

**ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA CURSO DE PÓS –  
GRADUAÇÃO LATO –SENSU EM HEMATOLOGIA CLÍNICA E  
LABORATORIAL**

**LARISSA SILVA EDUARDO**

**ANEMIAS HEMOLITICAS ADQUIRIDAS, HEREDITÁRIAS E  
AUTOIMUNES- CONCEITO- ETIOLOGIA E AVALIAÇÃO  
LABORATÓRIAL**

São José do Rio Preto

2017



## **RESUMO**

As anemias hemolíticas – HAS pertencem às anemias que são fisiopatologicamente caracterizadas como regenerativas, com aumento da destruição de hemácias. A vida normal das hemácias é de 120 dias, e é encurtada algumas vezes para apenas alguns dias. A capacidade da medula óssea de repor as hemácias destruídas é limitada, o que causa uma diminuição do número de hemácias. Os sintomas típicos de anemia incluem fraqueza, cansaço fadiga, febre entre outros. A classificação da anemia hemolítica pode ser feita em HEREDITÁRIAS, ADQUIRIDAS, E AUTOIMUNES. As formas hereditárias são anemias em que há defeitos herdados da hemácia ou da hemoglobina. Anemia adquirida ocorre por causa de algum fator que causa a destruição das hemácias. AHA é uma anemia hemolítica autoimune, patologia essa, em que ocorrem vários tipos de auto anticorpos que são dirigidos contra os glóbulos vermelhos do sangue fazendo com que sua sobrevivência seja encurtada. A classificação é de acordo com a sua etiologia e temperatura. O diagnóstico é baseado em exames laboratoriais como o: TESTE DE COOMBS DIRETO, que apresenta uma sensibilidade limitada. Há outras técnicas mais sensíveis que podem ser utilizadas para diagnosticar, como a citometria de fluxo e a eletroforese de hemoglobina.

**PALAVRAS CHAVES: ANEMIA HEMOLITICA, COOMBS DIRETO, AUTOIMUNE, AUTO ANTICORPOS.**

**ABSTRAC**

The hemolytic-has anemia's belong to the anemia's that are phsyiopathologically characterized as regenerative, with increased destruction of red blood cells. The normal life of the erythrocytes is 120 days, and it is shortened sometimes for just a few days. The bone marrow capacity of restoring the destroyed red blood cells is limited, which causes a decrease in the number of red blood cells. Typical symptoms of anemia include weakness, fatigue tiredness, fever among others. The classification of hemolytic anemia can be made in hereditary, acquired, and autoimmune. Hereditary forms are anemia in which there are defects inherited from RBC or hemoglobin. Acquired anemia occurs because of some factor causing the destruction of the red blood cells. Ahai is an autoimmune hemolytic anemia, pathology that, in which there are several types of auto antibodies that are directed against the red blood cells causing their survival to be shortened. The classification is according to its etiology and temperature. The diagnosis is based on laboratory examinations such as: Direct Coombs test, which presents a limited sensitivity. There are other more sensitive techniques that can be used to diagnose, such as flow cytometry and hemoglobin electrophoresis.

**KEYWORDS: ANEMIA, HEMOLITICA, DIRECT COOMBS, AUTOIMMUNE, AUTO ANTIBODIES.**

## 1. Introdução

As Anemias Hemolíticas compõem um grupo de doenças com maior frequência congênitas, ou adquiridas, e clinicamente variadas. A base fundamental dessas anemias consiste numa redução do tempo de sobrevivência das hemácias. (VIEIRA; LIMA; PETILIK, 1999). A anemia hemolítica autoimune AHAI é caracterizada pela destruição precoce das hemácias devido à fixação de imunoglobulinas ou complementos na superfície das membranas eritrocitária. A AHAI é mais comum em homens do que em mulheres, em crianças é uma doença rara. Já em adolescente é mais comum no sexo feminino. (VIANA B. MARCOS, et al; 2006).

As AHAI podem ser classificadas em dois grupos: os primários e secundários. A anemia hemolítica autoimune primária os anticorpos antieritrocitários são formados contra as hemácias normais. Na secundária ocorre o mesmo processo, mas os anticorpos se formam contra as hemácias alteradas.

As causas da anemia hemolítica autoimune primária podem ser desencadeadas por diversos fatores não identificados, já a secundária algumas situações clínicas, são identificadas; como doenças autoimunes, por exemplo, o lúpus eritematoso sistêmico, ou outras doenças inflamatórias de caráter autoimune. A AHAI começa a se manifestar de forma lenta. O diagnóstico é baseado em teste de Coombs direto positivo na presença de hemólise. No entanto, o teste de Coombs pode ser negativo, falso positivo. A evolução da doença é extremamente variável; podendo ter início agudo ou início tendendo à cronicização. (VIANA B. MARCOS, et al; 2006).

O objetivo desse estudo foi realizar uma revisão de leitura a respeito das características clínicas e laboratoriais, e seus principais diagnósticos em pacientes com HAS E AHAI.

## 2. DESENVOLVIMENTO

### 2.1 ANEMIAS

#### 2.1.2 CONCEITO E DEFINIÇÃO

A anemia é uma das entidades nosológicas de descrição mais antiga na medicina e, provavelmente, uma das mais difundidas na humanidade. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a anemia afeta mais de dois bilhões de pessoas no mundo; o que corresponde a um terço da população mundial. (FILHO SOUZA; BRESANI, 2008).

A anemia corresponde à diminuição da massa de hemoglobina dos eritrócitos, com conseqüente diminuição da capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue, sendo assim os tecidos e órgãos não recebem a quantidade normal de oxigênio.

(CARVALHO, et al., 2006).

Em alguns laboratórios os valores de referencia para as hemoglobinas são diferentes, mas segundo a World health organization (2008), podemos considerar como anemia os níveis de hemoglobina abaixo de:

- 130 g/l em homens adultos, • 120 g/l em mulheres adultas, • 110 g/l em mulheres grávidas, • 120 g/l em crianças de 12 a 14 anos, • 115g/l em crianças de 5 a 11 anos, • 110 g/l crianças de 6 a 59 meses. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

Existe vários tipo de anemia, e elas podem ocorrer de formar múltiplas, por isso é considerado uma síndrome. A manifestação clinica e a intensidade dos sintomas são variáveis de acordo com o grau da anemia, a idade do paciente e a velocidade em que o quadro da anemia se estabeleceu. Os sintomas mais intensos aparecem em pacientes com o nível de hemoglobina mais baixo. (ALEGRE. M. SARAH, et-al, 2006).

### **3. ANEMIA HEMOLITICA - HAS**

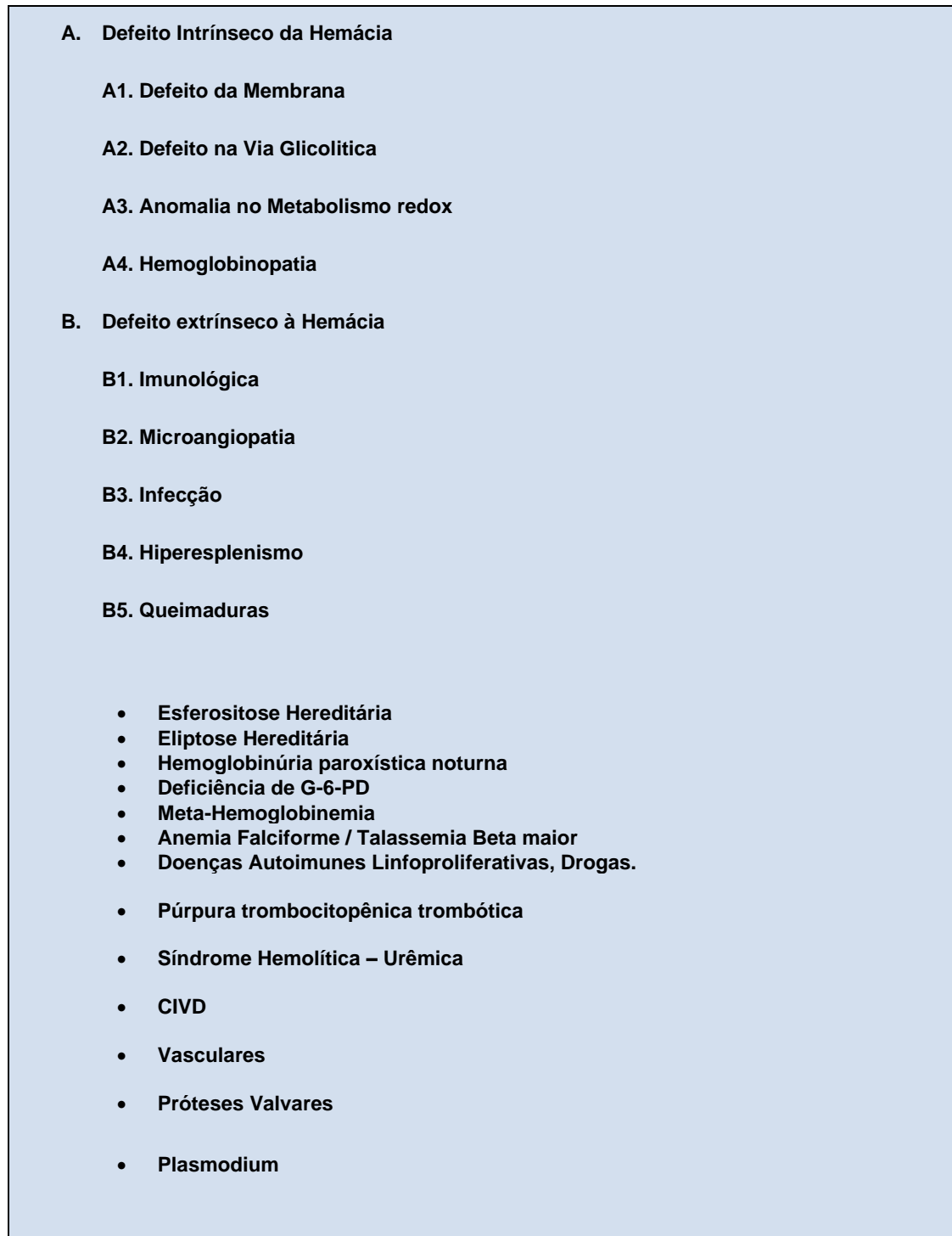
As anemias hemolíticas são muito raras e seu diagnóstico vem sendo um grande desafio para os hematologistas e clínicos. Sabe-se que as Anemias hemolíticas são um grupo de distúrbios caracterizados por uma destruição prematura dos eritrócitos (sobrevida média de 120 dias), que excede a capacidade compensatória da medula óssea para aumentar a produção de eritrócitos e acompanhar a perda. Normalmente, os HAs são diagnosticados através de exames laboratoriais, no entanto, a história do paciente e o exame físico são cruciais, pois fornecem informações importantes sobre a presença de hemólise e sua etiologia provável. Por exemplo, se, para além dos sintomas clássicos de anemia (palidez, fadiga, dispneia, palpitações), descobertas, como história familiar ou pessoal de icterícia, a exposição a substâncias tóxicas, úlceras de perna, linfadenopatias, Hepatomegalia ou esplenomegalia podem ajudar a elucidar a causa da anemia (RUIZ. F. ELOY ET-al; 2015).

As HAS podem ser classificadas em hereditárias ou adquiridas. Temos dois mecanismos de destruição dos eritrócitos; hemólise extravascular (através do RE – reticulo endotelial) e a hemólise intravascular (ocorre diretamente na circulação).

(RUIZ. F. ELOY; et-al; 2015).

---

CLASSIFICAÇÃO DAS ANEMIAS HEMOLITICAS



**Figura1:** Classificação das anemias hemolíticas de acordo com sua destruição.

(M. ALEGRE, SARAH; et- al; 2009).



### 3.1 DIAGNOSTICO LABORATÓRIAL

Os achados laboratoriais podem ser divididos em três grupos conforme o aumento da destruição dos eritrócitos, sinais da produção de eritrócitos e a alteração dos eritrócitos.

- O aumento da destruição dos eritrócitos pode causar:
  - ✓ Aumento da bilirrubina sérica;
  - ✓ Aumento do urobilinogênio urinário;
  - ✓ Aumento de estercobilinogênio fecal;
  - ✓ Haptoglobinas séricas ausentes, porque essas vão ficar saturadas nas hemoglobinas, sendo os complexos removidos pelas células do sistema RE.
  
- Aumento da produção de eritrócitos:
  - ✓ Reticulocitose;
  - ✓ Hiperplasia eritroide da medula óssea;
  - ✓ A relação normal mieloide eritroide 2:1 a 12:1 na medula óssea diminui para 1:1 ou se inverte.
  
- Alteração dos eritrócitos:
  - ✓ Morfologia Variável
  - ✓ Fragilidade (apresentada na esferocitose)
  - ✓ Encurtamento da sobrevivência. (RUIZ. F. ELOY; ET-al; 2015).

#### 4. ANEMIA HEMOLITICA AUTOIMUNE – AHAI

A anemia hemolítica autoimune deve ser considerada como parte de uma doença multissistêmica secundária complexa a disfunção do sistema imune. A destruição precoce das hemácias/eritrócitos é uma de suas características devida sua fixação de imunoglobulinas ou complementos na superfície da membrana eritrocitária (OLIVEIRA. A. L. CHRISTINA MARIA, et-al; 2006).

A AHAI é uma doença adquirida, de origem imunológica, ou consistir em, o indivíduo adquire ou produz em algum momento da sua vida um anticorpo contra suas próprias hemácias. A doença não é contagiosa e nem hereditária. Cerca de 60% dos pacientes apresentam a AHAI primária, 20% AHAI secundária à doença linfoproliferativa (particularmente a LLC), e em 5% dos pacientes a AHAI está associada à colagenose; A colagenose é um grupo de doenças autoimunes. São afecções inflamatórias e degenerativas das fibras do tecido conjuntivo que ocorrem devido ao choque antígeno-anticorpo e que geram os fenômenos inflamatórios que representam a fase aguda de cada uma das enfermidades (HEMORIO - INSTITUTO ESTADUAL DE HEMATOLOGIA, 2005; ABCMED, 2013).

#### 4.1 ETIOLOGIA

##### 4.1.2 CLASSIFICAÇÃO ETIOLOGICA:

- AHAI POR ANTICORPOS QUENTES: **IGG, C3B.**
  - ✓ Primária idiopática
  - ✓ Secundária:
    - Doenças linfoproliferativas: LLC, DH, LNH, MM.
    - Doenças autoimunes: LES, Hepatite autoimune, artrite reumatoide, tireoide autoimune, anemia de Biermer.
    - Tumor: cisto de ovário, neoplasias malignas.
    - Infecções: pneumonias e rinofaringites
    - Imunossupressões: gravidez, e transplantes.
    - Drogas: alfa-metildopa, cimetidina, procainamida.

- AHAI POR ANTICORPOS FRIOS:
  - ✓ AGLUTININAS FRIAS: **IGM**
    - Primária idiopática
    - Secundária:
      - ❖ Doenças proliferativas
      - ❖ Infecções
  
- AHAI INDUZIDA POR DROGAS:
  - ✓ Formação de cascata de complemento
    - Hemólise intravascular
  - ✓ Adsorção da droga na membrana celular
    - Hemólise extra vascular
  - ✓ Modificações na membrana celular
    - Adsorção não imunológica
  - ✓ Formação de auto-anticorpos
    - Alfa-metildopa
  
- HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA A FRIO (HEMOLISINAS BIFASICAS):
  - ✓ Primária: Idiopáticas
  - ✓ Secundária: Fixa complementos em baixas temperaturas e promove hemólise intravascular  $>37^{\circ}\text{C}$ . Diagnóstico pelo teste de Donath-Landstriner.
    - Mais frequentes em crianças associadas a viroses (sarampo, catapora, rubéola, mononucleose.).
    - Forma mais rara da AHAI (HOFFBRAND, 2004).

## **4.2. ANEMIAS HEMOLITICA AUTOIMUNE POR ANTICORPOS QUENTES**

A AHAI é causada por auto-anticorpos eritrocitários da classe IgG; sendo cerca de 98% dos casos são da classe IgG1, de natureza policlonal, e reagem contra antígenos do sistema Rh. A AHAI quente corresponde a 60-70%. Os auto anticorpos são cruciais para a patogênese da AHAI e o isotipo é importante para a significância clínica. Existem dois de destruição das hemácias, a intravascular e extravascular. A intravascular ocorre a ruptura das hemácias no sangue circulante liberando a hemoglobina livre no plasma. Nessa via é mediada por anticorpos que tem a capacidade de ativar a via clássica do sistema complemento. A destruição extravascular é caracterizada pela fagocitose dos eritrócitos pelos macrófagos do SRE.

Geralmente, o sistema complemento não é completamente ativado, deixando produtos de degradação (complemento C3c, C3d) como traços nos glóbulos vermelhos. No entanto, a ativação do complemento pode prosseguir até a formação e introdução do complexo de ataque à membrana (MAC) C6-9, levando à lise dos glóbulos vermelhos (CANÇADO et al, 2004).

## **4.3. ANEMIAS HEMOLITICA AUTOIMUNE POR ANTICORPOS FRIOS**

AHAI a frio corresponde a 20-30% das anemias hemolítica autoimune e é causada por auto-ainticorpos eritrocitários da classe IgM. A temperatura que esses anticorpos melhor reagem são as mais baixas; entre – 0 a 4°C, ligado às hemácias nas regiões corpóreas mais frias e fixam o complemento. A hemólise pode ocorrer tanto extra como intravascular. Na hemólise intravascular com a presença do IgM não ocorre a ativação total do sistema complemento, deixando produtos de sua degradação. No entanto a ativação do complemento pode prosseguir até formação e introdução do complexo de ataque à membrana-MAC, levando à lise dos glóbulos vermelhos ( CANÇADO, et- al;2004).

## 5. DIAGNOSTICO LABORATORIAL DA AHAI

Através do diagnóstico laboratorial é possível observar se AHAI é primária ou secundária. Os aspectos desse estudo são: estudo do sangue periférico – exames hematológicos, exames bioquímicos e exames imuno-hematológicos.

### 5.1 TESTE HEMATOLOGICOS

Para o diagnóstico de AHAI devem ser realizados os seguintes exames complementares: hemograma com contagem de plaquetas. Deve evidenciar anemia caracterizada por hemoglobina abaixo de 13 g/dL em homens e abaixo de 12 g/dL em mulheres. A plaquetopenia (contagem total de plaquetas abaixo de 150.000/mm<sup>3</sup>) associa-se à síndrome de Evans; está é uma doença incomum de adultos e crianças, com prevalência não definida, em que há uma combinação de AHAI e púrpura trombocitopênica idiopática, associada ou não a neutropenia (BRASIL, 2013).

<b>ERITRÓCITOS</b>	<b>2,02</b>	<b>M/<math>\mu</math>L</b>
<b>HEMOGLOBINA</b>	<b>7,5</b>	<b>g/dL</b>
<b>HEMATÓCRITO</b>	<b>21</b>	<b>%</b>
<b>VCM</b>	<b>103,9</b>	<b>fL (macrocitose)</b>
<b>HCM</b>	<b>37,1</b>	<b>pg</b>
<b>CHCM</b>	<b>35,7</b>	<b>%</b>
<b>RDW</b>	<b>19,2</b>	<b>(anisocitose)</b>
<b>Macrócitos policromáticos 4+</b>		
<b>Esferócitos 2+</b>		
<b>RETICULÓCITOS</b>	<b>24,2</b>	<b>%</b>
	<b>488840</b>	<b>/<math>\mu</math>L</b>
<b>IRF</b>	<b>0,515</b>	
<b>PLAQUETAS</b>	<b>225000</b>	<b>/<math>\mu</math>L</b>

**Figura 2:** Eritrograma em anemia hemolítica autoimune (Failace, 2003).

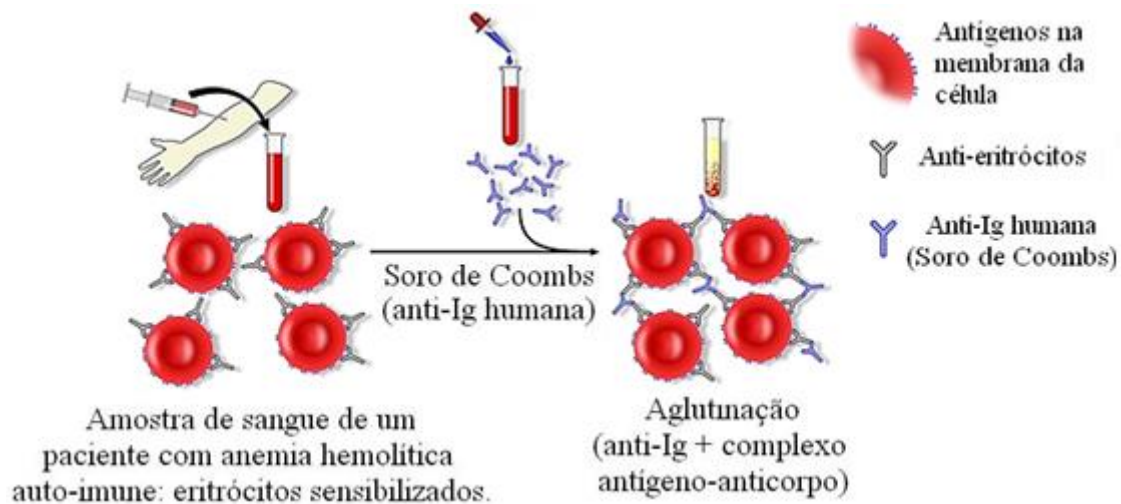
## 5.2 TESTES BIOQUIMICOS

Os testes bioquímicos vão ter achados em pacientes com AHAI com hemólise intravascular e extravascular. Em pacientes com AHAI com anticorpos frios – hemólise intravascular é possível achar hemoglobinúria, além da desidrogenase láctica elevada – LDH, aumento da bilirrubina e redução dos níveis séricos de haptoglobina. Esses achados bioquímicos são possíveis observar em pacientes com AHAI com anticorpos quentes, onde predomina a hemólise extravascular. (BRASIL, 2013).

A hemoglobina e a desidrogenase láctica são liberadas na circulação após a destruição das hemácias. Desidrogenase láctica e hemoglobina são liberadas na circulação quando as hemácias são destruídas. Essa hemoglobina é convertida em bilirrubina não conjugada no baço ou pode ser ligada no plasma por uma haptoglobina. O complexo haptoglobina-hemoglobina é eliminado rapidamente pelo fígado, levando assim a níveis baixos ou indetectáveis de haptoglobina. (BAECK et al, 2011).

## 5.3 TESTE IMUHEMATOLOGICOS

O TAD é considerado um método simples, que permite detectar hemácias revestidas in vivo por imunoglobulinas e/ou frações do complemento. O TAD é conhecido no Brasil como TCD – teste de coombs direto. A realização do teste depende do soro antiglobulina humana (AGH), que pode ser obtido a partir da sensibilização de animais com globulinas humanas e/ou anticorpos monoclonais. A presença de aglutinação indica que o teste é positivo e as hemácias podem estar sensibilizadas por anticorpos ou por componentes do complemento, conforme mostra a figura abaixo. A positividade depende da distância entre as moléculas do anticorpo na membrana, de modo que pode ser transitoriamente negativo e positivar em exames posteriores, ou ao contrário (BRASIL, 2014).



**Figura3:** TESTE DE COOMBS DIRETO (<http://adamogama.blogspot.com.br/2011/05/teste-de-coombs-direto-os-anticorpos.html>)

#### Interpretação

**NÃO HÁ AGLUTINAÇÃO: TESTE DE COOMBS DIREITO NEGATIVO**

**HOUE AGLUTINAÇÃO: TESTE DE COOMBS DIREITO POSITIVO**

Soros monoespecíficos (anti-IgG, anti-IgM, anti-IgA, anti-C3, anti-C3d) poliespecíficos (anti-IgG associado a anti-C3d) são disponíveis comercialmente. As hemácias ligadas ao complemento geralmente são hemolisadas. Entretanto, nas situações em que a cascata não é ativada, frações como C3 e raramente C4 podem ser detectadas por reagentes anticomplemento, sem evidência de hemólise. O TAD dificilmente identifica anticorpos anti-IgM, em parte porque essas moléculas são pentâmeros e podem dissociar-se durante o processo de lavagem. Outro fator que contribui para isso está relacionado à baixa atividade dos soros anti-IgM, presentes nos reagentes comerciais. Os anticorpos IgM ativam a via do complemento; assim, C3 pode ser detectado na superfície da hemácia mesmo após procedimentos de lavagem.

Aproximadamente 3% dos pacientes com hemólise imune possuem o TAD negativo. O valor preditivo do teste é de 83% em pacientes com anemia hemolítica e apenas de 1,4% em paciente sem hemólise. O resultado do TAD positivo pode ser encontrado em pacientes recentemente transplantados, transfundidos e recebendo imunoglobulina intravenosa (BRASIL, 2014).

#### 5.4 CITOMETRIA DE FLUXO

A citometria de fluxo é uma técnica de identificação e caracterização de células, ao fluírem através de uma tubulação delgada e passarem, uma a uma, frente a sensores multiparamétricos. Essa tecnologia faz parte dos contadores eletrônicos do hemograma, mas é especialmente desenvolvida em máquinas especializadas, nas quais a análise inclui marcação das células com anticorpos monoclonais conjugados a agentes capazes de fluorescer frente a um laser, focados na câmara de exame do trajeto.

A principal aplicação da citometria em fluxo é a imunofenotipagem de células sanguíneas, medulares ou tumorais, isto é, a identificação e quantificação de antígenos celulares através de anticorpos monoclonais marcados com fluorocromo. Além disso, pode também ser utilizado para a quantificação de 10 moléculas de imunoglobulinas expressas na superfície das células, o que aumentará a sua importância no caso de Coombs negativo na AHAI. (FAILACE, 2003).



## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Neste trabalho foi apresentada uma revisão bibliográfica sobre a Anemia Hemolítica-HAS e a Anemia Hemolítica Autoimune – AHAI, alguns aspectos como: definição causas, classificação, etiologia, sintomas, diagnósticos e tratamento. Esses aspectos que foram abordados são de muita relevância para se finalizar um diagnóstico correto e para começar um tratamento específico para os tipos de Anemia Hemolítica.

A anemia hemolítica autoimune (AHAI) é uma doença que se caracteriza pela presença de auto-anticorpos contra as hemácias, esses anticorpos podem ser quentes ou frios, ocasionando a destruição das mesmas, através de dois sistemas: Reticuloendotelial e Via Sistema Complemento. Muitos estudos têm sido realizados sobre a AHAI, pois nos últimos anos a incidência tem aumentado e seu diagnóstico pode ser tornar um desafio tanto para o profissional Biomédico quanto para o Médico.

O diagnóstico da AHAI, tem como base exames laboratoriais de rotina, como hemograma completo, LDH e bilirrubina e teste de Coombs direto. O teste de Coombs direto é um método simples e o mais utilizado para detectar a presença de anticorpos sobre as hemácias. O tratamento da AHAI pode ser feito tanto com drogas ou com cirurgias – esplenectomia. As duas formas de tratamento podem ter uma boa resposta.

## 7. REFERÊNCIAS

ABCMED, 2013. **Colagenoses: o que são? Quais os principais tipos? Como são os sintomas, o diagnóstico e o tratamento.** Disponível em: <<http://www.abc.med.br/p/pele-saudavel/370169/colagenoses-o-que-sao-quais-os-principais-tipos-como-sao-os-sintomas-o-diagnostico-e-o-tratamento.htm>>. Acesso em: 2 abr. 2017.

BAEK, S. W.; LEE, M. W.; RYU, H. W.; LEE, K. S.; SONG, I. C.; LEE, H. J.; YUN, H. J.; KIM, S. & JO, D. Y. – **Clinical features and outcomes of autoimmune hemolytic anemia: a retrospective analysis of 32 cases.** The Korean Journal of Hematology, 46 (2): 111-117 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC no 57, de 16 de dezembro de 2010. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/fd337280474597529fcbdf3fbc4c6735/RDC\\_n%C2%BA\\_57.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/fd337280474597529fcbdf3fbc4c6735/RDC_n%C2%BA_57.pdf?MOD=AJPERES)>. Acesso em: 25 abril 2017

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução de problemas nos testes prétransfusionais: controle de qualidade dos reagentes.** Brasília, 2001.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. - **IMUNO HEMATOLOGIA LABORATORIAL** Brasília; Ministério da Saúde; 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde; Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. **Anemia hemolítica autoimune.** Portaria SAS/MS nº 1.308, de 22 de novembro de 2013.

CANÇADO, R.D.; et al., **Tratamento da anemia hemolítica autoimune.**

CARVALHO, et al., 2006 CARVALHO, M.C.; BARACAT, E.C.E.; SGARBIERI, V.C.; **Anemia Ferropriva e Anemia de Doença Crônica: Distúrbios do Metabolismo do Ferro.** Segurança Alimentar e Nutricional, Campinas, v. 13, n. 2, p. 54-63, 2006.

FAILACE, RENATO; **Hemograma Manual de Interpretações.** 4 ed.-Porto Alegre: Artmed, 2003/2013.

FILHO SOUZA; BRESANI, 2008. FILHO, M.B.; SOUZA, A.I.; BRESANI, C.C.; **Anemia como problema de saúde pública: uma realidade atual.** Ciênc. saúde coletiva Rio de Janeiro, v. 13, n. 6, Nov./Dec, 2008.

HEMORIO – Instituto Estadual de Hematologia, 2005.

HOFFBRAND, A. PETTIT. J. MOSS P. **FUNDAMENTOS EM HEMTOLOGIA**. PORTO ALEGRE: ARTEMED 2004

Naoum, PC. CD-ROM "**Doenças dos Eritrócitos**" Academia de Ciência e Tecnologia de São Jose do Rio Preto, 2005.

OLIVEIRA. A. L. CHRISTINA MARIA, et-al; 2006. **CLINICAL COURSE OF AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA: AN OBSERVATIONAL STUDY**

Ruiz F. Eloy, Cervantes A. Miguel, 2015. **Diagnostic approach to hemolytic anemia in the adult.**

SARAH MONTE ALEGRE, OLGA MARIA FERNANDES DE CARVALHO 2009 **Como diagnosticar e tratar as anemias.** Disponível em: <[http://www.moreirairj.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=4075](http://www.moreirairj.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4075)> acesso em 2 Abril 2017, às 11 horas.

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML/2001 - 2017 by **American Association for Clinical Chemistry**. Disponível em: <<http://www.labtestsonline.org.br/understanding/conditions/anemia/start/4> > Acesso em 02 de Abril de

2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008 - **WORLD HEALTH ORGANIZATION. Worldwide prevalence of anemia 1993- 2005: WHO global database on anemia.** Geneva: World Health Organization, 2008