

## Anemia Hemolítica Autoimune: uma revisão integrativa

### Autoimmune hemolytic anemia: an integrative review

Recebido: 11/08/2022 | Revisado: 22/08/2022 | Aceito: 23/08/2022 | Publicado: 30/08/2022

**Ana Beatriz Amorim Ramos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1702-0679>

Centro Universitário UNA, Brasil

E-mail: [anabeatrizar558@gmail.com](mailto:anabeatrizar558@gmail.com)

**Anna Julia Ribeiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8478-4487>

Centro Universitário UNA, Brasil

E-mail: [juliaribeiroanna@gmail.com](mailto:juliaribeiroanna@gmail.com)

**Ketelyn Karolynne Santos Delfino**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2316-9231>

Centro Universitário UNA, Brasil

E-mail: [ketelynkaryolynne9@gmail.com](mailto:ketelynkaryolynne9@gmail.com)

**Luanna Silva Almeida**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3888-9525>

Centro Universitário UNA, Brasil

E-mail: [luannagaslove@gmail.com](mailto:luannagaslove@gmail.com)

**Adriano Lopes da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5412-0134>

Centro Universitário UNA, Brasil

E-mail: [adriano.lopes@una.br](mailto:adriano.lopes@una.br)

#### Resumo

Em resumo, a anemia hemolítica autoimune (AHAI) é uma doença que se caracteriza pela destruição dos glóbulos vermelhos causada pelos próprios anticorpos do organismo, os chamados “autoanticorpos”. Existem três tipos diferentes de anemia hemolítica: quente, fria e mista. Anemia hemolítica quente: os autoanticorpos conseguem reagir mais fortemente à temperatura corporal de 37°C. Anemia hemolítica fria: destruição dos glóbulos vermelhos acontece a temperaturas entre 4°C e 18°C. Anemia hemolítica mista: os dois tipos de autoanticorpos (quente e frio) coexistem. As anemias hemolíticas são definidas como um grupo de anemias cuja característica principal é a diminuição da sobrevida eritrocitária. Embora o tempo na circulação até a morte das hemácias velhas ou senescentes em adultos seja de 110 a 120 dias, e da anemia hemolítica seja definida por uma sobrevida eritrocitária menor do que 100 dias.

**Palavras-chave:** Anemia hemolítica; AHAI; Anemia autoimune.

#### Abstract

In summary, autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is a disease characterized by the destruction of red blood cells caused by the body's own antibodies, the so-called "autoantibodies". There are three different types of hemolytic anemia: hot, cold and mixed. Warm hemolytic anemia: autoantibodies can react more strongly to body temperature of 37°C. Cold hemolytic anemia: destruction of red blood cells occurs at temperatures between 4°C and 18°C. Mixed hemolytic anemia: both types of autoantibodies (hot and cold) coexist. Hemolytic anemias are defined as a group of anemias whose main characteristic is the decrease in erythrocyte survival. Although the time in the circulation to death for old or senescent red blood cells in adults is 110 to 120 days, and for hemolytic anemia is defined as an erythrocyte survival of less than 100 days.

**Keywords:** Hemolytic anemia; AHAI; Autoimmune anemia.

## 1. Introdução

Anemia hemolítica é uma doença rara, em que ocorre a lise das hemácias devido à presença de autoanticorpos a membrana, que são detectados e reconhecidos pelo sistema reticulo- endotelial e são destruídos. A ocorrência de pico ocorre entre os pré-escolares. A doença podendo ser classificada de acordo com a temperatura de reatividade dos anticorpos nos tipos quente, fria, mista e de acordo com sua etiologia sendo primária ou secundária ao uso de medicamento, a existência de outras

doenças autoimunes, a infecções, desordens linfoproliferativas, entre outros.

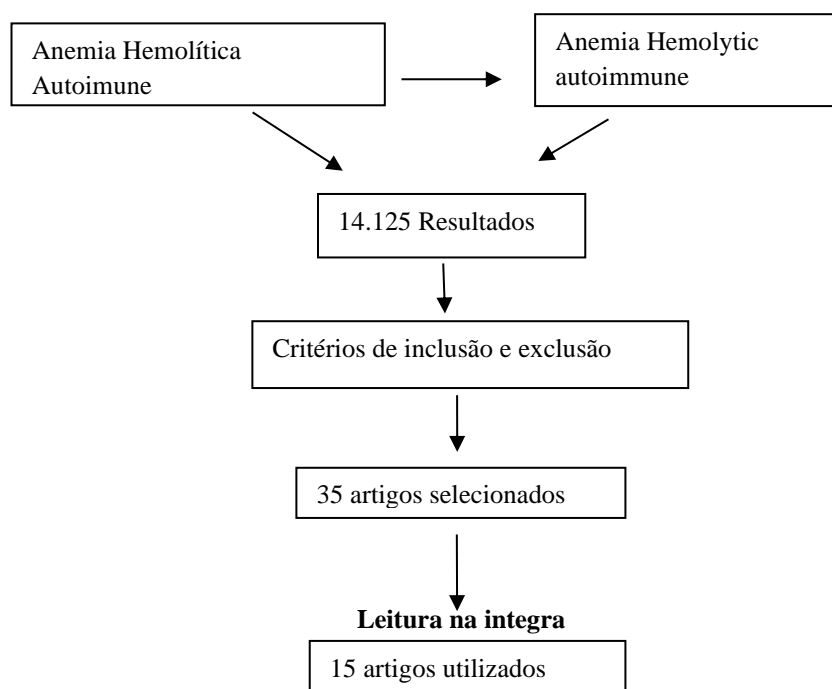
O mecanismo fisiopatológico dominante para sua ocorrência é a quebra dos mecanismos de auto tolerância, tanto central quanto periférica. No primeiro, que ocorre nos órgãos linfoides centrais (medula óssea e timo), linfócitos imaturos que reconhecem auto-antígenos com alta afinidade podem sofrer apoptose, edição de receptor (no caso de linfócitos B) ou se desenvolverem em linfócitos T reguladores (no caso de linfócitos T CD4+). Nos mecanismos de tolerância periférica, os linfócitos T maduros que reconhecem auto-antígenos na periferia podem sofrer anergia, apoptose ou serem suprimidos por células T reguladoras. A anemia hemolítica autoimune por anticorpos quentes, os autoanticorpos em sua maioria do tipo IgG reagem mais facilmente em temperatura corporal (37° C), sendo responsável por cerca de 70% a 80% de todos os casos de AHAI, que podem ocorrer em qualquer idade, sendo mais comuns em mulheres adultas, ou seja, a destruição das hemácias ocorre por fagocitose. O teste de Coombs é positivo com o soro anti-IgG, e pode haver a ação de complemento. A identificação clínica da doença pode ser variável. Os pacientes podem apresentar sintomas diferentes como dispneia, fadiga, palpitações, cefaleia.

A anemia autoimune por anticorpos frios, neste tipo de AIHA os anticorpos se ligam aos eritrócitos em temperatura entre 4° e 18°, podem levar á aglutinação de eritrócitos na circulação sanguínea, e ao ser ativado o sistema complemento, ocorre a hemólise, os pacientes que apresentam anemia leve representa clinicamente por fraqueza e palidez. Portanto nos meses de inverno pode ocorrer uma piora relativa da anemia com quadro de hemólise aguda, gerando a hemoglobinemia, hemoglobinúria e icterícia. A aglutinação das hemácias decorrente de exposição ao frio pode gerar acrocianose nos dedos, orelhas e nariz. A AIHA por anticorpos frios pode ser subdividida em doenças aglutininas frias e hemoglobinúria paroxística a frio, os auto-anticorpos, frios podem mostrar uma ligação ótima com as hemácias abaixo de 30°C e são do isotipo IgM.

## 2. Metodologia

O estudo se aplica a uma revisão integrativa da literatura, feito diante pesquisas baseadas nos dados Pubmed, Ncbi ,Google Acadêmico, utilizando os descritores Anemia Hemolítica, Anemia Hemolítica autimune, com recorte temporal dos últimos 5 anos (2018-2022).Foram incluídos artigos publicados nós idiomas inglês e português, ,sendo excluídos os artigos com temas divergentes ao buscado na presente pesquisa, sendo assim selecionados 15 artigos, no qual utilizamos suas referências.A anemia Hemolítica autoimune e caracterizada pela destruição dos glóbulos vermelhos , causados pelos próprios anticorpos do organismos, conhecidos como "autoanticorpos". A anemia ela pode ser dividida em 3 partes: quente, fria, mista. Podem ser encontrados 2 tipos de imunoglobulinas: IgG e IgM.Não existem causas definidas para este tipo de anemia, mãe as mais comuns são: palidez, fadiga, dispnéia de esforço , febre , dor torácica.Seu tratamento se dá através dos medicamentos imunossupressores ou citotoxicos, glicocorticóides, esplenectomia, e proteger o paciente contra o frio.A busca de artigos na base de dados Pubmed, Ncbi, Google Acadêmico resultou em 14.125 resultados. Após análise de cliterios se exclusão e inclusão, foram escolhidos 35 artigos, logo depois, 15 artigos foram usados após sua leitura na íntegra de acordo com a Figura 1 a seguir.

**Figura 1:** Fluxograma apresentando o processo de busca e seleção dos artigos utilizado.



Fonte: Elaborado pelos autores.

**Quadro 1 -** Identificação dos artigos selecionados na revisão integrativa da leitura.

ART	TITULO	AUTORES	REVISTA/ANO	OBJETIVO
01	Anemia hemolítica autoimune no ambiente pediátrico.	Aikaterini Vougaridou e Theodosia A. Kalfa.	Medicina Clinica/2021	A PCH tem um bom prognóstico após a remissão, no entanto frequentemente se apresenta com anemia grave e rapidamente progressiva, que pode ser fatal.
02	Uma revisão sistêmica da terminologia usada para diagnóstico e tratamento	Quentin A. Hill, Anita Hill e Sigbjorn Berentsen.	Blood Advances/2019	Avaliar a consistência das definições utilizadas para diagnóstico e tratamento.
03	Aplicações clínicas de marcadores hemolíticos no diagnóstico diferencial e manejo da anemia hemolítica.	W. Barcellini e B. Fattizzo	Disease Markers/2015	Marcadores hemolíticos estão disponíveis para orientar o diagnóstico diferencial e monitorar o tratamento das condições hemolíticas.
04	Anemia hemolítica autoimune	Anita Hill et al. Hematology	Pub.med/2018	Identificar evidências laboratoriais e clínicas de hemólise e determinar a natureza imunológica da hemólise com teste direto de antiglobulina.
05	O cenário em mudança da anemia hemolítica autoimune	Wilma Barcellini e Bruno Fattizo	Pub.med/2020	AIHA é cada vez mais descrita após a terapia de cânceres sólidos com inibidores de moléculas de checkpoint imunológico.
06	Novos insights sobre a patogênese e terapia da anemia hemolítica autoimune mediada por aglutinina fria	Sigbjorn Berentsen	Pub.med/2020	Os supostos mecanismos por trás desses fenômenos serão explicados juntamente com outras conquistas recentes na compreensão da patogênese desses distúrbios.
07	Fatores de risco primários e procedimentos diagnósticos.	Wilma Barcellini, Juri Giannotta e Bruno Fattizo.	Pub.med/2020	É decorrente de autoanticorpos contra eritrócitos que podem surgir por quebra de tolerância primária ou por várias condições associadas, incluindo predisposições genéticas, síndromes congênitas, desencadeantes ambientais, doenças autoimunes, imunodeficiências e neoplasias.
08	Introdução a formas de apresentação da síndrome e diagnóstico	Rafaela S. Mendes, Joao Leonardo R. M. Dias,[...], Paulo C. Pardi.	Expansão do conhecimento e inovação	Trazer uma elucidação sobre as ferramentas laboratoriais, atuais utilizadas para o diagnóstico da AHAI, o problema inicial da pesquisa engloba

	imuno-hematológico		tecnológica no campo das ciências farmacêuticas; cap. 6/2020	o conhecimento da fisiologia da anemia e seus conceitos aplicados em testes conforme solicitado pelo médico frente a suspeitas.
09	Anemia hemolítica autoimune quente: perfil clínico e manejo	Sreenivasa Rao Sudulangunta, Monica k. [...], and Rashmi	Jornal of hematology/2017	Estudar o perfil clínico e o manejo da Waiha.
10	Anemia hemolítica auto imune: relato de caso	Jéssica G. Virgíneo Cabral; [...]; Rafael A. B. de S. Sobrinho.	Conbracis/2018	É decorrente de autoanticorpos contra eritrócitos que podem surgir por quebra de tolerância primária ou por várias condições associadas, incluindo predisposições genéticas, síndromes congênitas, desencadeantes ambientais, doenças autoimunes, imunodeficiências e neoplasias.
11	Anemia hemolítica autoimune	Sirley A. Díaz , Amir D. Donoso Castro , Maite Nicole P., Félix Darío Z. Sánchez	Domínio das ciencias/2021	Consiste em resultados que evidenciam hemólise e sua principal verificação é com o teste de antiglobulina humana. Para o tratamento desta doença, o uso de corticosteróides tem sido relatado como primeira linha de ataque.
12	Anemia hemolítica autoimune: estudo retrospectivo de 93 pacientes	Isabel G. Jomarrón, Montserrat Rubio, [...], Ana María Villegas	Medicina Clínica/2020	São enfermidades pouco frequentes e heterogêneas em sua fisiopatologia e comportamento clínico, sendo o manejo das mesmas encontradas.
13	Anemia hemolítica autoimune, diagnóstico e tratamento	Maldonado Rojas, Monica Alicia, Toro Opazo, Carla.	Hematologia/2020	O principal teste para o seu estudo, o que confirma a sua eficácia e, em termos de tratamento, os corticosteróides continuam a ser o tratamento de primeira linha e estão a surgir diretrizes de tratamento, apoiadas por estudos de caso
14	Anemia hemolítica: reviso de caso	MaríaSánchez, [...]Eva Gálvez,J. Sevilla	Scienc direct/2020	A anemia autoimune é uma doença rara em crianças, geralmente autolimitada.
15	Ativação e inibição do complemento na anemia hemolítica autoimune: foco na doença da aglutinina fria	Sigbjorn Berentsen	Pub Med/2018	Inibidores do complemento são candidatos a agentes terapêuticos em DAC e outras AIHAs, e algumas dessas drogas parecem muito promissoras.

Fonte: Elaborado pelos autores.

### 3. Resultados e Discussão

#### Etiopatogenia

A anemia hemolítica autoimune é considerada um distúrbio hematológico e anêmico, que é causado através da destruição das hemácias pelos anticorpos e/ou sistema complemento. Nesse tipo de anemia podemos encontrar 2 tipos de imunoglobulinas:

1º IgG: ele é ativado na temperatura de 37°, possui uma fraca ativação do sistema complemento e uma forte opsonização, é considerado um anticorpo frio, e seu processo de hemólise ocorre principalmente no baço.

2º IgM: ele é ativado de 0 – 4°, possui uma forte ativação do sistema complemento e uma fraca opsonização. Nesse caso a ativação do sistema complemento ocorre através da ligação da imunoglobulina IgM nesse sistema, fazendo com que o processo de hemólise aconteça principalmente no fígado.

As causas desse tipo de anemia elas podem ser secundária a presença de outras doenças autoimunes como: câncer, lúpus, artrite reumatoide, reação a medicamentos e antibióticos, ou pode ser de uma causa não identificada.

No baço são encontrados os macrófagos que possuem receptores que são específicos para IgG, que tem a função de reconhecer e fagocitar as hemácias. Já no fígado, elas também são reconhecidas pelos macrófagos, e elas podem ser opsonizadas pelos fragmentos do sistema complemento.

### **Manifestações Clínicas**

A AIHA fria se manifesta como anemia hemolítica aguda ou crônica, ocorrendo palidez e fadiga. Os autoanticorpos se ligam aos eritrócitos em uma temperatura que variam entre 4°C e 18°C, podendo levar à aglutinação de eritrócitos na circulação sanguínea, com essa ativação do sistema completo ocorre a hemólise, levando os pacientes à apresentarem anemia leve. As crises hemolíticas tem como os sintomas dor nas costas, pernas, dor de cabeça, vômitos, diarreia, urina escura e hepatoesplenomegalia.

As manifestações da anemia hemolítica autoimune quente dependem da velocidade do desenvolvimento e severidade da anemia, nos adultos até o mecanismo de proteção podem manter o paciente oligossintomático com todos os níveis de hemoglobina de 5g/dl, sendo os sintomas fadiga, dispneia de esforço, achados típicos em pacientes com palpitações e taquicardia à tensão, e, raramente icterícia e urina escura em caso de hemólise grave. Caso a anemia hemolítica for grave pode ocorrer febre, dor torácica, síncope ou insuficiência cardíaca, a hemólise ocorre principalmente no baço, esplenomegalia ligeira é relativamente comum.

### **Diagnóstico Laboratorial**

Os exames laboratoriais incluem uma combinação de sinais de hemólise nas hemácias e a autodetecção de anticorpos ou complemento. A princípio, as formas mais comuns da doença foram diagnosticadas através do desenvolvimento do teste de Coombs direto e indireto, em 1945, atualmente conhecido como teste de antiglobulina direto (TAD) e teste de antiglobulina indireto (TAI).

O primeiro indício de AIHA é o TAD positivo, contudo, o resultado negativo não exclui seu diagnóstico. O TAD se baseia nos anticorpos específicos de IgG e/ou complemento, que fazem a ligação eritrocitária, resultando em aglutinação por reticulação das hemácias. O TAI é utilizado principalmente na determinação de imunoglobulina IgG ligados a superfície e/ou complemento dos eritrócitos, aplicando soro com anticorpos policlonais contendo anticorpos anti-IgG e anti-complemento. Se o teste for positivo, as hemácias são submetidas ao soro de anticorpos monoclonais (anti-IgG, anti-IgA, anti IgM, anti C3c, anti C3d, anti C4b), a fim de se diferenciar o tipo específico de imunoglobulina. Ambos os testes são capazes de distinguir a anemia autoimune por anticorpos quentes, doença aglutininas frias entre outras formas.

Para realização deste teste, algumas técnicas são relatadas, são elas: citometria de fluxo, imunoglobulina, hemaglutinação em fase líquida (tubo) e aglutinação em coluna (teste do gel). Sendo assim, as análises laboratoriais irão apontar: lactato desidrogenase (LDH) significativamente elevado, hiperbilirrubinemia indireta, haptoglobina baixa, hemossiderina urinária e hemoglobinúria, reticulócitose e/ou esferocitose em esfregaços, refletindo a destruição de hemácias intra ou extravascular.

### **Tratamento**

O tratamento para anemia fria consiste em proteger o paciente do frio, orientando-o a manter-se aquecido mesmo durante o verão, sendo altamente recomendado a proteção das extremidades, ou seja, cabeça, pés e mãos. Oferecendo-se as modalidades terapêuticas neste quadro como, medicamentos imunossupressores ou citotóxicos, que primariamente apresentam baixas taxas de resposta terapêutica. Plasmaférese, corticosteroides e esplenectomia não apresentam efetividade no quadro.

A anemia hemolítica auto-imune tipo quente é a forma mais comum de anemia desse quadro, sendo definida pela presença de auto-anticorpos contra glóbulos vermelhos quentes (auto-anticorpos que atuam a temperaturas entre 37-40 ° C). Dessa forma, no tratamento da anemia quente são utilizados a glicocorticoides, esplenectomia ou os imunossupressores

#### 4. Conclusão

Conclui-se que a anemia hemolítica autoimune (AHAI) consiste num grupo de doenças cuja característica comum é a presença de auto anticorpos, que ocasionam a destruição dos eritrócitos via sistema complemento ou sistema reticulo endotelial. A única forma de anemia que pode ser prevenida é a causada pela deficiência de nutrientes. Uma alimentação balanceada, rica em ferro, ácido fólico, vitaminas B12 e C é essencial para manter o bom funcionamento do corpo e, principalmente, garantir a produção da hemoglobina. Conclui-se também que a anemia hemolítica autoimune é rara em crianças e adolescentes. Apesar de apresentar resposta ao corticoide e imunoglobulina, casos fatais têm sido relatados. O prognóstico é pior na presença de uma doença crônica de base.

Através dos estudos analisados acerca da anemia hemolítica autoimune, torna-se possível sugerir para estudos futuros, conforme identificada a necessidade de pesquisas mais amplas dos resultados do tratamento a longo do tempo.

#### Referências

- Barcellini, W., Giannotta, J. & Fattizzo, B. (2020). Autoimmune hemolytic anemia in adults: primary risk factors and diagnostic procedures. *Expert Rev Hematol.* 13(6): 585-597
- Barcellini, W. & Fattizzo, B. (2020). The changing landscape of autoimmune hemolytic anemia. *Front Immunol.* 3(11): 946.
- Barcellini, W. & Fattizzo, B. (2015). Clinical Applications of hemolytic markers in the differential diagnosis and management of hemolytic anemia. *Dis Markers.* 2015: 635670. 10.1155/2015/635670.
- Berentsen, S. (2018). Complement activation and inhibition in autoimmune hemolytic anemia: Focus on cold agglutinin disease. *Semin Hematol.* 55(3): 141-149.
- Berentsen, S. (2020) New insights in the pathogenesis and therapy of cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia. *Front Immunol.* 7;11:590.
- Cabral, J. G. V., Basto, C. P. T., Leal, C.A. Figueiredo, P. V. B., & Sobrinho, R. A. B. S. (2018). Anemia hemolítica autoimune: *Relati de casos.* ANAIS CONBRACIS.
- Díaz, S. A., Castro, A. D. D. Torres, M. N. P., & Sánchez, F. D. Z. (2021). Anemia hemolítica autoimune. *Dominio de las Ciencias.* 7(2), 1467-1478
- Hill, A., & Hill, Q. A. (2018). Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 30;2018(1): 382-389.
- Hill, Q. A., Hill, A. & Berentsen, S. (2019). Defining autoimmune hemolytic anemia: a systematic review of the terminology used for diagnosis and treatment. *Blood Adv.* 3(12): 1897–1906.
- Jomarrón, I. G., Rubio, M. L., Arias, M. M., Arrizabalaga, B. Iglesia, S. I., Sáez, M. I., Cervera, A., Herrera, A., & Villegas, A. M. (2019). Autoimmune haemolytic anaemias: A retrospective study of 93 patients *Medicina Clínica.*
- Rafaela da Silva Mendes, R. S., Dias, J. L. R. M. Mendonça, S., & Freitas, L. A. (2020). Anemia hemolítica autoimune: Introdução á formas de apresentação da síndrome e diagnóstico imuno-hematológico. *Expansão do Conhecimento e Inovação Tecnológica no Campo das Ciências Farmacêuticas.* DOI. 10.22533/0612021096
- Rojas, M., Alicia, M. & Opazo T., Carla. (2020). Anemias hemolíticas autoimunes, diagnóstico y tratamiento. *Revista Hematología,* 24(1), 70-80
- Sánchez, N., Zubbicaray, J., Sebastián, E. Gálvez, E., & Sevilla, J. (2020). Anemia hemolítica autoimune: Revisión de casos. *ANALES DE PEDIATRÍA.* 10.1016/2020.07.012
- Sudalagunta, S. R., Kumbhat, M., Sodalagunta, M. B., Nataraju, A. S., Raja, S. K. B., Thejaswi K. C., Deepak, R., Mohammed, A. H., Sunny, S. P., Visweswar, A., Suvarna, M., & Nanjappa, R. (2017). Warm autoimmune hemolytic anemia: Clinical profile and management. *J Hematol.* 6(1): 12–20.
- Voulgaridou. A & Kalfa, A.T. (2021). Autoimmune hemolytic anemia in the pediatric Setting. *J Clin Med.* 10(2): 216.