



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA  
CURSO DE FARMÁCIA**

**RAULY DE BARROS PINTO FILHO**

**ANEMIA HEMOLÍTICA AUTO-IMUNE: UM ESTUDO DESCRITIVO E REVISADO  
DE SUA ORIGEM AO SEU TRATAMENTO**

**Campina Grande – PB  
NOVEMBRO / 2010**

**RAULY DE BARROS PINTO FILHO**

**ANEMIA HEMOLÍTICA AUTO-IMUNE: UM ESTUDO DESCRITIVO E REVISADO  
DE SUA ORIGEM AO SEU TRATAMENTO**

Trabalho de conclusão de curso –  
TCC apresentado ao Curso de  
Farmácia da Universidade  
Estadual da Paraíba, em  
cumprimento às exigências para  
obtenção do título de Bacharel em  
Farmácia com formação  
Generalista.

**ORIENTADORA:** Prof<sup>ª</sup> MsC Nícia Stellita da Cruz Soares

**CAMPINA GRANDE – PB  
NOVEMBRO / 2010**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL – UEPB

- P659a Pinto Filho, Raully de Barros.  
Anemia hemolítica auto-imune [manuscrito]: um estudo descritivo e revisado de sua origem ao seu tratamento / Raully de Barros Pinto Filho. – 2010.  
60 f.: il. color.
- Digitado.  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2010.  
“Orientação: Profa. Ma. Nícia Stellita da Cruz Soares, Departamento de Farmácia”.
1. Anemia. 2. Hemólise. 3. AHAI. 4. Anemia Hemolítica Auto-imune. I. Título.

**RAULY DE BARROS PINTO FILHO**

**ANEMIA HEMOLÍTICA AUTO-IMUNE: UM ESTUDO DESCRITIVO E  
REVISADO DE SUA ORIGEM AO SEU TRATAMENTO**

**Trabalho de Conclusão de Curso – TCC  
Aprovado em \_\_\_ / \_\_\_ / 2010**

**BANCA EXAMINADORA**

*Nícia Stellita da Cruz Soares*

---

**Prof<sup>a</sup>. MsC Nícia Stellita da Cruz Soares**  
(Orientadora – CCBS/DF/UEPB)

*Maria de Fátima Ferreira Nóbrega*

---

**Prof<sup>a</sup> MsC M<sup>a</sup> de Fátima Ferreira Nóbrega**  
(Examinadora – CCBS/DF/UEPB)

*Leticia Rangel Mayer Chaves*

---

**Prof<sup>a</sup> Esp. Leticia Rangel Mayer Chaves**  
(Examinadora – CCBS/DF/UEPB)

*Dedico este trabalho de conclusão da graduação a Deus, aos meus pais, irmãos, familiares, a minha noiva e amigos que de muitas formas me incentivaram e ajudaram para que fosse possível a concretização deste trabalho.*

## AGRADECIMENTOS

“Senhor, nosso Deus, tu és digno de receber a glória, a honra e a majestade, porque criastes todas as coisas: elas existem e foram criadas por tua vontade” (Apo. 4 11). Tenho certeza que fui criado por ti, Senhor. Este trabalho foi escrito em dupla: os erros foram feitos por minhas próprias mãos e a parte louvável pela inspiração do nosso Senhor Jesus Cristo. Agradeço a ti por ser o Amor eterno que me sustenta hoje e sempre.

Agradeço aos meus pais, Raully de Barros Pinto e Lanuza Maria de Arruda Sousa Pinto, que me deram a vida e me ensinaram a vivê-la com dignidade, não bastaria um obrigado. A vocês, que iluminaram os caminhos obscuros com afeto e dedicação para que os trilhasse sem medo e cheio de esperanças, que se doaram inteiros e renunciaram aos seus sonhos, para que, pudesse realizar os meus. Pela longa espera e compreensão durante minhas longas viagens, não bastaria um muitíssimo obrigado. Amo vocês, “Papai e Mainha”.

Agradeço aos meus avôs Landoaldo Falcão de Sousa (in memoriam) e Djair da Silva Pinto (in memoriam) e minhas avós Laís Maria de Arruda Sousa e Maria Stella de Barros Pinto, pelo amor e carinho dado durante toda a minha vida, e por sempre torcerem pelos meus projetos.

Agradeço a minha Bisavó Ida Rosário de Arruda, por todo afeto doado a mim.

Aos meus irmãos, Rafael de Arruda Sousa Pinto, Landoaldo Falcão de Sousa Neto, Larissa de Arruda Sousa Pinto e Diego dos Santos Nascimento, pelo carinho e atenção que sempre tiveram comigo, sempre me apoiando em todos os momentos, por todos os conselhos e pela confiança em mim depositada meu imenso agradecimento.

Agradeço a minha noiva e futura esposa Mirelle Medeiros do Amaral pelo seu amor, que me acolheu em todos os momentos. Me incentivou a atravessar barreiras e dificuldades e buscar refúgio no colo do Senhor. É a minha companheira de todos os dias. Te Amo.

Agradeço a todos os meus tios e tias, primos e primas, que estiveram sempre presentes na minha vida.

Ao meu grande amigo-irmão José Haílo Marinho Filho, por sua confiança e credibilidade em minha pessoa. Amigo, gratidão eterna!

Ao meu grande e inseparável companheiro Willy (in memoriam), um singelo animal que conseguiu ao longo dos anos fazer o que alguns seres humanos ainda não conseguiram fazer, pois Willy era: amigo, companheiro, obediente e disposto a estar ao meu lado independente do que eu tivesse para oferecê-lo. Saudades AMIGO!

Agradeço a Igreja, Batista de Manaíra, pelas oportunidades, pela vida comunitária e pela Paz de Espírito que tem me proporcionado.

Obrigado a todos que fazem parte da minha vida. Carrego a todos num lugar bem especial dentro do meu coração.

*“... porque sei em quem eu tenho colocado a minha fé e estou certo de que Ele é poderoso para guardar aquilo que me confiou, até que aquele Dia chegue.”*  
2 Timóteo 1:12

## RESUMO

Anemia hemolítica auto-imune (AHAI) é uma condição clínica incomum em que auto-anticorpos se ligam à superfície dos eritrócitos, ocasionando sua destruição via sistema complemento ou sistema retículoendotelial. A AHA é classificada de acordo com a temperatura de reatividade dos anticorpos aos eritrócitos. Na AHA quente, os auto-anticorpos "quentes" reagem mais fortemente à temperatura corporal (37°C), sendo incapazes de aglutinar as hemácias, e a hemólise ocorre pela destruição pelo sistema retículoendotelial. Na AHA fria, os auto-anticorpos "frios" se ligam aos eritrócitos em temperaturas entre 4-18°C, podendo levar à aglutinação de eritrócitos na circulação sanguínea, ativando o sistema complemento e acarretando em hemólise. A forma mista caracteriza-se pela coexistência dos dois tipos de anticorpos. A AHA também pode ser classificada com base na sua etiologia. A AHA idiopática ou primária não apresenta correlação com doença de base, já a secundária está associada a doenças linfoproliferativas, imunodeficiências, uso de medicamentos ou neoplasias. As doenças linfoproliferativas são responsáveis por mais da metade dos casos de AHA secundárias. Nos pacientes com doença idiopática a prevalência foi maior em mulheres, com pico entre a quarta e quinta década de vida. O objetivo geral do trabalho foi a realização de uma revisão de literatura, visando identificar sua incidência, seu diagnóstico laboratorial, suas características clínicas e seu tratamento. O mesmo teve, como metodologia, uma abordagem qualitativa através de uma pesquisa descritiva. Concluiu-se que a incidência de AHA por auto-anticorpos quentes é bem superior do que a por frio, também observou-se que a prevalência foi do sexo feminino na faixa etária superior a 40 anos, assim como as patologias e as drogas que favorecem o desenvolvimento da AHA.

**Palavras-chave:** AHA, anticorpos, hemólise, eritrócitos.

## ABSTRACT

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is an uncommon clinical condition in which autoantibodies bind to the surface of red blood cells causing their destruction via the complement system or the reticuloendothelial system. The AIHA is classified according to the temperature reactivity of antibodies to erythrocytes. In the warm AIHA the autoantibodies "hot" react more strongly to body temperature (37°C) being unable to agglutinate erythrocytes and hemolysis occurs due to destruction by the reticuloendothelial system. In cold AIHA the autoantibodies "cold" bind to erythrocytes at temperatures between 4-18°C which can lead to agglutination of erythrocytes in blood circulation activating the complement system and resulting in hemolysis. The overlap is characterized by the coexistence of both types of antibodies. Autoimmune hemolytic anemia can also be classified based on their etiology. The AIHA idiopathic or primary non-correlated with underlying disease, since the secondary is associated with lymphoproliferative disorders, immunodeficiencies, neoplasm or drug use. Lymphoproliferative diseases are responsible for more than half of all cases of secondary AIHA. In patients with idiopathic disease prevalence is higher in women, with a peak between the fourth and fifth decade of life. The aim of this work is conducting a literature review to identify its incidence, its laboratory diagnosis, clinical features and treatment. The same was as a methodology, a qualitative approach using a descriptive survey. Finally it was concluded that the incidence of AIHA by autoantibodies is far superior to hot for the cold, also observed that the prevalence of females aged over 40 years, as well as diseases and drugs favor the development of AIHA.

**Keywords:** AIHA, antibodies, hemolysis, erythrocyte.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Complexo de ataque à membrana (MAC).....	31
<b>Figura 2</b>	Teste de Coombs Direto (TCD).....	36
<b>Figura 3</b>	Coleta Sanguínea (Punção venosa).....	38
<b>Figura 4</b>	Níveis de bilirrubina elevados.....	46

## LISTA DE TABELAS E FLUXOGRAMA

<b>Fluxograma</b>	Rastreamento da AHAI em Laboratório.....	42
.		
	Eritrograma.....	40
<b>Tabela 1</b>		
	Significado Clínico da Contagem de Reticulócitos.....	44
<b>Tabela 2</b>		
	Utilização Clínica da Contagem de Reticulócitos.....	45
<b>Tabela 3</b>		

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>14</b>
2.1. Geral .....	14
2.2. Específicos.....	14
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>15</b>
3.1 Histórico .....	15
3.2 Anemias.....	15
3.2.1 Conceito e classificação.....	15
3.2.2 Etiologia .....	16
3.2.3 Morfologia.....	17
3.2.4 Destrução dos Eritrócitos.....	18
3.3 Anemias Hemolíticas.....	19
3.3.1 Conceito e classificação.....	19
3.4 Anemia Hemolítica Auto-Imune (AHAI).....	21
3.4.1 Considerações Gerais.....	21
3.4.2 Classificação.....	22
3.4.3 Frequência de casos.....	25
3.4.4 AHAI Causadas por Anticorpos a Frio.....	26
3.4.5 AHAI Causadas por anticorpos a quente (IgG).....	27
3.4.6 Sistema Complemento.....	29
3.4.7 Anemia Hemolítica induzida por drogas.....	31
3.4.8 Manifestações clínicas.....	33
3.4.9 Exame físico.....	34
3.4.10 Manifestações Laboratoriais.....	34
3.4.11 Rastreamento de AHAI em Laboratório.....	41
3.4.12 Evolução e Prognóstico.....	50
3.5. Diagnóstico diferencial.....	51
3.5. Tratamento.....	51
<b>4 METODOLOGIA .....</b>	<b>54</b>
4.1. Desenho do estudo.....	54
<b>5 CONCLUSÃO .....</b>	<b>55</b>
<b>6 REFERÊNCIAS</b>	

## 1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o termo anemia (do grego, *an* = privação, *haima* = sangue), pode ser definido como a condição na qual o conteúdo de hemoglobina no sangue está abaixo do normal como resultado da carência de um ou mais nutrientes essenciais, seja qual for a causa dessa deficiência. A hemoglobina é o pigmento dos glóbulos vermelhos (eritrócitos) e tem a função vital de transportar o oxigênio dos pulmões aos tecidos. Os valores normais para a concentração de hemoglobina sanguínea é de 13g/dL para homens, 12 g /dL para mulheres e 11 g /dL para gestantes e crianças entre 6 meses e 6 anos. Cerca de 30% da população mundial é anêmica, sendo que sua prevalência entre as crianças menores de 2 anos chega a quase 50% (LEWIS et al.; 2006).

A anemia hemolítica auto-imune (AHAI) consiste de um grupo de doenças cuja característica comum é a presença de auto-anticorpos, os quais 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 (BRAGA, et al.; 1998). É um dos eventos auto-imunes mais comuns no homem (Salawu, Durosini, 2002). Entretanto, a ocorrência de AHAI em crianças e adolescentes é rara. A incidência exata é desconhecida, mas estima-se que seja de 0,2 por 1.000.000 indivíduos menores de 20 anos. O pico de incidência ocorre entre os pré-escolares (Sackey, 1999). É mais comum no sexo masculino, porém é mais freqüente no sexo feminino entre os adolescentes.

As causas de anemia hemolítica auto-imune permanecem desconhecidas. Algumas hipóteses são: 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. A AHAI expressa-se por meio de quadro clínico variável, no qual sobressai a anemia hemolítica (Pirofsky, 1975).

As AHAI são classificadas em dois grupos: primária e secundária. Na anemia hemolítica auto-imune primária, a anemia hemolítica é o único achado clínico e não se identifica doença sistêmica de base para explicar

a presença de auto-anticorpos. A anemia hemolítica auto-imune secundária ocorre no contexto de uma doença sistêmica, sendo a anemia hemolítica somente uma manifestação dessa doença. Pode ocorrer em pacientes com doença auto-imune, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou outras doenças inflamatórias de caráter auto-imune, como a colite ulcerativa (Sokol, Booker, Stamps, 1992). É observada também em pacientes com neoplasias, como o linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin, leucemia linfocítica crônica, síndromes mielodisplásicas, imunodeficiência, infecção por *Mycoplasma*, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus ou uso de drogas (Palanduz et al. 2002).

O teste de Coombs direto (TCD), método habitualmente utilizado no diagnóstico da AHAI, apresenta sensibilidade limitada, desde que é positivo apenas quando o número de moléculas de IgG por glóbulo vermelho (IgG/GV) é superior a 200 (G.W. BRAGA et al.; 1998).

A detecção de auto-anticorpos eritrocitários pode ser determinada por técnicas mais sensíveis que o TCD. Pode-se utilizar teste relacionado ao consumo de anticorpo que fixa complemento, teste de formação de rosetas, teste por radioimunoensaio e teste imunoenzimático. Recentemente, a citometria de fluxo também tem sido empregada com essa finalidade (LORENZI, T. et al. 2003).

Diante deste contexto, a escolha deste tema justifica-se pela necessidade de evidenciar a sociedade um maior conhecimento sobre essa patologia, através de uma revisão de literatura abrangendo os principais parâmetros que circundam a história evolutiva da anemia hemolítica auto-imune.

## **2 OBJETIVO GERAL**

Realizar uma revisão de literatura a respeito da anemia hemolítica auto-imune, destacando sua incidência, seu diagnóstico laboratorial, suas características clínicas e seu tratamento.

**Específicos:**

- Verificar o gênero e a faixa etária mais atingida;
- Verificar os sinais e sintomas mais frequentes na anemia hemolítica auto-imune;
- Analisar dentre os tipos de anemias hemolíticas auto-ímmunes quais as de maior importância clínica;
- Observar as orientações sobre a terapêutica mais freqüente utilizada com suas consecutivas atuações e eficácias, baseadas na literatura;
- Analisar os possíveis fatores que possam favorecer o desenvolvimento da anemia hemolítica auto-imune;
- Verificar as manifestações laboratoriais dentro do processo hemolítico auto-imune;

### **3 REVISÃO DE LITERATURA**

#### **3.1. Histórico**

As anemias hemolíticas causadas por auto-anticorpos constituem uma grande proporção, representando um percentual de aproximadamente 70 a 80% da incidência global, dentro do grupo das anemias hemolíticas

adquiridas, sendo que a hemólise é consequência de uma perturbação pela qual um indivíduo lisa suas próprias hemácias, lise esta, mediada por anticorpos produzidos por ele mesmo (ou seja, produz anticorpos contra suas próprias hemácias) (MARINHO, 1983).

A hemólise imune, caracterizada pela destruição precoce das hemácias devido à ação da resposta imunológica humoral, pode causar anemia caso o setor eritoblástico da medula óssea não apresente hiperplasia compensatória suficiente. Quando a hiperplasia compensatória é adequada o paciente pode exibir sinais clínicos e laboratoriais de hemólise (icterícia, esplenomegalia, aumento de reticulócitos, esferócitos, policromasia) sem anemia (ZAGO, 2004).

O primeiro caso a ser descoberto de anemia hemolítica adquirida aconteceu por volta de 1898 por Hayan (OLIVEIRA, 1985).

## **3.2. Anemias**

### **3.2.1. Conceito e classificação**

Anemia é um termo que se aplica, ao mesmo tempo, a uma síndrome clínica e a um quadro laboratorial caracterizado por diminuição do hematócrito, da concentração de hemoglobina no sangue ou da concentração de hemácias por unidade de volume, em comparação com parâmetros de sangue periférico de uma população de referência. Em indivíduos normais, o hematócrito e os níveis de hemoglobina variam de acordo com a fase do desenvolvimento individual, a estimulação hormonal, tensão de oxigênio no ambiente, a idade e o sexo. (BRAGA, 1995)

Considera-se portador de anemia o indivíduo cuja concentração de hemoglobina é inferior a:

- 13g/dl no homem adulto
- 12g/dl na mulher adulta
- 11g/dl na mulher grávida
- 11g/dl em criança entre 6 meses e 6 anos

- 12g/dl em crianças entre 6 e 14 anos de idade

Estes valores foram definidos para o nível do mar, alterando-se significativamente em grandes altitudes (ZAGO, 2004).

Se o paciente realmente tiver sintomas, estes usualmente são dispnéia, em particular aos esforços, fraqueza, letargia, palpitações e cefaléia. Em idosos pode haver sintomas de insuficiência cardíaca, angina pectoris, claudicação intermitente e confusão mental. Os distúrbios visuais devido à hemorragia de retina podem complicar a anemia muito grave, sobretudo de instalação rápida (OLIVEIRA, 1985).

Os sinais podem ser divididos em gerais e específicos. Os sinais gerais incluem palidez de mucosas, que ocorre se o nível de hemoglobina for menor que 9-10g/dl; acima, a cor da pele não é um sinal confiável. Pode haver circulação hipercinética com taquicardia, pulso amplo, cardiomegalia e sopro sistólico, especialmente no foco mitral. Sinais de insuficiência cardíaca podem estar presentes, particularmente em idosos. Hemorragias de retina são incomuns. Os sinais específicos são associados com tipos particulares de anemia, p.ex., coiloníquia (unhas em colher) na deficiência de ferro, icterícia nas anemias hemolítica e megaloblástica, úlcera de perna na anemia falciforme e em outras anemias hemolíticas e deformidades ósseas na talassemia maior e em outras anemias congênicas graves (HOFFBRAND, 2004).

A anemia é um problema comum na prática médica. Sua presença abre uma chave subsequente de diagnósticos que devem ser avaliados com exatidão para se chegar ao agente etiológico e conseqüentemente ser adotada a terapêutica adequada para cada caso (BRAGA, 1995).

### **3.2.2. Etiologia**

Segundo Zago 2004, a classificação etiológica das anemias pode ser por:

#### **1) Perdas sanguíneas**

1- Agudas

2- Crônicas (resulta em deficiência de ferro)

#### **2) Destruição excessiva de eritrócitos (sobrevida diminuída)**

1- Hemólise por defeitos extracorpúsculares

1.1. Anticorpos (mecanismos imunológicos)

1.2. Infecções

1.3. Sequestração e destruição esplênica

1.4. Drogas, agentes químicos e físicos

2- Hemólise por defeitos intracorporculares

2.1. Hereditários

2.1.1. Defeitos das enzimas do metabolismo eritrocitário

2.1.2. Anormalidades quantitativas da síntese de globinas

2.1.3. Anormalidades qualitativas da síntese de globinas (talassemias)

2.1.4. Anormalidades da membrana eritrocitária

2.2. Adquiridos

2.2.1. Hemoglobinúria paroxística noturna

2.2.2. Intoxicação pelo chumbo

### **3.2.3. Morfologia**

Baseando-se no resultado dos índices hematimétricos VCM (Volume Corpuscular Médio, normal de 82 a 95 $\mu^3$  ou fentolitros) e o CHCM (Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média, normal de 32 a 36%) (LIMA, 1985), as anemias são classificadas em:

- Anemia macrocítica normocrômica (VCM > DE 95  $\mu^3$  e CHCM normal).
- Anemia microcítica normocrômica (VCM < DE 82  $\mu^3$  e CHCM normal).
- Anemia normocítica normocrômica (VCM E CHCM normal).
- Anemia microcítica hipocrômica (VCM < de 82  $\mu^3$  e CHCM < de 32%).

Atualmente faz-se a classificação morfológica das anemias baseada nos resultados do histograma de volume dos eritrócitos, fornecidos pelos contadores eletrônicos atuais. Essa classificação é baseada no resultado da amplitude de distribuição dos eritrócitos (RDW = Red Cell Distribution Width) RDW normal: 11 a 14% (FAILACE, 1975).

O histograma e o RDW são subprodutos da medida eletrônica do volume dos eritrócitos. Como são medidos um a um, o computador do aparelho, de posse de todos os números, gera uma curva de frequência com volume em fentolitros na abcissa e número de células na ordenada. A curva chamada histograma, é muito elucidativa na avaliação da população eritróide. O RDW supera amplamente o olho humano: a anisocitose visual, de duvidosa valorização passou a ser um parâmetro de grande utilidade (FAILACE, 1975).

#### **3.2.4. Destruição dos Eritrócitos**

A destruição dos eritrócitos usualmente ocorre depois de uma sobrevivência média de 120 dias, quando as células são removidas extra vascularmente pelos macrófagos do sistema reticuloendotelial (RE), em especial na medula óssea, mas também no fígado e no baço. Os eritrócitos não têm núcleo e, seu metabolismo deteriora gradativamente à medida que as enzimas são degradadas e não repostas, tornando as células inviáveis. O catabolismo do heme dos eritrócitos libera ferro para recirculação via transferrina plasmática para os eritroblastos da medula óssea e protoporfirina, a qual é transformada em bilirrubina. Esta circula no fígado, onde é conjugada com glicuronídeos excretados no intestino via bile e convertido em estercobilinogênio e estercobilina (excretado nas fezes). O estercobilinogênio e a estercobilina são parcialmente reabsorvidos e excretados na urina como urobilinogênio e urobilina, respectivamente. As cadeias de globina são quebradas em aminoácidos que são reutilizados para síntese geral de proteínas no organismo. As haptoglobinas são proteínas presentes no plasma normal capazes de ligar hemoglobina. O complexo haptoglobina-hemoglobina é removido do plasma pelo SER (sistema reticulo endotelial). A hemólise intravascular (destruição de eritrócitos dentro dos vasos sanguíneos) desempenha pequeno ou nenhum papel na destruição normal dos eritrócitos (HOFFBRAND, 2004).

Faz-se necessário uma ressalva para enfatizar que a grande quantidade de urobilinogênio excretado diariamente leva à formação de cálculos biliares. Nas anemias hemolíticas hereditárias, esses cálculos

podem ser detectados em 30 a 60% dos pacientes embora somente 10-15% venham a apresentar sintomas. Em consequência disso, esses pacientes podem ter crises intermitentes de icterícia obstrutiva, com elevação de bilirrubina conjugada e excreção de pigmentos biliares na urina (HOFFBRAND, 2004).

A excessiva destruição de eritrócitos no sistema fagocitário quase que invariavelmente conduz à hiperplasia celular e esplenomegalia e também ocasionalmente à hepatomegalia (ZAGO, 2004).

### **3.3. Anemias Hemolíticas**

#### **3.3.1 Conceito e classificação**

A forma tradicional de classificação das anemias hemolíticas identifica dois grupos distintos, os defeitos intrínsecos dos eritrócitos e os defeitos extrínsecos aos eritrócitos (ZAGO, 2004).

#### **I. Anemia hemolítica por defeitos intrínsecos das hemácias**

##### **Anormalidades da membrana eritrócitária**

- a. Hereditária
  - Esferocitose hereditária
  - Eliptocitose hereditária
  - Piropoiquilocitose hereditária
  
- b. Adquirida
  - Hemoglobinúria paroxística noturna

##### **Anormalidades da hemoglobina**

- a. Defeito estrutural
  - Hemoglobinopatias S, HbC, HbD, HbE,
  
- b. Alteração no ritmo de síntese
  - Talassemias

c. Defeito das enzimas

- Deficiência de G6PD, deficiência de piruvatoquinase.

## **II. Anemia hemolítica por defeitos extrínsecos das hemácias**

### **Ruptura mecânica das hemácias**

- Anemia hemolítica microangiopática
- Próteses valvulares
- Marcha

### **Agentes químicos, biológicos ou microrganismos**

- Malária
- Veneno de cobra

### **Imune**

- a. Aloimunes
  - Doença hemolítica do recém-nascido
  - Transfusão de sangue incompatível
- b. Auto-imune
  - Por anticorpos a frio
  - Por anticorpos a quente
  - Por drogas

### **Sequestro no baço**

- a. Esplenomegalia de qualquer etiologia

## **3.4. Anemia Hemolítica Auto-Imune (AHAI)**

### **3.4.1 Considerações Gerais**

A anemia hemolítica auto-imune (AHAI) é caracterizada pela destruição precoce das hemácias devido à fixação de imunoglobulinas ou

complemento na superfície da membrana das hemácias. A AHAI é a citopenia imunológica mais freqüente, após a púrpura trombocitopênica imunológica, e acomete cerca de 10 a 20 em cada 100.000 indivíduos que, em geral, são mulheres com idade superior a 40 anos. Os sintomas iniciais são decorrentes da anemia causada pela hemólise, dos efeitos secundários do quadro hemolítico ou da doença primária que está causando a AHAI tais como as doenças linfoproliferativas. Por outro lado, um número crescente de pacientes está assintomático ao diagnóstico porque a doença é identificada em exames laboratoriais rotineiros, especialmente em testes pré-transfusionais realizados antes de um procedimento cirúrgico. Além disso, o uso de testes imuno-hematológicos mais sensíveis acarreta a identificação de pacientes com reações sorológicas positivas, mas que ainda não apresentam repercussão clínica expressiva de AHAI e que podem ser acompanhados sem necessidade de tratamento clínico específico (MARINHO, 1984).

A AHAI é a mais importante anemia hemolítica adquirida, tanto pela sua freqüência quanto pelo seu potencial de gravidade. A hemólise imune pode ser induzida pela ligação de anticorpos e/ou componentes do complemento à membrana da hemácia. Geralmente, ela é ocasionada por auto-anticorpos que reagem com determinados antígenos de membrana, que fazem parte do sistema conhecida de grupos sanguíneos, como o sistema Rh. Eventualmente, os alo-anticorpos, adquiridos por transfusões prévias e gravidez, podem desencadear reação hemolítica transfusional. O prefixo “alo” significa “de outro indivíduo da mesma espécie” (PIZZUTO, 1981).

O mecanismo de hemólise na AHAI depende basicamente de um fenômeno denominado “opsonização”. Ao revestir por completo a membrana eritrocítica, os anticorpos IgG se ligam a receptores específicos dos macrófagos esplênicos, permitindo a fagocitose das hemácias (hemólise extravascular). Ou seja, é como se as moléculas de IgG “temperassem” as hemácias para serem “deglutidas” pelos macrófagos. Daí o termo “opsonização” (do grego opson = tempero). Apenas os anticorpos da classe IgG possuem receptores nos macrófagos (RIBEIRO, 1996). Os componentes C3b do sistema de complemento também são

capazes de “opsonizar” hemácias. Os macrófagos esplênicos e hepáticos (células de Kupffer) possuem receptores para C3b (CR1 e CR2) em sua membrana, e, portanto, podem fagocitar as células revestidas por complemento (ARANDA, 1986).

A AHAI é composta de duas síndromes bastante distintas: AHAI por “anticorpos quentes” (IgG) e AHAI por “anticorpos frios” (IgM) (RAPAPORT, 1990).

### **3.4.2 Classificação**

#### **A - Anemia hemolítica auto-imune por anticorpos quentes**

a. Primária ou idiopática

b. Secundária:

- Linfomas
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Leucemia Linfóide Crônica
- Carcinomas
- Drogas
- Hepatite crônica ativa
- Síndrome de Evans
- Teratoma do ovário
- Colite ulcerativa

#### **B – Anemia hemolítica auto-imune por anticorpos frios**

a. Primária ou idiopática

b. Secundária:

- Linfomas
- Pneumonia por *Mycoplasma pneumoniae*

- Mononucleose Infecciosa
- Linfoma
- Síndrome da hemaglutinina a frio
- Hemoglobinúria paroxística a frio

### **C – Anemia hemolítica auto-imune mista**

a. Primária ou idiopática

b. Secundária:

- Linfomas
- Lúpus eritematoso sistêmico

### **D – Hemoglobinúria paroxística a frio**

a. Primária ou idiopática

b. Secundária:

- Sífilis
- Infecções virais

### **Anemia hemolítica imune induzida por drogas**

#### **A - Adsorção da droga**

- a. Penicilina
- b. Cefalosporina

#### **B – Formação de imunocomplexos**

- a. Quinidina
- b. Cefalosporina

#### **C – Adsorção não imunológica de proteínas**

- a. Cefalotina

#### **D – Indução de auto-imunidade**

- a. Metildopa

b. Procainamida

### **Anemia hemolítica aloimune**

A – Doença hemolítica perinatal

B – Reação transfusional hemolítica (ZAGO, 2004).

A Classificação de maior utilidade clínica para separar os grupos de pacientes com AHAI é baseada nos resultados dos testes laboratoriais imuno-hematológicos. Pacientes com AHAI mediada por IgM possuem auto-anticorpos que reagem, à temperatura ambiente, com hemácias de qualquer grupo sanguíneo (SZTEJNHAUS, 1984).

O serviço de hemoterapia pode suspeitar de AHAI mediada por IgM quando, devido à fixação dos auto-anticorpos, a tipagem ABO das hemácias do paciente apresenta resultados duvidosos, e o soro do paciente reage com hemácias A, B, AB e O. Nesses casos, a tipagem sanguínea e as provas pré-transfusionais devem ser realizadas a 37°C, e as hemácias do paciente devem ser lavadas com salina aquecida antes dos testes (ROITT, 1993).

A maioria dos auto-anticorpos eritrocitários da classe IgM reagem melhor em temperaturas mais baixas que a temperatura corpórea e como aglutinam as hemácias são denominados de auto-anticorpos a frio ou crioaglutininas (JANINE, 1984).

A grande maioria de casos de AHAI são causados por anticorpos da classe IgG, que reagem melhor à temperatura corpórea, e são designados de auto-anticorpos a quente. Em geral estes anticorpos não causam problema para a tipagem ABO, porém mostram reatividade contra todas as células do painel de hemácias-teste durante a fase de antiglobulina humana (MARTINS, 1982).

Hemácias Rh - negativas podem ser classificadas como Rh - positivas devido à presença desse tipo de auto-anticorpo (FUNDENBERG, 1980).

Quando não se encontra a doença de base, a anemia hemolítica auto-imune é considerada idiopática (OLIVEIRA, 1985).

### **3.4.3 Frequência de casos**

Trata-se de condição rara e não existem estudos sobre AHAI

disponíveis com dados de prevalência ou incidência nacionais ou internacionais. Porém sabe-se que segundo Wyngaarde et al (1984), as AHAI a quente são as predominantes junto as anemias hemolíticas adquiridas, representando um percentual de aproximadamente 70 a 80% da incidência global, sendo raramente encontradas em crianças e predominando, mesmo que discretamente, para o sexo feminino (55 a 60% dos casos) principalmente no período da pós-menopausa. Uma segunda prevalência é a associação de casos de Leucemia Linfóide Crônica em homens de 40 a 60 anos de idade. A AHAI não faz distinção de raças, a não ser em discretas incidências em homens brancos do Norte da Europa.

O indivíduo produz anticorpos dirigidos contra componentes da membrana celular eritrocitária. O mecanismo de destruição das hemácias é em grande parte conhecido. Hemácias revestidas por anticorpos são fagocitadas por células do sistema retículo – endotelial e muitas delas sofrem mudanças morfológicas importantes (poiquilocitose, esferocitose), sendo então apreendidas na microcirculação, principalmente no baço, a interação de hemácias com hemácias, com diminuição do potencial zeta (que normalmente mantém a repulsão das hemácias), o que pode ser devido ao revestimento das células por imunoglobulinas e ou complemento, e quando tais hemácias são separadas por trauma circulatório, há lesões importantes nas membranas, o que contribui para a diminuição da sobrevivência destas células. Vários anticorpos são capazes de fixar complemento, que também pode participar do processo hemolítico (SOUZA, 1996).

Geralmente os anticorpos que atuam em temperaturas mais baixas (anticorpos frios) são do tipo IgM, ao passo que os anticorpos que agem em temperatura fisiológica (anticorpos quentes) são do tipo IgG. Um tipo especial é o anticorpo tipo Donath-Landsteiner, que é do tipo IgG e que necessita um resfriamento para a ligação com o antígeno hemático, e posterior aquecimento até uma temperatura próxima da fisiológica para a hemólise, que é mediada pelo complemento (CARVALHO, 1978).

A hemólise imune pode ser induzida pela ligação de anticorpos e/ou componentes do complemento à membrana da hemácia. Geralmente, ela

é ocasionada por auto-anticorpos que reagem com determinados antígenos de membrana, que fazem parte do sistema conhecido de grupos sanguíneos, como o sistema Rh. Eventualmente, os alo-anticorpos, adquiridos por transfusões prévias e gravidez, podem desencadear reação hemolítica (RIBEIRO, 1996).

#### **3.4.4 AHAI Causadas por Anticorpos a Frio (IgM)**

Os anticorpos da classe IgM reagem melhor a frio, porque em temperaturas mais baixas os sítios antigênicos das hemácias sofrem mudanças de conformação estrutural que os torna reativos com anticorpos IgM. A maior ação dos auto-anticorpos com o frio faz com que as áreas mais extremas e frias do organismo sejam mais acometidas. Os sintomas são causados pela aglutinação das hemácias nas extremidades, que leva à redução do fluxo sanguíneo e à diminuição da oferta de oxigênio aos tecidos nas extremidades, ocasionando a aparência cianótica característica nos dedos, nariz e orelha dos pacientes com AHAI a frio (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2004).

Pacientes com AHAI causada por anticorpos a frio devem ser investigados quanto à presença de infecção recente (*Mycoplasma pneumoniae*, mononucleose infecciosa, HIV, ou hepatite), doenças linfoproliferativas, e paraproteinemia monoclonal. Os testes laboratoriais revelem anemia com auto-aglutinação espontânea, pequeno número de esferócitos, policromasia e reticulocitose (VERASTO, 1996).

Com raras exceções as aglutininas eritrocitárias são de natureza IgM. Em geral são anticorpos frios, pois são mais ativos em temperatura abaixo de 37°C, especificamente de 4 a 18°C (HOFFBRAND, 2004).

As aglutininas IgM são anticorpos salinos, completos, moléculas grandes, termolábeis tendo sua atividade reduzida quando submetida a 56°C por três horas, ou a 70°C por dez minutos. Caracteristicamente possuem múltiplos sítios de combinação antigênica (OLIVEIRA, 1985).

Eles podem combinar-se com lugares antigênicos dos glóbulos vermelhos provocando aglutinação em solução salina e na circulação (RAPAPORT, 1990).

Quando existe complemento em quantidade suficiente, os anticorpos IgM provocam lise de glóbulos vermelhos em solução salina e hemólise intravascular *in vivo*. Tais anticorpos se chamam hemolisinas e os que provocam aglutinação se denominam aglutininas. Os glóbulos vermelhos aglutinados por anticorpos IgM na circulação são eliminados principalmente pelo fígado e em menor quantidade pelo baço (LEAVELL, 1979).

A maioria das pessoas têm baixos títulos de crioaglutininas IgM. Esses anticorpos não causam hemólise porque não se ligam aos antígenos da membrana das hemácias na temperatura em que fica o sangue nas áreas expostas do corpo. Os títulos de crioaglutininas IgM podem subir em certas infecções, particularmente na infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, em que o alto título frequentemente é utilizado como um teste diagnóstico presuntivo (RAPAPORT, 1990).

#### **3.4.5 AHAI Causadas por Anticorpos a Quente (IgG)**

A AHAI quente é causada por auto-anticorpos eritrocitários da classe IgG que em cerca de 98% dos casos são da subclasse IgG1, de natureza policlonal, reagem contra antígenos do sistema Rh, e algumas vezes simulam o comportamento de aloanticorpos. Embora frações do sistema complemento sejam frequentemente detectadas na superfície das hemácias, a hemólise mediada por complemento é incomum. Habitualmente, a destruição eritrocitária é mediada por células do sistema macrófagos-monócitos (SMM), particularmente pelos monócitos e macrófagos esplênicos que possuem receptores para o receptor Fc (FcγRII) das imunoglobulinas. A maioria das hemácias sensibilizadas sofre fagocitose parcial e voltam à circulação após perder a forma discóide e tornar-se esferócitos (pois no processo de fagocitose parcial perdem mais superfícies do que volume). A destruição extravascular das hemácias favorece o desenvolvimento de palidez, icterícia, esplenomegalia e hepatomegalia. Cerca de 80% dos pacientes com AHAI primária apresentam esplenomegalia, enquanto a detecção de hepatomegalia isolada ou linfadenomegalia sugere a possibilidade de doença

linfoproliferativa (ZAGO, 2004).

As aglutininas IgG estão presentes na maioria dos pacientes com doença hemolítica auto-imune (90% dos casos) (RAPAPORT, 1990). Estes anticorpos interagem melhor com os eritrócitos à temperatura de 37°C e na sua maioria apresentam especificidade contra o sistema Rh (FUNDENBERG, 1980).

Sua presença pode depender de uma causa conhecida como as doenças linfoproliferativas, colagenoses, infecções virais, etc., ou não depender de causas reconhecíveis. (OLIVEIRA, 1985).

Os anticorpos IgG são denominados incompletos ou sensibilizantes. Alguns têm dois lugares de combinação, igual aos anticorpos IgM. Por ser muito menores e pela distância normal entre os glóbulos vermelhos, com carga negativa, recobrem a superfície do eritrócito, não provocam aglutinação em solução salina nem na circulação geral, porém, aglutinam quando suspensos em meios ricos em proteínas, como a albumina (BRAGA, 1995; SZTEJNHAUS, 1984).

Sua presença na superfície das hemácias é evidenciada através de método imunológico, usando um soro antiglobulina de Coombs específico anti-IgG (OLIVEIRA, 1985).

Os anticorpos IgG são inativos *in vivo*. Neste caso, os eritrócitos revestidos por estes anticorpos, desaparecem da circulação basicamente captados pelo baço. A ação dos macrófagos determina a perda da membrana e formação de esferócitos, que ganham novamente a circulação. Em passagens sucessivas estes eritrócitos terminam captados pela microcirculação esplênica e são definitivamente fragmentadas pelos macrófagos. O baço desempenha um importante papel no mecanismo da hemólise (MARINHO, 1984; OLIVEIRA, 1985).

O estado funcional do sistema fagocitário mononuclear influencia a severidade da hemólise. Um processo que ativa os macrófagos, como uma infecção, geralmente intensifica a hemólise. Além disso, à medida que números crescentes de hemácias são destruídas no baço, este aumenta de volume e a movimentação das hemácias através da polpa vermelha fica ainda mais lento, com conseqüente retenção aumentada de hemácias e fagocitose pelos macrófagos da polpa vermelha (RAPAPORT,

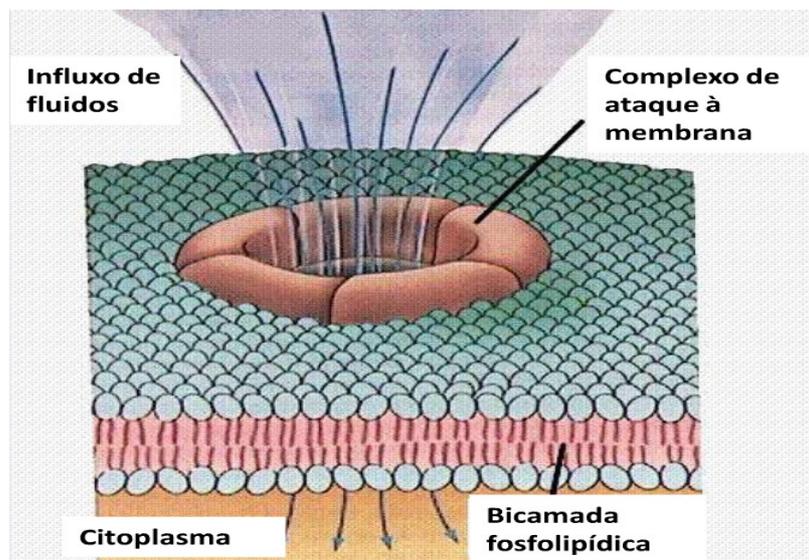
1990).

### **3.4.6 Sistema Complemento**

O sistema complemento é capaz de lisar os glóbulos vermelhos. Ele é constituído de pelo menos onze proteínas e um grande número de fatores estabilizadores, inibidores e ativadores. É um sistema capaz de potencializar os efeitos relacionados com a reação antígeno – anticorpo. Sua ativação é obtida através das imunoglobulinas e das três classes de IgG. Sua reação é desencadeada, na maioria dos casos, através das frações C1 – C4 – C2. O Sistema Complemento é proteolítico em suas ações intermediárias e final graças à ativação da fração C9, que produz um Complexo de ataque a membrana eritrocitária: ao unir-se ao complexo antígeno – anticorpo, o complemento forma um canal ou poros transmembrânico(s) de forma anelar, causando uma lise osmótica, levando ao extravasamento da hemoglobina celular, induzindo apoptose e, conseqüente, a morte da célula (OLIVEIRA, 1985).

Já segundo Roitt (1993), o sistema do complemento é um mecanismo efetor da imunidade humoral, tanto inata como adquirida, que tem papel importante na defesa do organismo. O sistema é constituído por um conjunto de cerca de 20 proteínas solúveis no plasma, representadas por moléculas capazes de gerar poros na bicamada lipídica da célula-alvo e outras moléculas regulatórias que incluem reguladores solúveis e 10 proteínas de membrana, que impedem a lesão de células próprias pelo complemento homólogo. Estas proteínas plasmáticas do complemento estão sob a forma de precursores inativos que são ativados por proteólise limitada gerando proteases que clivam as cadeias polipeptídicas dos componentes seguintes em dois fragmentos, sendo o menor designado (a) e o maior (b) (ex: C3 → C3a + C3b). A ativação do complemento se dá por três vias: a clássica, a alternativa e a da lectina ligante de manose (MBL). Em termos de evolução, a via clássica é a mais recente, pois sua ativação é dependente da interação de IgM e IgG com o antígeno. As vias alternativa e da MBL podem ser ativadas diretamente pela superfície de patógenos, participando, assim, da imunidade inata. As três vias de

ativação convergem para a geração da enzima chave, denominada convertase de C3 ou C3-convertase, principal ponto de amplificação da cascata do complemento. As C3 convertases apesar de estruturalmente distintas, apresentam uma atividade proteolítica comum, que é clivar C3 em C3a e C3b. O fragmento C3b gerado vai se combinar com a C3-convertase dando origem à C5-convertase. A clivagem de C5 pela C5-convertase inicia a via citolítica comum que culmina com a polimerização de C9 na membrana da célula-alvo, formando o complexo de ataque à membrana (MAC). A unidade funcional do MAC é um poro inserido na bicamada lipídica que interfere na propriedade de permeabilidade seletiva da membrana, permitindo a entrada de água, íons e pequenas moléculas para o citosol da célula-alvo, distendendo a membrana além de sua capacidade elástica e levando à sua ruptura (lise).



**Figura 1- Complexo de ataque à membrana (MAC)**

**FONTE:** <http://www.rbi.fmrp.usp.br/imunobiol/aulas/t5.htm>

Além desta destruição celular através do processo da membranólise pelo C9, os eritrócitos revestidos por C3 podem apresentar fenômenos de aderência imune e também desencadear um processo de desintegração macrófaga. A aderência de C3 nestes casos se processa após o envolvimento da célula pela imunoglobulina (OLIVEIRA, 1985).

A fixação do complemento aos eritrócitos depende não somente do anticorpo, mas também das propriedades antigênicas da superfície

celular. Os anticorpos IgM sempre fixam o complemento enquanto os de natureza IgG têm um comportamento variável (BELLANTI, 1980).

### **3.4.7 Anemia Hemolítica Induzida por Drogas**

Drogas podem induzir a formação de anticorpos dirigidos contra a própria droga ou contra antígenos intrínsecos às hemácias. A maioria das drogas possui peso molecular abaixo de 5.000 dáltons que é considerado o peso limite para a droga apresentar imunogenicidade. Diversas drogas podem causar Teste de Coombs Direto (TCD) positivo, com ou sem hemólise imune clínica, apresentando assim quatro mecanismos (HOFFBRAND, 2004):

#### **Adsorção da droga (Hapteno)**

Cerca de 3% dos pacientes que recebem altas doses de penicilina endovenosa desenvolvem TCD positivo, porém menos de 5% desses pacientes apresentam anemia hemolítica. A droga, que funciona como hapteno, liga-se fortemente às proteínas da membrana eritrocitária, e o paciente forma anticorpos dirigidos contra a penicilina ligada às hemácias, porém sem ativação do complemento. Quando ocorre, a hemólise é extravascular (PIZZUTO, 1981; (VERRASTO, 1996).

#### **Adsorção de Imunocomplexos**

Nesses casos, os anticorpos reagem com a droga (quinidina, fenacetina, cefalosporinas de terceira geração) para formar imune complexos que são adsorvidos por receptores específicos das hemácias. Os imune complexos podem ativar o sistema do complemento e desencadear hemólise intravascular. As hemácias recobertas apenas com frações do sistema do complemento, são destruídas por fagócitos no espaço extravascular (WILLIAM, 1976).

#### **Indução de Auto-imunidade**

O uso de  $\alpha$ -metildopa ou procainamida induz a formação de auto-anticorpos que reagem com antígenos eritrocitários, em geral, relacionados ao grupo sanguíneo Rh. Tem sido postulado que a droga

interfere com a função de linfócitos T supressores permitindo que os linfócitos B formem auto-anticorpos eritrocitários. O desenvolvimento de TCD positivo é dose dependente, estimando-se que cerca de 35% dos pacientes tomando 3 gramas de  $\alpha$ -metildopa ao dia apresentam TCD+ , comparados a 11% de positividade do TCD em indivíduos que usam 1 grama ao dia. Entretanto, somente 0,5% a 1% dos pacientes que utilizam a droga rotineiramente desenvolvem anemia hemolítica. Com a retirada da droga a anemia hemolítica desaparece, porém alguns pacientes permanecem com TCD positivo durante alguns dias após a interrupção do medicamento ( PIZZUTO, 1981).

### **Adsorção Não-imunológica de Proteínas**

A cefalotina pode ligar-se à superfície das hemácias, em pH neutro ou alcalino, através de um mecanismo independente do grupo  $\beta$ -lactamato que então permanece livre para atrair várias proteínas plasmáticas (Albumina, IgA, IgG, IgM, e frações do complemento) que são adsorvidas à superfícies das hemácias. Aproximadamente 4% dos pacientes que recebem cefalosporinas de primeira ou segunda geração desenvolvem TCD positivo, embora os casos que evoluem para hemólise sejam raros (WILLIAM, 1976).

### **3.4.8 Manifestações Clínicas**

A AHAI por anticorpos quentes apresentam como manifestações clínicas a forma idiopática da doença que é mais comum em mulheres e predomina na faixa etária entre 50-60 anos. Em mulheres jovens, a doença pode se acentuar na gestação, por efeito estrogênico. As manifestações clínicas variam desde as formas assintomáticas e sem anemia (hemólise compensada) até episódios hemolíticos agudos gravíssimos (fulminantes), com anemia profunda, insuficiência cardíaca congestiva e colapso vascular. Uma grande parte dos pacientes encontra-se em uma situação intermediária, com anemia leve a moderada e oligossintomática. (OLIVEIRA, 1985)

Porém, segundo Hoffbrand (2004), a doença pode ocorrer em qualquer

idade ou sexo. Apresenta-se como anemia hemolítica de gravidade variável. O baço quase sempre está aumentado. A doença tende a regredir e a recidivar. Pode ocorrer isoladamente ou em associação com outras doenças e surgir em alguns pacientes como resultado de tratamento com metildopa. Quando associada com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), uma doença semelhante que acomete as plaquetas, é conhecida como síndrome de Evans. Quando secundária ao lúpus eritematoso sistêmico, as células tipicamente são revestidas por imunoglobulina e complemento.

Já por anticorpos frios apresentam um quadro clínico mais brando e indolente, quando comparado com AHAI por IgG. Os casos relacionados à infecção são auto-limitados, mas a doença das crioaglutininas (forma idiopática) e a forma secundária a neoplasia linfoproliferativa não melhoram espontaneamente, além de não apresentarem uma boa resposta à terapêutica (WYNGAARDEN et al, 1984).

O paciente pode ter anemia hemolítica crônica agravada pelo frio e quase sempre associada com hemólise intravascular. Icterícia leve e esplenomegalia podem estar presentes. O paciente pode ter acrocianose (pele arroxeada) na ponta do nariz, nas orelhas, nos dedos e nos artelhos causada por aglutinação de eritrócitos nos pequenos vasos (HOFFBRAND, 2004).

### **3.4.9 Exame Físico**

Nos exames físicos, pode-se notar uma leve icterícia (sugerindo hemólise). Esplenomegalia discreta pode ser detectada nos casos mais graves, pela hiperplasia do tecido retículoendotelial. Uma esplenomegalia moderada ou de grande monta aponta o diagnóstico para um distúrbio linfoproliferativo de base (LLC, linfoma). Na criança os episódios geralmente seguem quadros virais respiratórios, com início da doença sendo repentino e severo. A letalidade oscila entre 10-30%. Existe, nestes casos, uma discreta predominância do sexo masculino (VERRASTO, 1996).

O fígado apresenta-se em geral moderadamente aumentado, sem

outros sinais particulares. A urina é escura, mas não mancha a roupa, exceto nos casos com hemólise brutal e hemoglobinemia, que podem, por isto, simular clinicamente icterícia colúricas. As fezes são escuras devido ao aumento do urobilinogêneo fecal. Nos casos de anemia hemolítica auto-imune secundária, encontram-se além da palidez, icterícia e esplenomegalia os sinais e sintomas decorrentes da doença de base. O paciente frequentemente busca atendimento médico por causa da fraqueza súbita e mal estar. Pode haver febre, taquicardia e leve icterícia. (RAPAPORT, 1990)

Em geral na AHAI o quadro clínico apresenta anemia, hemoglobinúria, cianose, e dor nas extremidades (com acrocianose diferente do fenômeno de Ryanaud) atingindo a ponta do nariz e orelhas, além das extremidades das mãos e dos pés. A hemólise e os sintomas gerais pioram no inverno (VERRASTO, 1996).

#### **3.4.10 Manifestações Laboratoriais**

Os achados laboratoriais incluem anemia de variada intensidade, reticulocitose (10-30%) e um VCM que pode ser normal (normocítica) ou aumentado (macrocítica). Este último caso é justificado pela reticulocitose acentuada (média de 28%) e pela presença das “*shift cells*” na periferia em maior quantidade. O hemograma pode mostrar só anemia, ou então bicitopenia ou ainda pancitopenia. O esfregaço do sangue periférico pode ser idêntico ao da esferocitose hereditária, com a presença dos microesferócitos. A formação dos microesferócitos pode ser explicada pela fagocitose parcial no baço, retirando “pedaços” de membrana eritrocitária (RAPAPORT, 1990).

O diagnóstico é confirmado pelo Teste de Coombs Direto (TCD), os anticorpos ditos incompletos “imunes”, quando em contato com hemácias que contenham o antígeno correspondente, fixam-se na membrana das mesmas, bloqueando o antígeno; não têm, entretanto, a capacidade de aglutinar estas hemácias. O soro de Coombs (soro antiglobulina humana) é capaz de promover a aglutinação dessas hemácias, ditas sensibilizadas. Através do Teste de Coombs Direto pode-se evidenciar os anticorpos

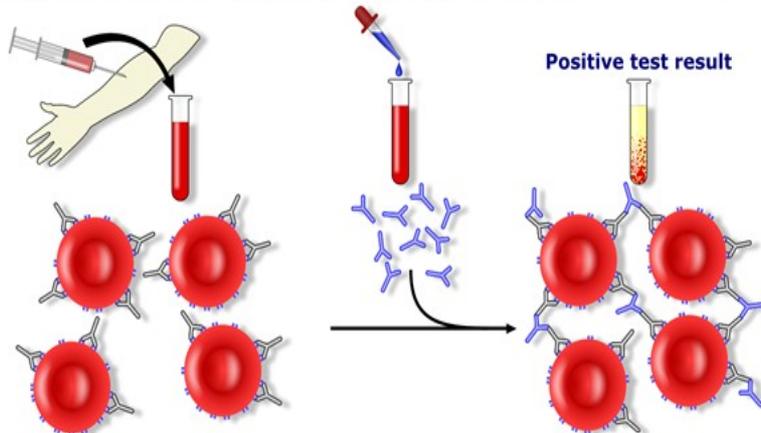
contra antígenos dos eritrócitos, isto é, se “in vivo” há anticorpos incompletos “aderidos” à membrana eritrocitária (VERRASTO, 1996).

A técnica consiste em: preparar uma suspensão salina (5%) das hemácias a serem testadas; colocar 2 gotas desta suspensão em 1 tubo de 12 x 75 mm, adicionar solução fisiológica e centrifugar a 3.000 r.p.m. por um minuto; desprezar (com cuidado) o sobrenadante deixando o “botão” de hemácias no fundo do tubo; repetir a operação mais duas vezes. Na última operação, com auxílio de papel de filtro, procurar desprezar toda a solução salina. Quando se tratar de sangue umbilical, lavar as hemácias no mínimo oito vezes; adicionar duas gotas de soro de Coombs; centrifugar à baixa rotação (1.000 r.p.m) por 15 segundos; leitura: agitar levemente o tubo e observar se há aglutinação dos eritrócitos. Já a interpretação para o TCD é:

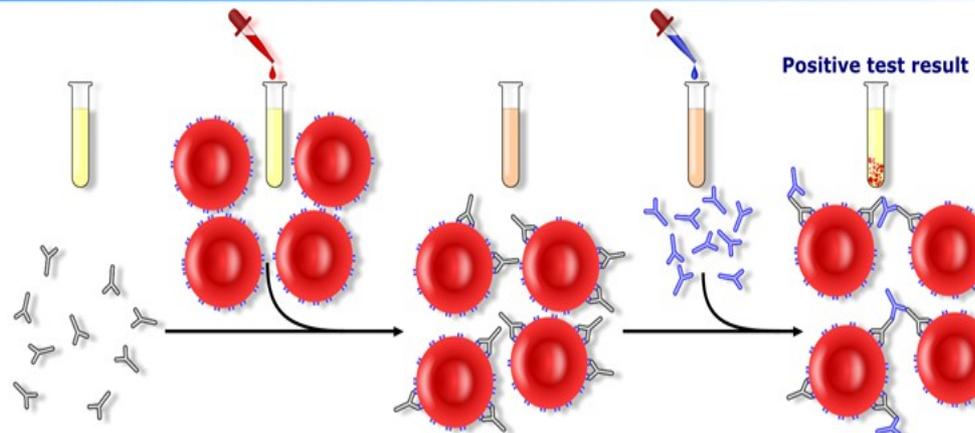
➤ Não há aglutinação..... Teste de Coombs Direto (-)

Presença de aglutinação (de a + a ++++): Teste de Coombs Direto (+)

### Direct Coombs test / Direct antiglobulin test



### Indirect Coombs test / Indirect antiglobulin test



**Figura 2- Teste de Coombs Direto (TCD)**

FONTE: [http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/1c/Coombs\\_test\\_schematic.png](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/1c/Coombs_test_schematic.png)

Quando um soro que contenha anticorpos incompletos for incubado, em um ótimo de temperatura, com hemácias que contenham o antígeno correspondente, os anticorpos fixam-se à superfície destas hemácias e bloqueiam o antígeno. As hemácias assim bloqueadas (sensibilizadas) serão reveladas pelo soro de Coombs (soro anti-globulina humana). Através do teste de Coombs Indireto, pesquisa-se a presença de anticorpos incompletos ou imunes presentes no soro (OLIVEIRA, 1985).

A técnica consiste em: preparar uma suspensão salina a 5% com

hemácias conhecidas quanto ao antígeno e cujo anticorpo correspondente se deseja detectar (o mais comum é a detecção de anticorpos anti- Rh positivo, anti-D). As hemácias devem ser compatíveis com o soro quanto ao sistema ABO (comumente empregam-se hemácias do grupo O, Rh positivo); colocar duas gotas da suspensão em um tubo de 12 x 75 mm e lavar três vezes com solução salina; adicionar duas gotas do soro a ser testado; misturar e incubar em banho a 37°C, durante 30 a 45 minutos; a seguir, lavar as hemácias três vezes com solução salina e adicionar o soro anti-globulina humana (duas gotas); agitar e centrifugar a 1.000 r.p.m. por 15 segundos; proceder a leitura; presença de aglutinação: Teste de Coombs Indireto Positivo; ausência de aglutinação; Teste de Coombs Indireto Negativo (OLIVEIRA, 1985).

O teste de Coombs direto é positivo em 98% dos casos de AHAI por IgG. Vale ressaltar que o Coombs direto será positivo na presença de qualquer IgG ligado às hemácias. O teste de Coombs indireto não é importante no diagnóstico de AHAI, servindo para avaliar a presença de anticorpos anti-hemácia no soro do paciente (não ligados a sua hemácia) (HOFFBRAND, 1988).

Segundo William (1976), o teste de Coombs direto pode ser repetido de uma forma mais específica. O “soro de Coombs” completo pode reagir contra qualquer classe de anticorpo e pode reagir também com o C3b (complemento). Então, pode-se repetir o teste utilizando-se anticorpos anti-IgG (Coombs anti-IgG) ou anticorpos anti-C3b humano (Coombs anti-C3). Na anemia imuno-hemolítica por “anticorpos quentes”, ambos os testes específicos serão positivos. Porém em anticorpos frios o Coombs específico só é positivo quando é usado o anticorpo anti-C3 humano (ao invés do anti-IgG humano), pois as hemácias só apresentam C3 em sua superfície. No organismo, as hemácias opsonizadas, ao passarem pelo fígado, perdem o IgM, enquanto o fragmento C3b é convertido na partícula inerte C3dg. Na verdade, este último é o antígeno reconhecido pelo teste de Coombs anti-C3 humano.

Ainda Segundo William (1976), o teste de crioaglutinina é obtido observando-se a diluição (título) máxima do soro do paciente capaz de aglutinar, na temperatura de 0°C, hemácias ABO compatíveis e fator I

positivo. Na infecção por micoplasma, os títulos superam 1:32, enquanto que na forma idiopática monoclonal, os títulos excedem 1:1.000. O sangue periférico é pobre em microesferócitos, mas pode apresentar aglutinação espontânea, mesmo, à temperatura ambiente. É importante saber que um esfregaço mal preparado ou feito com sangue colhido com EDTA (tubo de hemograma) pode mostrar aglutinação de hemácias artefactual.

#### 3.4.10.1 Hemograma

O hemograma é uma das análises de sangue mais úteis e mais solicitadas. Algumas pessoas acham que todo exame de sangue é um hemograma, como se ambos fossem sinônimos. No nosso sangue circulam várias substâncias que podem ser dosadas ou pesquisadas, como proteínas, anticorpos, células, eletrólitos (potássio, sódio, cálcio, magnésio etc...), colesterol, hormônios e até bactérias ou vírus em casos de infecção. (FAILACE, 1975)

O hemograma é solicitado quando o objetivo é ter informações sobre as células do sangue. Portanto, nem toda análise de sangue contém um hemograma, no nosso sangue circulam três tipos básicos de células, todas produzidas na medula óssea:



**Figura 3- Coleta Sanguínea (Punção venosa)**

FONTE: <http://www.mdsaude.com/2009/11/hemograma.html>

- Hemácias (glóbulos vermelhos)

- Leucócitos (glóbulos brancos)
- Plaquetas

Os atuais valores de referência do hemograma foram estabelecidos na década de 1960 após observação de vários indivíduos sem doenças. O que é considerado normal é na verdade os valores que ocorrem em 95% da população sadia. 5% das pessoas sem problemas médicos podem ter valores do hemograma fora da faixa de referência (2,5% um pouco abaixo e outros 2,5% um pouco acima). Portanto, pequenas variações para mais ou para menos, não necessariamente indicam alguma doença. Obviamente, quanto mais afastado um resultado se encontra do valor de referência, maior a chance disto verdadeiramente representar alguma patologia. Cada laboratório tem o seu valor de referência próprio, que em geral, são todos muito semelhantes. (JANINE, 1984)

O hemograma é o exame que analisa as variações quantitativas e morfológicas dos elementos figurados do sangue. Depois de coletado do paciente, um equipamento computadorizado conta cada um dos três principais tipos de células sanguíneas: hemácias (glóbulos vermelhos), leucócitos (glóbulos brancos) e plaquetas (células de coagulação). (LIMA, 1985)

Os glóbulos vermelhos contêm hemoglobina, responsável pelo transporte de oxigênio pelo organismo. A presença de hemoglobina abaixo dos valores de referência - por exemplo, níveis menores que 12 gramas por cento - indica a presença de anemia. É importante ressaltar que a anemia por si só não é uma doença (SOUZA, 1996).

As anemias resultam de dois tipos de problemas básicos: baixa produção dos glóbulos vermelhos pela medula óssea (carência de vitaminas, anemia aplástica e leucemia) ou destruição excessiva no organismo (hemólise - anemia falciforme, talassemia e doenças auto-imunológicas). A causa mais frequente de anemia é a carência de ferro, especialmente entre mulheres na idade fértil, devido à perda menstrual, acrescentando que 70% das mulheres terão carência de ferro em algum momento da vida. Quando a hemoglobina está elevada (poliglobulia), o que é pouco comum, ocorre aumento da viscosidade sanguínea, elevando

o risco de obstrução dos vasos sanguíneos e da ocorrência de Acidentes Vasculares Cerebrais (AVCs) e infartos (FAILACE, 1975).

### A. Eritrograma

O eritrograma é a primeira parte do hemograma. É o estudo da série vermelha, ou seja, das hemácias, também chamadas de eritrócitos. Vejam esse exemplo fictício abaixo. Lembrando que os valores de referência podem variar entre laboratório (JANINE, 1984).

**Tabela 1- Eritrograma**

#### Hemograma MD.Saúde

Eritrograma	Valores obtidos	Valores de referência
Hemácias em milhões	6,12	4,5 a 6,0 milhões/mm <sup>3</sup>
Hemoglobina	15,1	13 a 16 g/dL
Hematócrito	44,8	38 a 50%
Vol. Glob. Médio (VGM)	88,4	80 a 100 fl
Hem. Glob. média (HGM)	28,9	26 a 34 pg
C.H Glob. Média (CHGM)	34,4	31 a 36 g/dL
RDW	13,6	11,5 a 15%

**FONTE:** <http://www.mdsaude.com/2009/11/hemograma.html>

Anemia, ou seja, baixo número de glóbulos vermelhos no sangue. Quando estão elevados indicam policitemia, que é o excesso de hemácias circulantes (LIMA, 1985).

O hematócrito é o percentual do sangue que é ocupado pelas hemácias. Um hematócrito de 45% significa que 45% do sangue é composto por hemácias. Os outros 55% são basicamente água e todas as outras substâncias diluídas. Pode-se notar, portanto, que praticamente nos três primeiros dados, contagem de hemácias, hemoglobina e hematócrito, são analisados em conjunto. Quando estão reduzidos, indicam metade do sangue é na verdade composto por células vermelhas

Se por um lado, a falta de hemácias prejudica o transporte de oxigênio, por outro, células vermelhas em excesso deixam o sangue muito espesso, atrapalhando seu fluxo e favorecendo a formação de coágulos. (SOUZA, 1996)

A hemoglobina é uma molécula que fica dentro da hemácia. É a

responsável pelo transporte de oxigênio. Na prática, a dosagem de hemoglobina acaba sendo a mais precisa na avaliação de uma anemia. (FAILACE, 1975)

O volume globular médio (VGM) ou volume corpuscular médio (VCM) mede o tamanho das hemácias. VCM elevado indica hemácias macrocíticas, ou seja, grandes. VCM reduzidos indicam hemácias microcíticas, ou de tamanhos diminuídos. Esse dado ajuda a diferenciar os vários tipos de anemia. Por exemplo, anemias por carência de ácido fólico cursam com hemácias grandes, enquanto que, anemias por falta de ferro se apresentam com hemácias pequenas. Existem também as anemias com hemácias de tamanho normal. (LIMA, 1985)

O CHCM (concentração de hemoglobina corpuscular média) ou CHGM (concentração de hemoglobina globular média) avalia a concentração de hemoglobina dentro da hemácia. (LORENZI, 1992)

O HCM (hemoglobina corpuscular média) ou HGM (hemoglobina globular média) é o peso da hemoglobina dentro das hemácias.

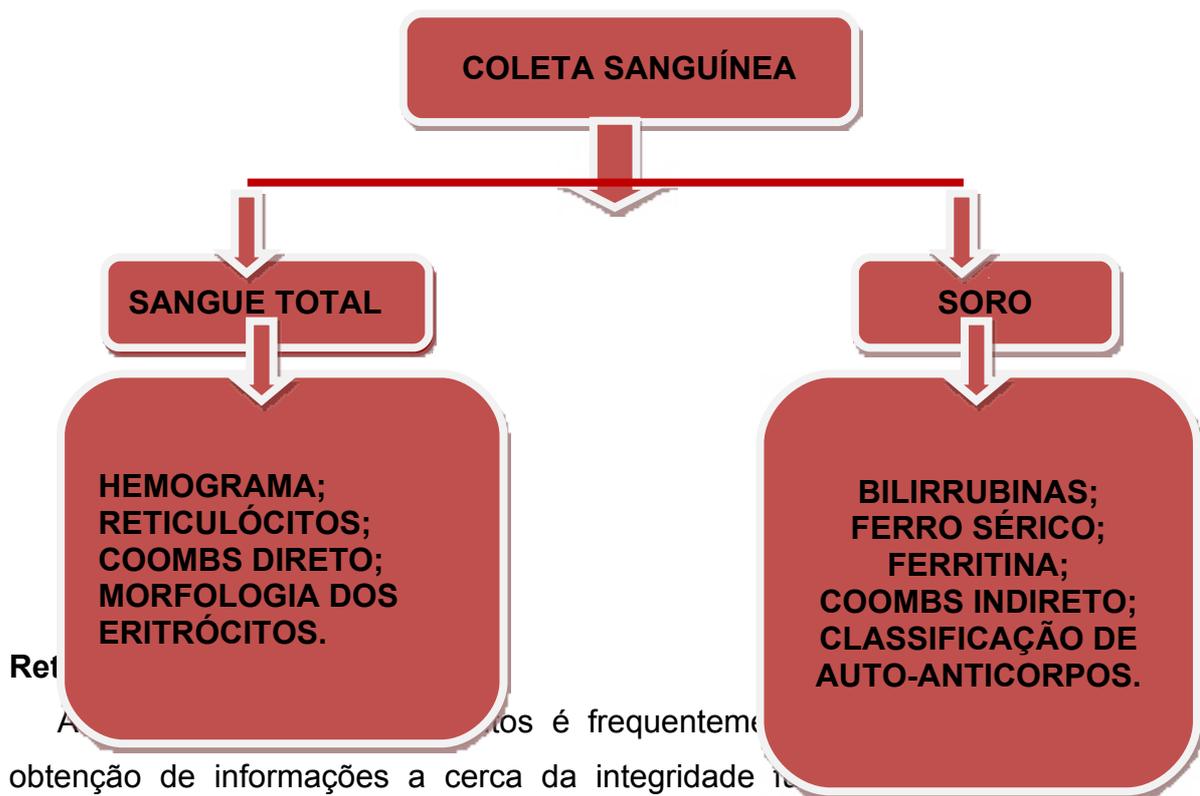
Os dois valores indicam basicamente a mesma coisa, a quantidade de hemoglobina nas hemácias. Quando as hemácias têm pouca hemoglobina, elas são ditas hipocrômicas. Quando tem muita, são hiperocrômicas. Assim como o VCM, o HCM e o CHCM também são usados para se diferenciar os vários tipos de anemia (FAILACE, 1975).

O RDW é um índice que avalia a diferença de tamanho entre as hemácias. Quando este está elevado significa que existem muitas hemácias de tamanhos diferentes circulando. Isso pode indicar hemácias com problemas na sua morfologia. É muito comum RDW elevado. Excetuando-se o hematócrito e a hemoglobina que são de fácil entendimento, os outros índices do eritograma são mais complexos. É preciso conhecer bem todos os tipos de anemia para que esses dados possam ser úteis (LIMA, 1985).

#### **3.4.11. Rastreamento da AHAI em Laboratório**

**PACIENTE ANÊMICO**





Rel

A contagem de reticulócitos é frequentemente utilizada para a obtenção de informações a cerca da integridade da medula óssea e da hematopoiese. As células vermelhas do sangue são continuamente renovadas na medula óssea a partir da célula hematopoética primitiva. O pronormoblasto passa pelos estágios de normoblasto basófilo, normoblasto policromatófilo, normoblasto ortocromático, reticulócito e eritrócito maduro. Esta progressão, desde pronormoblasto até célula vermelha anucleada é rigorosamente regulada pela eritropoietina e outros fatores, com o intuito de manter a oferta adequada de oxigênio aos tecidos (OLIVEIRA, 1985).

O reticulócito sofre um período inicial de maturação dentro da medula óssea e é então liberado ao sangue periférico onde diferencia-se em hemácia madura em 2 a 3 dias. Ele é uma célula vermelha anucleada ligeiramente maior do que a hemácia madura (10 a 15  $\mu\text{m}$  versus 6 a 8  $\mu\text{m}$ ), e contém resquícios de RNA e outras organelas que podem ser visualizadas com o uso de corantes supravitais do tipo do azul de cresil brilhante. Os reticulócitos "jovens" possuem massas densas de RNA e outras substâncias, que vão se tornando granulares e finalmente desaparecem quando o reticulócito completa a sua diferenciação a eritrócito maduro (CARVALHO, 1978).

A contagem de reticulócitos é reportada como uma porcentagem em

relação ao total de hemácias examinadas, cujos valores referenciais estão entre 0,5 e 1,5 %, sendo 3,0 % o valor superior da normalidade. Esta forma de expressar o resultado pode acarretar conclusões errôneas quando o número de eritrócitos é anormal e há uma forte estimulação eritropoiética na medula, como a que pode ocorrer na anemia. Uma forma mais acurada de oferecer o resultado é como número absoluto de reticulócitos por milímetro cúbico de sangue, cujos valores de referência estão entre 20.000 e 80.000/mm<sup>3</sup>, sendo 120.000/mm<sup>3</sup> o valor superior da normalidade. Outras partículas que não o RNA (corpúsculos de Heinz, corpos de Howell-Jolly, remanescentes nucleares, grânulos sideróticos, debris, etc.), podem ser confundidos com os grânulos reticulares e dificultar a contagem (OLIVEIRA, 1985).

A atividade eritropoiética da medula óssea e o ritmo de liberação das células da medula para o sangue periférico são os fatores determinantes do número de reticulócitos no sangue periférico. Em relação à classificação das anemias, estas podem ser divididas em “regenerativas” (com reticulocitose) e “aregenerativas” (sem reticulocitose). A reticulocitose ocorre normalmente nos pacientes anêmicos com medula óssea funcional. A contagem de reticulócitos é, assim, crítica para o diagnóstico de várias doenças hematológicas e para a classificação dos pacientes com anemia. Além dessa utilidade diagnóstica, a contagem de reticulócitos desempenha um papel de crescente importância na monitoragem dos pacientes que estão sendo medicados para algumas doenças (CARVALHO, 1978).

**Tabela 2- Significado Clínico da Contagem de Reticulócitos**

Doença	Mecanismo	Causa
<b>RETICULOCITOPENIA</b>		
<b>Anemias hipocrômicas</b>	Distúrbios na síntese de Hb	Deficiência de ferro, Anemia da doença crônica, Talassemia, Anemia sideroblástica

<b>Anemias aplásticas</b>	Distúrbio na eritropoiese	Idiopática, Doença renal, Metástase óssea, Infecção viral, Aplasia induzida por droga, radiação ou imunológica
<b>Anemia megaloblástica</b>	Distúrbio na síntese de DNA	Deficiência de vitamina B12, Deficiência de ácido fólico
<b>Crise aplástica na anemia hemolítica</b>	Variável	Variável
<b>RETICULOCITOSE</b>		
<b>Perda sanguínea</b>	Eritropoiese aumentada	Hemorragia aguda, Hemorragia sub-aguda
<b>Anemias hemolíticas</b>	Destruição aumentada dos eritrócitos	Hemoglobinopatias, Distúrbios da membrana dos eritrócitos, Doença hemolítica imune, Hiperesplenismo

FONTE: <http://www.iacs.com.br/txt/inf117.htm>

**Tabela 3- Utilização Clínica da Contagem de Reticulócitos**

## DIAGNÓSTICO HEMATOLÓGICO

Classificação de paciente anêmico

Diagnóstico e gravidade de anemia hemolítica

Avaliação da função da medula óssea

Crise aplástica na anemia hemolítica

Mielodisplasia

Hemorragia ou hemólise oculta ou compensada

Crise falciforme e outras complicações da anemia falciforme

## MONITORAGEM TERAPÊUTICA

Terapêutica com EPO na AIDS, quimioterapia, etc.

Regeneração da medula óssea pós-transplante medular

Êxito de transplante renal

Tratamento de anemia

(Fe, B12, folato, EPO, etc)

Tratamento com

hidroxiureia na anemia falciforme

Necessidade transfusional para o recém nascido

**OUTRAS APLICAÇÕES**

Identificação do momento para coleta de células primitivas

Abuso de EPO por parte de esportistas

---

FONTE: <http://www.iacs.com.br/txt/inf117.htm>

### **Bilirrubina**

O exame de sangue conhecido normalmente como bilirrubina total e frações (bilirrubina total, direta e indireta) é realizado pelo laboratório clínico em amostra de sangue. A solicitação deste exame nos permite observar sintomas no paciente que mostre uma condição, por exemplo, de icterícia, alterações hepáticas e outras suspeitas. A Bilirrubina é produto da quebra da hemoglobina no Sistema Reticuloendotelial. É conjugada no fígado para depois ser eliminada na bile, a análise é útil para o diagnóstico diferencial de doenças hepáticas e biliares, além de outras causas de icterícia (ALVARIZ, 1979).

Bilirrubina Indireta (ou não conjugada). Este tipo de bilirrubina não se dissolve em água (insolúvel). Percorre a corrente sanguínea até o fígado, onde é transformada em uma forma solúvel (direta ou conjugada). Bilirrubina Direta (ou conjugada) dissolve em água (solúvel) produzida no fígado a partir de bilirrubina indireta. Bilirrubina total e bilirrubina direta são medidas diretamente no sangue, enquanto os níveis de bilirrubina indireta são derivadas das medições de total e bilirrubina direta. Quando os níveis de bilirrubina estão elevados, a pele e a parte branca dos olhos podem aparecer amarelas (icterícia). Icterícia pode ser causada por doença hepática ([hepatite](#)), desordens hematológicas ([anemia](#) hemolítica), ou bloqueio dos tubos (ductos biliares), que permitem a passagem de bÍlis do fígado ao intestino delgado. (GUYTON, 1989)



**Figura 4- Níveis de bilirrubina elevados**

FONTE: <http://www.plugbr.net/bilirrubinas-hepaticas-e-biliares/>

Quantidades aumentadas de bilirrubina (hiperbilirrubinemia, condição em que a pele de um bebê e os olhos aparecem amarelo devido a um acúmulo de bilirrubina no sangue), em um recém-nascido pode causar danos cerebrais (conhecido como kernicterus), perda auditiva, problemas com os músculos que movem os olhos, anormalidades físicas, e até mesmo a morte. No hospital frequentemente bebês ficam na incubadora recebendo tratamento de fototerapia, luzes especiais, nestes casos de bilirrubina aumentada. A luz muda a bilirrubina para uma forma que o bebê pode se livrar dela pelas fezes e urina (LIMA, 1985).

**O exame de bilirrubina é utilizado em várias situações:**

- Verificar o estado geral do fígado e observar sinais de doença hepática, tais como hepatite ou cirrose, ou os efeitos de medicamentos que podem prejudicar o órgão.
- Diagnosticar as condições que causam o aumento da destruição das [hemácias](#), como [anemia](#) hemolítica ou doença hemolítica do recém-nascido.
- Verificar bloqueios dos ductos biliares. Isto pode ocorrer se cálculos biliares, tumores do pâncreas, ou outras condições que podem estar presentes.

- Casos de icterícia neonatal, diagnosticar e acompanhar o tratamento.

Aumentos da Bilirrubina direta tem relação com a deficiência na eliminação da bilirrubina pela bile. Aumentos das Bilirrubinas Diretas e Indiretas encontram relação com:

- Obstrução do fluxo de bile, neste caso um certo predomínio da bilirrubina Direta.
- Por lesão mais intensa das células hepáticas (os hepatócitos), onde ocorre uma dificuldade na conjugação e refluxo da bilirrubina conjugada para o sangue.

Bilirrubina também pode ser medida na urina, que normalmente não contém este produto, se detectada na urina, podem ser necessários testes adicionais para determinar a causa (BOREL, 1987).

### **Ferro Sérico**

O ferro sérico é um dos principais elementos necessários a formação dos eritrócitos ou eritropoiese. O ferro sérico e o equilíbrio entre o ferro absorvido, o ferro utilizado na síntese da hemoglobina, o ferro liberado pela destruição dos eritrócitos e o tamanho do compartimento de depósito. Apresenta como desvantagem uma grande variabilidade biológica, quando comparado com os demais testes. Os valores normais do ferro sérico oscilam entre 50 a 150mcg%. Em torno de 60 a 70% do ferro total do organismo estão contidos na hemoglobina; cerca de 15% se acham armazenados como ferritina; 3% como mioglobina e apenas 0,1% circula no plasma em combinação com uma B-globina chamada transferrina (WILLIAM, 1976).

A taxa de ferro está diminuída nos cursos das anemias ferroprivas resultantes de um aporte alimentar insuficiente, perdas sanguíneas, doenças inflamatórias crônicas, neoplasias, desnutrição, síndrome nefrótica. Ferro aumentado pode ser encontrado em anemias hemolíticas, terapêutica com ferro, hemossiderose, hemocromatose (BRAGA, 1995).

A ferritina é uma [proteína](#) globular que se localiza essencialmente no [fígado](#). A ferritina é a mais importante proteína de reserva do ferro e é

encontrada em todas as [células](#), especialmente naquelas envolvidas na síntese de compostos férricos e no metabolismo e na reserva do ferro. Ferritina livre, isto é, sem estar combinada com o íon ferro é chamada de apoferritina. A ferritina é uma macromolécula de [peso molecular](#) igual a 600.000 dáltons e formada por uma fração polipeptídica (apoferritina), no interior da qual são encontrados até 4.000 [átomos](#) de ferro. Em condições normais, isso pode representar 25% do ferro total encontrado no corpo. Além disso, a ferritina pode ser encontrada sob a forma de vários isômeros (BOREL, 1987).

Presente em todas as células, especialmente naquelas envolvidas na síntese de compostos que contêm ferro (precursores eritróides) e no metabolismo e reserva do ferro (hepatócitos e [macrófagos](#)). A ferritina pode ser encontrada sob a forma de depósitos intracitoplasmáticos, inclusões lisossômicas ou como aglomerados visíveis ao [microscópio](#) (hemossiderina). O ferro da ferritina é facilmente mobilizável quando o organismo dele necessita. A ferritina circulante reflete diretamente o nível de ferro estocado no organismo, sendo um dos parâmetros mais importantes para diagnóstico diferencial da [anemia ferropriva](#), detecção do excesso de ferro e avaliação do estado férrico (BRAGA, 1995).

A função primária da Ferritina é de acumular o ferro intracelular protegendo a célula dos efeitos tóxicos do metal livre constituindo uma reserva de ferro rapidamente mobilizável. A maior parte da Ferritina no organismo encontra-se no [fígado](#) e nas células do sistema retículo endotelial do fígado, [baço](#) e [medula óssea](#), quantidades menores encontram-se no [coração](#), no [pâncreas](#) e nos [rins](#). Pequenas, mas significativas quantidades de Ferritina encontram-se no soro humano (LIMA, 1985).

### **Ferritina**

A ferritina só é dosada quando está ligada ao ferro. Seu valor normal no sangue varia de 10 a 80 µg /l. Um grama de ferritina pode estocar até 8 mg de ferro. A ferritina é uma proteína de estocagem que sequestra o ferro e pode transformar o ferro bivalente em ferro trivalente ativo. A ferritina, uma proteína da maior importância no armazenamento de ferro,

normalmente aparece em pequenas quantidades no soro. Em adultos saudáveis, os níveis séricos de ferritina são diretamente relacionados à quantidade de ferro disponível armazenado no corpo e pode ser medida, com precisão, por radioimunoensaio (BRAGA, 1995).

Por fazer parte do grupo de proteínas de fase aguda, a ferritina se eleva em resposta a [infecções](#), traumatismos e inflamações agudas. Seus níveis podem elevar-se no excesso de ferro, em pacientes transfundidos e em neoplasias, especialmente nas [leucemias](#) e [linfomas](#) e nos carcinomas de mama, fígado, [pulmão](#), [côlon](#) e [próstata](#). E em casos de [hemocromatose](#). A ferritina também está muito elevada na Doença de Still do Adulto (DSA). A hiperferritinemia pode ser utilizada como marcador da DSA, com especificidade razoável, pois está elevada para valores muito altos (acima de 1.000 µg /l) em mais de 70% dos casos, sendo que o mesmo geralmente não ocorrem em outras desordens inflamatórias. Elevam-se também nas anemias hemolíticas e sideroblásticas e nas lesões hepáticas, especialmente as lesões alcoólicas. Cerca de 25% dos pacientes com [hepatite](#) crônica têm aumento da ferritina. Os níveis séricos de ferritina são caracteristicamente normais ou ligeiramente elevados em pacientes com doença renal crônica (BOREL, 1987).

A carência de ferro pode ser devida a perdas excessivas (hemorragias digestivas, hemorróidas, ulcerações digestivas, regras abundantes); à má absorção ([diarréias](#), gastrectomia). O déficit de ferro ocasiona uma diminuição das defesas imunitárias e, portanto, de um lado, uma menor resistência às infecções, e de outro, um risco adicional de [câncer](#) por esta menor resistência, além de alteração das estruturas epiteliais. Valores de Ferritina inferiores ao valor normal indicam, com certeza, carência de ferro e permitem o diagnóstico diferencial entre [anemia ferropriva](#) (da carência de ferro) e anemias devidas a outras causas (LIMA, 1985).

O déficit de ferro processa-se no organismo em três estágios:

- Primeiro estágio: ocorre diminuição da ferritina sérica, elemento do sangue que está diretamente relacionado com as reservas de ferro.
- Segundo estágio: a diminuição fica por conta da concentração de ferro sérico e aumento da capacidade de ligação do ferro.

- Terceiro estágio: restrição da síntese de hemoglobina, instalando-se a Anemia.

O valor da Ferritina Sérica pode ter aumento de duas a quatro vezes na presença de infecções e processos inflamatórios, o que faz diminuir o seu valor diagnóstico (BOREL, 1987).

#### **3.4.12 Evolução e Prognóstico**

Muito freqüente a AHAI, tem um curso clínico de recaídas e remissões. As manifestações clínicas da moléstia subjacente podem dominar o quadro clínico nos casos sintomáticos e pode haver crises recorrentes de anemia hemolítica pelo resto da vida do paciente. A duração da AHAI idiopática é mais variável (WYNGAARDEN et al, 1984).

Uma variedade de complicações é observada em pacientes com AHAI dos tipos sintomático e idiopático. A tromboflebite, às vezes com embolia pulmonar, ocorre amiúde em especial nos casos idiopáticos. A infecção, particularmente, durante períodos de tratamento com esteróides ou imunossupressor ou associada a imunoparalisia pela própria doença subjacente, pode ameaçar a vida. A trombocitopenia com manifestações hemorrágicas tem sido notada, mas é rara a hemorragia grave (WILLIAM, 1976).

Em adultos, a evolução da AHAI, mediada pelo anticorpo IgG é geralmente prolongada e crônica. Ela pode ser marcada por exacerbação e remissões e eventualmente pode desaparecer (WYNGAARDEN et al, 1984).

Na síndrome das aglutininas frias pós infecciosas, a evolução da doença é autolimitada, e todas as manifestações clínicas geralmente desaparecem dentro de 2 a 3 meses. A forma idiopática e a maioria dos outros casos secundários duram quase sempre toda vida, sendo doenças crônicas, mas razoavelmente benignas (SOUZA, 1996).

#### **3.5. Diagnóstico Diferencial**

A AHAI, com auto-anticorpo tipo quente deve ser distinguida de outras formas de anemia congênita e adquirida. A apropriada caracterização

imunológica do auto-anticorpo servirá para distinguir esse distúrbio das síndromes hemolíticas de auto-anticorpo com reação a frio. A hemoglobinúria paroxística noturna pode ser distinguida pelos elementos clínicos e pelas reações do soro acidificado e da lise com sacarose. Os casos secundários à intoxicação aguda ou a infecção são reconhecidos através dos dados clínicos e pela ausência de achados sorológicos típicos de AHAI. As anemias hemolíticas congênitas e geneticamente determinadas distinguem-se pela história usual de duração do estado anêmico por toda vida, incidência familiar e demonstrações específicas de anormalidades intrínsecas do eritrócito (WILLIAM, 1976).

O principal critério diagnóstico utilizado na diferenciação da AHAI de outras formas de anemia é a presença de esferócitos no sangue periférico e uma reação positiva de antiglobulina direta (BELLANTI, 1980).

### **3.5.1 Tratamento**

Os pacientes com AHAI idiopática devem ser acompanhados ao longo de toda a vida, uma vez que o curso dessa doença é normalmente crônico. Os pacientes com AHAI secundária, em especial nos casos associados a medicamentos e pós-infecciosos, têm bom prognóstico, sendo a recorrência incomum. O acompanhamento deve buscar sinais e sintomas de anemia. A avaliação laboratorial deve aferir níveis de hemoglobina e provas de hemólise, buscando indícios laboratoriais de recorrência. O acompanhamento deve ser feito trimestralmente no primeiro ano após interrupção do tratamento e anualmente após. O paciente deve ser orientado a procurar atendimento em caso de surgimento de cansaço, palidez, urina escuro ou icterícia (VERRASTO, 1996).

É importante enfatizar que a transfusão de hemácias pode ser vital para o paciente uma vez que a hemólise é acentuada, e que a destruição das hemácias transfundidas não é observada como se imaginava. A reposição com ácido fólico é necessária (RAPAPORT, 1990).

O tratamento padrão para a hemólise aguda é prednisona (1 mg/kg/dia) por 10 a 14 dias. A maioria dos pacientes apresenta boa resposta e a dose é então reduzida lentamente ao longo de três meses.

Cerca de 60% dos pacientes apresentam recidiva do quadro após interrupção da droga e podem receber tratamentos de segunda opção. Os corticosteróides atuam diminuindo: a proliferação de linfócitos, a produção de IL-2, a função de linfócitos T auxiliares, a função de células NK, a maturação de macrófagos, a quimiotaxia de macrófagos, e a atividade do anticorpo pelo antígeno (WILLIAM, 1976).

O número descrito na literatura de pacientes com AHAI que foram submetidos à esplenectomia é muito pequeno. O risco cirúrgico em pacientes idosos com imunossupressão é, certamente, maior, porém o uso de esplenectomia por laparoscopia estende a possibilidade de cirurgia para um maior número de pacientes. Em geral, os indivíduos com hemólise causada apenas por anticorpos da classe IgG respondem melhor, e todos os pacientes devem ser previamente vacinados contra pneumococos, meningococos, e haemophilus influenza (VERRASTO, 1996).

Aproximadamente 40% dos pacientes com AHAI respondem ao tratamento com 0,4 g/kg/dia de imunoglobulina endovenosa por cinco dias, porém a resposta é transitória com duração de três a quatro semanas (WILLIAM, 1976).

Os pacientes refratários a corticosteróides podem ser tratados alternativamente com doses padronizadas de ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida ou danazol. A irradiação esplênica pode substituir a esplenectomia em pacientes que tenham contra-indicação cirúrgica, e a plasmaferese pode ser iniciada em pacientes com anticorpos da classe IgM (OLIVEIRA, 1985).

Transfusões em pacientes com AHAI apresentam um série de problemas potenciais. Como os auto-anticorpos eritrocitários na AHAI são dirigidos contra antígeno comum a praticamente todas as hemácias, o teste de antiglobulina direto (TAD) e o teste de antiglobulina indireto (TAI, teste de Coombs indireto) são positivos, e todas as unidades de hemácias são incompatíveis com o receptor. Porém, o erro mais comum na orientação terapêutica de pacientes com AHAI é a relutância em transfundi-los devido à incerteza do risco e benefício da transfusão de unidades "incompatíveis" devido à presença do auto-anticorpo. É

esperado que reações hemolíticas graves ocorram quando a incompatibilidade é devida a aloanticorpo eritrocitário, porém a experiência clínica indica que quando a incompatibilidade é causada por auto-anticorpo a sobrevivência das hemácias transfundidas é similar à do próprio paciente e pode oferecer um benefício transitório. Portanto, a decisão de transfundir o paciente não é baseada nos testes de compatibilidade, e as indicações para transfusão em pacientes com AHAI são similares às usadas para pacientes anêmicos sem AHAI (RAPAPORT, 1990).

Os quadros hemolíticos ligados a infecções são em geral auto-limitados e precisam de medidas terapêuticas, a não ser o aquecimento das mãos com luvas, uso de meias aquecidas e roupas mais quentes. Deve-se evitar exposição ao frio. Nos casos idiopáticos, as mesmas medidas podem ser adotadas. Em casos mais graves e nos crônicos com hemólise intravascular intensa pode-se indicar o clorambucil (Leukeran) e, se não houver resposta, pode-se proceder a plasmaferese (WYNGAARDEN et al, 1984).

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1. Desenho do estudo**

Este trabalho teve uma abordagem qualitativa através de uma pesquisa descritiva onde foi realizada uma revisão bibliográfica sobre Anemia Hemolítica Auto-Imune.

Foram consultadas as bases de dados virtuais GOOGLE, LILACS, SCIELO, e MEDLINE, com os seguintes descritores/palavras chave: Anemia Hemolítica Auto-Imune, AHAI, Anemia Hemolítica, Doença Auto-Imune, *Autoimmune Hemolytic Anemia*, *Autoimmune Disease*. Além de consultas na literatura pertinente disponível na Biblioteca Central da Universidade Estadual da Paraíba.

## **6 CONCLUSÃO**

- O gênero mais atingido foi o feminino, com idade superior a de 40 anos.
- As manifestações clínicas mais freqüentes foram: palidez cutâneo-mucosa, icterícia de escleróticas e pele, esplenomegalia, indisposição geral, fadiga, anorexia, e perda de peso. Outros sinais e sintomas dependeram da patologia primária. O teste de Coombs direto é positivo devido à presença de anticorpos ligados aos eritrócitos.
- Dentre os tipos de anemia hemolítica auto-imune, têm-se classificado como as mais importantes as do tipo: causadas por auto-anticorpos a quente (IgG), apresentando cerca de 60 a 70% de grau de incidência e as causadas por auto-anticorpos a frio (IgM), apresentando um grau de incidência de 20 a 30%.
- O tratamento padrão para a hemólise aguda é prednisona, prioritariamente, seguido do uso de corticosteróides, porém pacientes refratários a corticosteróides podem ser tratados alternativamente com doses padronizadas de ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida ou danazol. Há também um número muito pequeno de pacientes que são tratados cirurgicamente, passando pelo processo de esplenectomia (principalmente em pacientes idosos) e quando estes apresentam contra-

indicação cirúrgica é indicado a plasmaferese.

- A auto-imunidade é decorrente da formação de anticorpos contra os próprios eritrócitos do paciente que segundo a sua temperatura de ação são classificados em anticorpos quentes e anticorpos frios (crioaglutininas). Algumas patologias e o uso de certas drogas são capazes de desencadear a auto-imunidade. Entre estas convém citar: LES, LLC, Linfomas, outras neoplasias, Pneumonia por mycoplasma, Mononucleose infecciosa, Hemoglobinúria paroxística a frio, uso de  $\alpha$ -metildopa, entre outras.
- As manifestações laboratoriais dentro do processo hemolítico auto-imune apresentam diminuição do nível de hemoglobina observada no hemograma, a análise morfológica do sangue periférico dos pacientes com AHAI revela hemácias policromáticas, pontilhado basófilo, e esferocitose, associados ao aumento do número absoluto de reticulócitos e hiperplasia do setor eritroblástico da medula óssea. Ocorre também elevação da bilirrubina não conjugada, da desidrogenase láctica, e diminuição da haptoglobina.
- É necessário reconhecer as limitações inerentes ao desenho retrospectivo do presente estudo. Entre as possíveis falhas associadas a estudos retrospectivos, incluem-se a não uniformidade dos protocolos e a ausência de controle dos pesquisadores sobre as variáveis coletadas. Por outro lado, a AHAI é um evento bastante raro principalmente na faixa etária pediátrica, sendo escassos os relatos.

## 7 REFERÊNCIAS

ARANDA, Hermínia Benítez; ZEPEPA, Rodrigues; Carmem, Maria de. **Anemia hemolítica auto-imune primária em niños.** *Bol. Méd. hosp. Infantil.* V. 43: 192

BELLANTI, J. A.. **Imunologia.** *Interamericana.* 2ª Ed. Rio de Janeiro, 1980. 732 p.

BOREL, J.. **Bioquímica médica; como prescrever e interpretar um exame laboratorial.** Andrei. 2ª Ed. São Paulo, 1987. 671p.

BRAGA, J. A.R.. **Anemia carencial; aspectos clínicos e laboratoriais.** *Rev. LAES & HAES.* Vol. 95: 45-56, São Paulo, jun/jul, 1995.

CARVALHO, William de Freitas. **Técnicas médicas de hematologia e imuno-hematologia.** *Cultura Médica.* 2ª ed. São Paulo, 1978. 270p.

FAILACE, Renato. **Hemogramas; manual de interpretação.** *Artes médicas.* 3ª ed. Porto Alegre, 1975. 198p.

FUDENBERG, H. H.; STITES, D. P.; CALDWELL, J. L.; WELLS, J. V.. **Imunologia básica e clínica.** *Koogan.* 2ª ed. Rio de Janeiro, 1980. 737p.

HOFFBRAND, A V.; PETTIT, J. E. **Hematologia Clínica Ilustrada; manual e atlas colorido.** *Mande.* São Paulo, 1988.

HOFFBRAND, A V.; PETTIT, J. E. **Atlas Colorido de Hematologia Clínica**. 3ed. São Paulo: Manole, 2001.

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.

JANINE, Pedro; JANINE Filho, Pedro. **Interpretação clínica do hemograma**. *Sarvier*. 10ªed. São Paulo, 1984. 625p.

LEAVELL, B.S.; THORUP Junior, O. A.. **Hematologia Clínica**. *Interamerica*. 4ª ed. México, 1979. 496p.

LEWIS, S. M; BAIN, B; BATES, I. **Hematologia prática de Dacie e Lewis**. 9ed. Porto Alegre: Artmed,2006.

LIMA, O.A.; SOARES, B.J.. **Métodos de laboratório aplicado à clínica; técnica e interpretação**. *Guanabara Koogan*. 6ª ed. Rio de Janeiro, 1985. 699p.

LORENZI, F.; D'AMICO, E. ; DANIEL, M. M.; SILVEIRA, P. A A; **Manual de Hematologia: Propedêutica e Clínica**, Guanabara Koogan, 3ed, 2003.

LORENZI, T. F.. **Manual de Hematologia: Propedêutica e Clínica**, *Medsa*. Rio de Janeiro, 1992.

LORENZI, T. F.. Manual de hematologia propedêutica e clínica - 4 ed.- Guanabara: Koogan, 2006.

MARINHO, A. Monteiro. **Hematologia**. *Savier*. São Paulo, 1984. 328p.

MARTINS et al. **Anemia hemolítica auto-imune**. *Ver. Méd. Univ. Fed. V.* 23: 83-93. Ceará- fortaleza, out. 1982.

OLIVEIRA, H.P.. **Hematologia Clínica**. *Atheneu*. 3º ed. Rio de Janeiro, 1985.

OLIVEIRA, P.A. Ferreira de.; NIERO, L.V.; MUNHOZ, M.A. Gonçalves. **Avaliação de uma técnica alternativa de coloração para reticulócitos, com solução alcoólica de cresil brilhante seca sobre a lâmina de vidro**. *Rev. LAES & HAES*. Vol. 108: 116-120 São Paulo, ago/set, 1997.

PALANDUZ A, YILDIRMAK Y, TELHAN L, ARAPOGLU M, URGANCI N, TUFEKCI S, et al. Fulminant hepatic failure and autoimmune hemolytic anemia associated with Epstein-Barr virus infection. *J Infect*. 2002;45:96-8.  
PIROFSKY B. Immune haemolytic disease: the autoimmune haemolytic anaemias. *Clin Haematol*. 1975;4:167-80.

PIZZUTO et al. **Anemia hemolítica auto-imune primária; análises de 51 casos**. *Rev. Investigação Clínica*. V. 33: 169. México, abr/jun, 1981.

RAPAPORT, S.P.. **Hematologia introdução**. *Roca*. 2ª ed. São Paulo, 1990. 450p.

RIBEIRO, Wilker Ramos. **Guia para introdução ao estudo de hematologia**. Goiana: 1996. 180p.

ROITT, Ivan M.. **Imunologia**. *Atheneu*. 5ª ed. Rio de Janeiro, 1993.294p.

SALAWU L, Durosinmi MA. Autoimmune haemolytic anaemia: pattern of presentation and management outcome in a Nigerian population: a ten-year experience. *Afr J Med Med Sci*. 2002;31:97-100.

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

SOKOL R J. et al. The pathology of autoimmune haemolytic anaemia. *J Clin Pathol*. 1992;45:1047-52.

SOKOL R J. et al. Autoimmune haemolysis in childhood and adolescence. *Acta Haematol.* 1984;72:245-57.

SOUZA, M.H.; REGO, M.M.S.. **Manual de introdução programada; princípios da hematologia e hemoterapia.** *Afra-Rio.* Rio de Janeiro, 1996. 156p.

SZTEJNHAUS, A.R.; MELO, E.A.; DAWAR, E.; PATTO, G.. **Estudo clínico e laboratorial de 30 casos de anemia hemolítica auto-imune.** *AMB REVISTA DA Associação Médica Brasileira.* Vol. 30. (12): 26-28. São Paulo, jan/fev de 1984.

VERRASTO, Therezinha; LORENZI, T.F.; NETO, S.W.. **Hematologia e hemoterapia; Fundamento de Morfologia, Fisiologia, Patologia e Clínica.** *Atheneu.* São Paulo, 1996. 303p.

WILLMAN CL, McClain KL. An update on clonality, cytokines, and viral etiology in Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1998;12:407-16.

WILLIAM, W.J.; ERNEST, B.. **Hematologia.** *Guanabara Koogan.* Rio de Janeiro, 1976. 1179p.

WYNGAARDEN et al. Cecil. **Tratado de Medicina Interna.** *Interamericana.* 16ª ed. Rio de Janeiro, 1984. 1620p.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P. ; PESQUINI, R. Hematologia fundamentos e prática. Editora Atheneu, 2001.

ZAGO, M. A. ; FALCÃO, R. P. ; PESQUINI, R. **Hematologia:** fundamento e prática. São Paulo: Atheneu, 2004.

