

**DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DA ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**
**DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA:
A LITERATURE REVIEW**

INSS: 2595-8704. **DOI:** 10.29327/2323543.22.1-8

Ivy Soares Lima Furmiga ¹

RESUMO

A anemia hemolítica autoimune (AHAI) é uma doença caracterizada pela presença de autoanticorpos dirigidos contra estruturas presentes na membrana eritrocitária, os quais são detectados e reconhecidos pelo sistema reticuloendotelial e geram a destruição precoce dos eritrócitos. O diagnóstico é feito através de sinais e sintomas clínicos, exames laboratoriais, exames imunohematológicos e testes de imunoensaio. A grande particularidade na fisiopatologia está ligada à reatividade térmica que os autoanticorpos têm de se ligar e potencializar uma reação de lise celular. No entanto, destaca-se a grande complexidade em classificar a AHAI em decorrência da sua reatividade diante dos testes laboratoriais de rotina. Apesar de surgirem novos métodos, os exames imunohematológicos dão suporte ao quadro suspeito, mas ainda assim existe a necessidade de testes mais acessíveis e com maior sensibilidade para o tipo de reação. Assim, o presente artigo tem como objetivo analisar o diagnóstico e a classificação da anemia hemolítica autoimune, por meio de um levantamento na literatura científica dos últimos 5 anos (2018 – 2023) a respeito da temática. As buscas dos trabalhos publicados foram realizadas nas bases de dados do Google Acadêmico, *Science Direct*, Periódicos Capes e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A análise temporal dos trabalhos publicados demonstra um maior interesse na temática ao longo dos últimos anos. Pode-se concluir que é importante reconhecer as características da AHAI, a fim de se realizar o diagnóstico de forma precoce e intervir com terapias imediatas para minimizar complicações que possam advir dessa patologia.

PALAVRAS-CHAVE: Anemia Hemolítica; Anemia Hemolítica Autoimune; Teste de Coombs.

ABSTRACT

Autoimmune hemolytic anemia (AHAI) is a disease characterized by the presence of autoantibodies directed against structures present in the erythrocyte membrane, which are detected and recognized by the reticuloendothelial system and generate early destruction of erythrocytes. The diagnosis is made through clinical signs and symptoms, laboratory tests, immunohematological tests and immunoassay tests. The great particularity in pathophysiology is linked to the thermal reactivity that autoantibodies have to bind and potentiate a cell lysis reaction. However, the great complexity of classifying AHAI is highlighted due to its reactivity to routine laboratory tests. Despite the emergence of new methods, immunohematological tests support the suspected condition, but there is still a need for more accessible tests with greater sensitivity for the type of reaction. Thus, this article aims to analyze the diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia, through a survey of the scientific literature of the last 5 years (2018 - 2023) regarding the subject. Searches for published works were carried out in the databases of Google Scholar, Science Direct, Periódicos Capes and the Virtual Health Library (BVS). The temporal analysis of published works demonstrates a greater interest in the subject over the last few years. It can be concluded that it is important to recognize the characteristics of AHAI, in order to make an early diagnosis and intervene with immediate therapies to minimize complications that may arise from this pathology.

KEYWORDS: Hemolytic Anemia; Autoimmune Hemolytic Anemia; Coombs Test.

¹Mestranda em Ciências da Saúde Coletiva pela Absoulute Christian University – ACU. Especialista em Saúde Coletiva pela Universidade Federal da Bahia (UFBA); Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário Cesmac. **E-MAIL:** ivysoares.lima@gmail.com. **CURRÍCULO LATTES:** lattes.cnpq.br/0408724837683127.

INTRODUÇÃO

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

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

A classificação da anemia hemolítica autoimune considera a faixa térmica de autoanticorpos (AHA quente, a frio ou mista) e a presença ou ausência de algum tipo de doença associada (AHA primária/idiopática ou secundária). Nas últimas décadas, a compreensão dos imunocomplexos, que abrangem IgG, IgM, IgA ou frações do complemento que contribuem para a hemólise, tem fornecido informações importantes para o tratamento e prognóstico de pacientes acometidos por AHA (BORGE; MANSFIELD, 2020).

Aproximadamente 65% dos pacientes apresentam AHA quente, com quadro clínico consistente e Teste da Antiglobulina Direta (TAD) positivo para IgG ou frações do complemento (C3d) e IgG. No caso da AHA por crioaglutininas, autoanticorpos comumente da classe IgM levam à hemólise e à hemoaglutinação em temperaturas inferiores a 37°C. Assim, em exposição leve ou moderada ao frio os pacientes podem apresentar palidez, acrocianose e fenômeno de Raynaud. A suspeita

clínica pode ser confirmada por pesquisa de crioaglutininas positiva e TAD positivo. Em situações nas quais a concentração de autoanticorpos é pequena, o Coombs direto pode ser negativo. O desaparecimento da hemoaglutinação quando há o aquecimento do sangue a 37°C é igualmente relevante no diagnóstico do quadro. Alguns pacientes podem produzir outros autoanticorpos como anti-DNA ou fator antinuclear (FAN). Complementarmente, uma biópsia de medula óssea é essencial para descartar neoplasias hematológicas ou linfomas. Em pacientes levemente sintomáticos, o tratamento consiste em evitar a exposição ao frio, e em casos mais graves, agentes citotóxicos podem ser necessários (ZATTERA, 2020).

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

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

Em meados dos anos 40, Robin Coombs descreveu a aplicação diagnóstica do TAD para a investigação de AHA e doença hemolítica do recém-nascido por incompatibilidade materno-fetal. Esse exame laboratorial vem sendo considerado um padrão ouro no diagnóstico dessas patologias e recebeu o nome de teste de Coombs. O soro de Coombs, que é utilizado no TAD, é uma anti-globulina humana que demonstra os imunocomplexos

presentes na membrana eritrocitária através de uma reação de hemaglutinação (ESPINOSA; ARBELÁEZ, 2020).

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

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

No entanto, destaca-se a grande complexidade em classificar a AHAI em decorrência da sua reatividade diante dos testes laboratoriais de rotina. Apesar de surgirem novos métodos, os exames imunohematológicos dão suporte ao quadro suspeito, mas ainda assim existe a necessidade de testes mais acessíveis e com maior sensibilidade para o tipo de reação. Além disso, ainda que a metodologia em gel seja a mais segura a ser aplicada, apresenta alto custo.

OBJETIVO

O presente artigo teve como objetivo analisar as ferramentas diagnósticas utilizadas e a classificação da anemia hemolítica autoimune, por meio de um levantamento na literatura científica dos últimos 5 anos a respeito da temática.

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa de natureza qualitativa com enfoque exploratório, descritiva e comparativa. As buscas dos trabalhos publicados foram realizadas nas bases de dados do Google Acadêmico (<https://scholar.google.com.br/>), *Science Direct*

(<http://www.sciencedirect.com>), Periódicos Capes (<https://www-periodicos-capes-gov-br.ezl.peri-odicos.capes.gov.br/>) e Biblioteca Virtual em Saúde – BVS (<https://bvsalud.org/en/>), em fevereiro de 2023, referentes aos 5 últimos anos (2018 – 2023) de publicações sobre o tema sugerido. Essas plataformas possuem um grande acervo de trabalhos nacionais e internacionais, que atenderam às necessidades desta pesquisa. Foram escolhidos 3 “*Search strings*” (combinações de caracteres, e no caso do presente trabalho, combinações de palavras) para conduzir melhor a busca de publicações que englobaram o tema escolhido. Sendo estas:

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

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

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

Para a análise e síntese dos artigos, foi elaborado um quadro, o qual contemplou os aspectos relevantes para a pesquisa, como autor, tema do artigo, ano da publicação, local da publicação, aspectos diagnósticos abordados e a conclusão (Quadro 1).

QUADRO 1: Descrição dos artigos de acordo com os critérios de inclusão.

AUTOR (ANO)	LOCAL	TIPO DE ESTUDO	ASPECTOS DIAGNÓSTICOS	RESULTADOS	CONCLUSÃO
CASTILHO et al. (2022)	Hemorio (RJ, Brasil)	Transversal. 71 pacientes com AHAI	-Teste de Coombs Direto; -Temperatura de incubação; -Classe das imunoglobulinas e/ou complemento;	-Maior prevalência de AHAI em mulheres (62%); -Maior frequência de AHAIQ (62%). AHAIF: 8,5%, AHAIM: 7%; -IgG detectada nos 3 tipos; -Mais casos com autoanticorpos circulantes (79%) e 17% com aloanticorpos associados.	-Testes imunohematológicos são fundamentais para classificação e tratamento da AHAI e detecção de aloanticorpos associados; - A estratégia transfusional se mostrou eficaz no suporte hemoterápico dos pacientes.
FATTIZZO & BARCELLIN (2022)	Milão (Itália)	Revisão de literatura	-Aspectos clínicos do paciente; Teste de Coombs Direto e indireto; -Outros exames laboratoriais; -Classe das imunoglobulinas e/ou complemento. -Determinação da amplitude térmica.	-AHAI é uma doença rara e heterogênea; -AHAI apresenta vários mecanismos patogênicos, como produção de autoanticorpos, ativação do complemento, fagocitose e compensação da medula óssea; -Terapias devem ser diferenciadas entre AHAI quente e fria; -Várias complicações, incluindo trombose e infecções podem piorar o curso da doença.	-AHAI é multifatorial, com predisposições genéticas e exposições ambientais que levam à quebra de tolerância; -Distinção entre AHAIQ e AHAIF com antissoros monoespecíficos é fundamental, pois padrões hemolíticos devem ser tratados de formas diferentes; -Fundamental identificar condições associadas, pois podem complicar o diagnóstico e exigir manejo específico.
JOLY et al. (2022)	Toronto (Canadá)	Transversal. 50 pacientes com CAD	-Teste de Coombs Direto; -Temperatura de incubação; -Classe das imunoglobulinas e/ou complemento.	-90% dos pacientes relataram fadiga. -CAD possui grande impacto no bem-estar físico, emocional, vida social e finanças domésticas dos pacientes.	- Tipos de fadiga e flutuação dos sintomas da CAD. -Estudos adicionais são necessários para entender melhor a carga de sintomas relacionados à CAD.
NETO, et al. (2022)	Ourinhos (SP, Brasil)	Relato de caso. 1 paciente com AHAI	-Aspectos clínicos do paciente; -Teste de Coombs Direto; -Classe das imunoglobulinas e/ou complemento. -Outros exames laboratoriais;	-Paciente do sexo masculino, 40 anos, com teste de Coombs direto positivo em soro mono e poliespecífico (IgG e IgG+C3d); -Teste de autoanticorpos positivo em fase salina e de antiglobulina humana; -Pesquisa de anticorpos irregulares e provas cruzadas positivas, indicando incompatibilidade.	-Grande complexidade em classificar a AHAI; -Reatividade diante de testes laboratoriais ofertados; -Exames imunohematológicos dão suporte ao quadro suspeito; -Necessidade de testes mais baratos com maior sensibilidade para o tipo de reação; -Metodologia em gel é mais segura, mas tem alto custo.

OKAMOTO et al. (2022)	Kobe (Japão)	Relato de caso. 1 paciente com AHAI	-Teste de Coombs -Classe das imunoglobulinas e/ ou complemento. -Aspectos clínicos do paciente;	- Paciente sexo masculino, 60 anos com queixa de fadiga; -Sintomas relacionados à anemia hemolítica, icterícia com aumento de aglutinação ao frio; -Realização de esplenectomia.	-A esplenectomia melhorou significativamente a anemia hemolítica refratária devido à CAD primária.
RAMOS et al. (2022)	Minas Gerais (MG, Brasil)	Revisão de literatura integrativa . Artigos de 2018 a 2022	-Aspectos clínicos do paciente; -Teste de Coombs Direto; -Determinação da classe das imunoglobulinas e/ ou complemento. -Outros exames laboratoriais	-15 artigos de 2018 a 2022; -Avaliação da etiopatogenia, manifestações clínicas, diagnóstico laboratorial e tratamento.	-AHAI consiste em um grupo de doenças caracterizadas pela presença de autoanticorpos; -AHAI é rara em crianças e adolescentes. -Apresenta resposta a corticoide e imunoglobulina; -Relato de casos fatais; -Pior prognóstico na presença de doença crônica de base.
WANG, Z. et al. (2022)	Tianjin (China)	Transversa I. 59 pacientes com AHAI primária	-Aspectos clínicos e laboratoriais dos pacientes; -Teste de Coombs; -Determinação da classe das imunoglobulinas e/ ou complemento.	-Casos divididos em 3 grupos: Grupo I (5 casos com Coombs direto negativo pelos 2 métodos); Grupo II (26 casos com Coombs direto negativo em tubo, mas positivo pelo gel); Grupo III (28 casos com Coombs direto positivo por ambos os métodos).	-Gravidade da anemia em pacientes com AHAI primária e Coombs direto negativo em tubo e positivo em gel foi semelhante àqueles com Coombs negativo ou positivo por ambos os métodos; -Mecanismo e o envolvimento do sistema complemento na hemólise podem ser diferentes.
CONTENTE et al. (2021)	Belém (PA, Brasil)	Transversa I. 24 pacientes com AHAI	-Aspectos clínicos e laboratoriais dos pacientes analisados; -Teste de Coombs; -Determinação da classe das imunoglobulinas e/ ou complemento.	-Maior prevalência de AHAI em crianças de até 2 anos; -75% dos pacientes não apresentaram doenças de base; - 92% dos pacientes apresentaram resposta ao tratamento. -A maior parte dos pacientes corresponde a AHAI por anticorpos quentes.	-Diagnóstico de AHAI deve ser feito precocemente; -Tratamento com corticoterapia iniciado precocemente apresenta altas taxas de remissão; -Devem ser sempre investigadas outras patologias associadas, devido à alta prevalência de AHAI secundária.
GÁLVEZ-CÁRDENA et al. (2021)	Medellín (Colômbia)	Relato de caso. 1 paciente com AHAI (CAD)	-Aspectos clínicos e laboratoriais da paciente analisada; - Teste de Coombs; -Determinação da classe das imunoglobulinas	-Paciente do sexo feminino, 89 anos com CAD -Deve-se suspeitar de CAD em idosos com sintomas acrais induzidos pelo frio e na presença de anemia hemolítica;	-É vital manter o tubo de amostra aquecido durante a coleta de sangue e transporte para o laboratório, para melhor precisão do teste; -Recomendado analisar causas secundárias, como doenças

			e/ ou complemento. -Identificação das causas secundárias em caso de Doença da Aglutinina Fria.	-Importante identificar o tipo de anticorpo envolvido na hemólise.	autoimunes, infecciosas ou neoplásicas para distinção entre CAD e CAS, pois disso dependerá o tratamento e a resposta do paciente.
RANGEL et al. (2021)	Macapá (AP, Brasil)	Revisão de literatura. Artigos, teses e dissertações de 1998 a 2017	-Aspectos clínicos e laboratoriais dos pacientes; -Teste de Coombs; -Determinação da classe das imunoglobulinas e/ ou complemento.	-25 artigos, teses e dissertações de 1998 a 2017; -Avaliaram a classificação e o diagnóstico laboratorial da AHAI; -Na AHAI os achados laboratoriais são semelhantes à AHAIQ e AHAIM; -Diagnóstico precoce e tratamento adequado proporcionam melhor sobrevida para o paciente.	-Exame físico, anamnese, acompanhamento com exames laboratoriais, análise do sangue periférico, teste de Coombs, estudos bioquímicos e imunohematológicos são de suma importância para o acompanhamento da evolução ou regressão da AHAI;
OLIVEIRA et al. (2020)	Minas Gerais (Brasil)	Revisão de literatura.	-Aspectos clínicos dos pacientes; -Teste de Coombs Direto; -Pesquisa de Anticorpos Irregulares no soro e no eluato; -Provas de hemólise.	-A anemia hemolítica induzida por drogas é de difícil diagnóstico; -Caso a mesma seja diagnosticada, terá sua evolução favorável.	-Necessidade da realização de testes de imunohematologia para investigação de anticorpos dirigidos contra fármacos; -Tais testes devem ser incorporados à prática clínica, devido a morbimortalidade de AHAI e evolução favorável, caso esta seja diagnosticada.
ZATTERA et al. (2020)	São Paulo (Brasil)	Relato de caso. 1 paciente com AHAI	-Aspectos clínicos e laboratoriais dos pacientes; -Teste de Coombs; -Determinação da classe das imunoglobulinas e/ ou complemento.	-Paciente do sexo masculino, 56 anos; -Exames laboratoriais demonstrando anemia e <i>rouleaux</i> eritrocitário, FAN reagente, Coombs direto e pesquisa de anticorpos irregulares reagentes; -Pesquisa de crioaglutininas reagente.	-Alterações hematológicas normalmente são os primeiros sinais percebidos e podem auxiliar no diagnóstico e controle da doença; -Importância do hemograma para diagnóstico e tratamento mais precoce, trazendo mais qualidade de vida ao paciente.
BRITO et al. (2020)	Tocantins (Brasil)	Relato de caso. 1 paciente com AHAI	-Aspectos clínicos e laboratoriais dos pacientes; -Teste de Coombs; -Determinação da classe das imunoglobulinas e/ ou complemento.	-AHAI pode ter variadas etiologias, contudo é importante reconhecer as suas características; - O paciente estudado desenvolveu AVE isquêmico grave, mesmo sendo assistido; -Necessidade de pesquisas na área para manter a qualidade de vida dos portadores.	-Importância de assistir o paciente portador de AHAI, pois esta pode se mostrar imprevisível e desencadear consequências irreparáveis; -Necessidade de pesquisas na área para possibilitar inovações que impeçam ocorrência de lesões e melhor

			-Identificação das causas secundárias		qualidade de vida de seus portadores.
FERREIRA et al. (2020)	Goiânia (GO, Brasil)	Revisão de literatura. Artigos, teses e dissertações dos últimos 15 anos	-Aspectos clínicos e laboratoriais dos pacientes; -Teste de Coombs; -Determinação da classe das imunoglobulinas e/ ou complemento.	-Para elucidação da suspeita clínica são solicitados exames laboratoriais, contudo em 90% dos casos o Coombs direto positivo é patognomônico. - 76% dos pacientes necessitam de hemotransusão -26,6% dos pacientes possuem uma doença de base - Para o tratamento é importante determinar a temperatura de reatividade dos anticorpos.	- As AHAI são raras, mas graves, e com morbimortalidade considerável entre os acometidos, merecendo atenção para o diagnóstico e tratamento precoces. - O emprego de outras técnicas, especialmente a citometria de fluxo são importantes quando o Coombs direto for negativo.
HILL et al. (2019)	Washington (D.C., EUA)	Revisão de literatura.	-Aspectos clínicos e laboratoriais dos pacientes; - Teste de Coombs; -Determinação da classe das imunoglobulinas e/ ou complemento.	-Avaliação sistemática da terminologia aplicada à AHAI; -Existe consenso de que a AHAI primária(idiopática) ocorra sem condição associada; -A terminologia para AHAI primárias e secundárias mediadas por anticorpos frios é inconsistente; -Quatro estudos diagnosticaram AHAI quente na presença de Coombs direto positivo para IgG com ou sem C3d.	-Uso inconsistente de definições e ausência de consenso sobre os critérios utilizados para a resposta ao tratamento; - Múltiplos agentes inibitórios que atuam em diferentes etapas da resposta imune estão sendo avaliados em pacientes com AHAI. -Necessidade urgente de padronizar os critérios para anemia autoimune.

AHAI: Anemia Hemolítica Autoimune; **AHAIQ:** Anemia Hemolítica Autoimune a Quente; **AHAIF:** Anemia Hemolítica Autoimune a Frio; **AHAIM:** Anemia Hemolítica Autoimune Mista; **CAD:** Doença da crioglobulina (AHAI a frio primária); **CAS:** Síndrome da crioglobulina (AHAI a Frio secundária). **FONTE:** Os autores (2023).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Utilizando os termos de busca escolhidos para este trabalho nos sites de busca, foram encontrados 1079 arquivos, sendo 870 na BVS, 21 no *Science Direct*, 6 no Periódicos da CAPES e 182 no Google Acadêmico. Apesar da variação de palavras, depois da triagem, apenas 15 artigos foram computados, pois apenas esses mostraram-se relacionados à problemática analisada e obtinham as informações que puderam ser utilizadas neste estudo (Quadro 1). Os motivos de exclusão para os

demaís foram os artigos que não contemplam a temática abordada, além do período considerado dos 5 últimos anos (2018 – 2023).

É possível observar que as palavras em evidência na nuvem foram “AHAI”, “paciente”, “diagnóstico”, “anemia” e “tratamento”. Em consonância ao objetivo deste trabalho, optou-se por descrever as palavras que apresentaram frequência total no texto e, a partir de seus sentidos nos campos textuais, tinham maior relevância para o estudo do diagnóstico e classificação da AHAI, como apresentado na Figura 1.

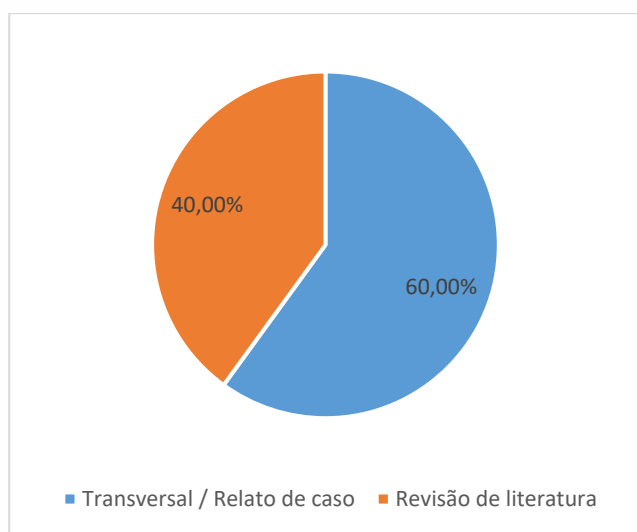
FIGURA 1. Nuvem de palavras com as palavras mais frequentes.



FONTE: Os autores (2023).

Com relação à análise dos artigos pesquisados, podemos destacar inicialmente a escassez de estudos epidemiológicos sobre as AHAI, o que reflete em poucas informações a respeito da incidência e prevalência da doença. Entre os artigos selecionados para o estudo (n=15), houve a predominância (60%) de estudos realizados no Brasil (n=9). Além disso, observou-se maior frequência de estudos de revisão de literatura (n=6, 40%), seguidos pelos relatos de caso (n=5, 33,3%) e estudo transversal (n=4, 26,7%), como pode-se observar na figura 2.

FIGURA 2. Análise do tipo de estudo dos artigos publicados nos últimos 5 anos sobre AHAI.

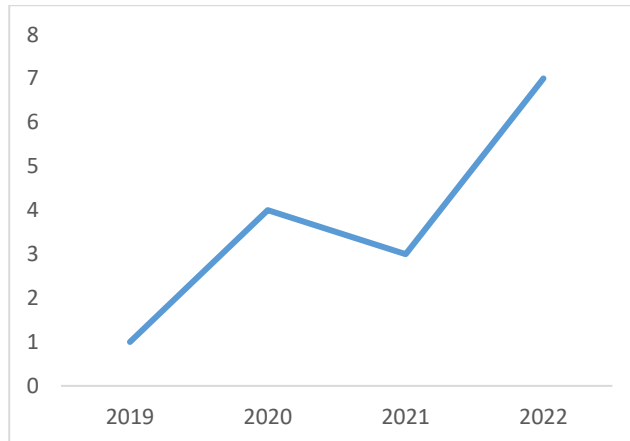


FONTE: Os autores (2023).

As AHAI consistem em um grupo de patologias nas quais autoanticorpos fixam-se aos antígenos presentes na superfície das hemácias mediando sua destruição precoce. A grande particularidade na fisiopatologia está ligada a reatividade térmica que autoanticorpos têm de se ligar e potencializar uma reação de lise celular por ativação do sistema complemento ou sistema reticuloendotelial, podendo ser secundária a desordens imunológicas linfoproliferativas, uso de medicamentos e frente a infecções virais e bacterianas.

A análise temporal dos trabalhos publicados demonstra um maior interesse na temática ao longo dos últimos anos. Podemos observar na figura 3 um aumento do total de publicações refletindo uma importância maior dada aos sintomas e diagnósticos que envolvem a AHAI.

FIGURA 3. Análise temporal dos artigos publicados nos últimos 5 anos sobre AHAI.



FONTE: Os autores (2023)

A classificação dessa anemia pode ser realizada quanto ao tipo de autoanticorpo em: AHAI por anticorpos quentes, anticorpos frios, hemoglobinúria paroxística ao frio e mista. Para a determinação deste tipo de anemia, os primeiros passos são confirmar a presença de hemólise, a relação de autoimunidade e o tipo de anticorpo envolvido. Os achados laboratoriais típicos de hemólise são: reticulocitose, bilirrubina

indireta aumentada, desidrogenase láctica em nível normal ou elevado, haptoglobina reduzida, hemoglobínúria, hemossiderinúria, além da presença de esferócitos, aglutinação ou policromasia em esfregaço de sangue periférico. Ademais, alguns parâmetros podem estar normais, denotando um quadro de hemólise compensada.

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

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

As anemias hemolíticas induzidas por fármacos (AHIF) são raras e de incidência desconhecida. Atualmente estão associadas a cerca de 130 fármacos, sendo descritos quatro mecanismos distintos: formação de imunocomplexos, adsorção do fármaco, adsorção de proteína não imunológica e anemia hemolítica autoimune. Apesar do difícil diagnóstico, são raros os casos de suspeição clínica associados às dificuldades de padronização e disponibilidade dos testes imunohematológicos para investigação de anticorpos dirigidos contra fármacos. Ainda assim, tal prática deve ser incorporada à prática clínica dada a possível

morbimortalidade de AHIF e evolução favorável, caso ela seja diagnosticada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A AHAI pode ter várias etiologias, mas mesmo sem definir a qual doença está diretamente ligada, é importante reconhecer as características desta, a fim de se realizar o diagnóstico de forma precoce, podendo intervir com terapias imediatas para minimizar complicações que possam advir dessa patologia. Os testes imunohematológicos norteiam a classificação da doença, o tratamento e o suporte hemoterápico.

Destaca-se a importância no desenvolvimento de mais pesquisas sobre as AHAI, pois até o presente momento são escassos os estudos epidemiológicos, o que reflete em poucas informações a respeito da incidência e prevalência da doença. Os estudos existentes são do tipo relato de caso ou transversais, em sua maioria.

REFERÊNCIAS

- ALVES, A. C. L.; FERREIRA, P. C. E.; SILVA, N. A. Anemia Hemolítica Auto-Imune. **Unilus**, São Paulo, v. 13, n. 30, p. 1, out. 2016.
- BERENTSEN, S. Cold agglutinin disease. **Hematology, ASH education program**, Washington, v. 1 p. 226-231, dec. 2016.
- BRITO, M. L. S. et al. Anemia Hemolítica Auto-imune em Lactente: um relato de caso. **Revista de Patologia do Tocantins**. v. 7, n. 2, p. 91, 2020.
- BORGE, P. D.; MANSFIELD, P. M. The positive direct anti-globulin test and immune-mediated hemolysis. **Technical manual**, 20. ed., p. 429-455. American Association of Blood Banks: United States, 2020.
- CASTILHO, S. L. et al. Perfil imuno-hematológico de pacientes com anemia hemolítica autoimune. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v.44, supl. 2, p. S474, 2022.
- CONTENTE, A.G.S. et al. Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes pediátricos portadores de anemia hemolítica

auto-imune em um serviço de referência. **Residência Pediátrica**. v.11, n. 3, 2021.

TORO ESPINOSA, L. A.; JARAMILLO ARBELÁEZ. P. E. Caracterización de la anemia hemolítica autoinmune y utilidad de la prueba de antiglobulina directa monoespecífica em el diagnóstico. **Revista Hematología**. v. 24, n. 2, p. 55-64, 2020.

FATTIZZO, B.; BARCELLINI, W. Autoimmune hemolytic anemia: causes and consequences. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 18, n.7, p. 731-745, 2022.

FATTIZZO, B.; BARCELLINI, W. New Therapies for the Treatment of Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. **Transfusion Medicine Reviews**, v.36, n. 4, p. 175-180, 2022.

FERRAZ, S. L. N. S. et al. Anemia Hemolítica Induzida por Medicamento: uma revisão sistemática. **RECIMA21 – Revista Científica Multidisciplinar**, v. 3, n. 12, 2022.

FERREIRA, C. F.; MENDES C. I.; PIRES, T. S.; CARNEIRO, C. L.; GUILLO, A. L.; AMARAL, N. W.; JESUINO, R. S. Diagnóstico e Tratamento da Anemia Hemolítica Autoimune: Uma Minirrevisão. **Revista Médica de Minas Gerais**. v. 30, p. 1-6, 2020. Disponível em: <<https://rmmg.org/artigo/detalhes/2724>> Acesso em: 20 fev. 2023

GÁLVEZ-CÁRDENAS, K. M. et al. Enfermedad por aglutininas frías: proceso diagnóstico, tratamiento y seguimiento de um paciente. **Medicina & Laboratorio**, v. 25, p. 735-742, 2021.

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

HILL, Q. A. et al. Defining autoimmune hemolytic anemia: a systematic review of the terminology used for diagnosis and treatment. **Blood Advances**, v. 3, n. 12, p. 1897-1906, 2019.

HOFMANN, A. A. et al. Doença da Aglutinina Fria Primária: Um Distúrbio Monoclonal. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 44, sup. 2. p. S35. Rio de Janeiro: out/2022.

JOLY, F. et al. The Burden of Cold Agglutinin Disease on Patients' Daily Life: Web-Based Cross-sectional Survey of 50 American Patients. **JMIR Formative Research**, v. 6, n. 7, 2022.

NETO, J. et al. Anemia Hemolítica Autoimune e os Desafios Transfusionais Associados: Relato de Caso. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v.44, ed. 2, 2022.

OKAMOTO, S. et al. Successful Management of Refractory Autoimmune Hemolytic Anemia with Cold Agglutinin Disease with Splenectomy: A Case Report with Review of Literature. **Kobe Journal of Medical Sciences**, v. 68, n. 1, p. E30-E34, 2022.

OLIVEIRA, F.A.M. et al. Testes imunohematológicos para detecção de anemia hemolítica induzida por drogas. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 42, supl. 2, p. S58, nov/2020.

RAMOS, Ana Beatriz Amorim et al. Anemia Hemolítica Autoimune: uma revisão integrativa. **E-Acadêmica**, v. 3, n. 2, 2022.

RANGEL, R.L.G; SOUZA, Y.L.P.; SANTOS, A.M. Diagnóstico Laboratorial da Anemia Hemolítica Autoimune. **Revista de Empreendedorismo e Gestão de Micro e Pequenas Empresas**, v. 6, n. 1, p. 180-201, 2021.

WANG, Z. et al. Clinical and Laboratory Characteristics of Primary Autoimmune Hemolytic Anemia Patients with Negative Results of DAT by Tube Test But Positive Results by Microcolumn Gel Assay. **Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za zhi**, v. 30, n.5, p. 1532-1535, out/2022.

ZATTERA G. et al. Anemia Hemolítica Autoimune por Crioglobulinas: Relato de Caso. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**. v. 42. Supl. 2. p. S426, 2020.