al. **Fundamentos em hematologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

LORENZI, T. F. **Manual de Hematologia**. 4ª ed. Guanabara Koogan, 2006. 710p.

LUCIANO, F. F. BARROS, E. **Medicina Interna na Prática Clínica**. [s.l.] Artmed Editora, 2016.

NAOUM, Flávio Augusto. **Doenças que alteram os Exames Hematológicos**. São Paulo: Editora Atheneu, 2010.

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.

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

RAMOS, A. B. A.; RIBEIRO, A. J.; DELFINO, K. K. S.; ALMEIDA, L. S.; SILVA, A. L. da. Anemia Hemolítica Autoimune: uma revisão integrativa. **E-Acadêmica**, [S. l.], v. 3, n. 2, p. e8932258, 2022. DOI: 10.52076/eacad-v3i2.258. Disponível em: <https://eacademica.org/eacademica/article/view/258>. Acesso em: 15 agosto. 2024.

RODRIGUES, R. **Anemia hemolítica auto-imune**. Projeto de Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Ciências da Saúde da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí. Curso de Especialização em Hematologia Laboratorial. Unijuí-RS, 2013.

ROMÃO Jr JE, Abensur H, Draibe AS, Bandeira F, recombinant erythropoietin. N Engl J Med 2002; Ruzzany F, Lowen J, et al. **Uso da eritropoetina recombinante humana no tratamento da anemia do paciente em hemodiálise: um estudo multicêntrico**. Rev Assoc 2005; 38(2):57-61.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Tratado de hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013. 899p.

APÊNDICE A - TÍTULO

ANEXO A - TÍTULO