



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA  
XIX CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO DE HEMATOLOGIA E  
HEMOTERAPIA**

**REGINA CLAUDIA REBOUÇAS MENDES ALHO**

**O TESTE DE ANTIGLOBULINA DIRETO (TAD) NA AVALIAÇÃO PRÉ-  
TRANSFUSIONAL DE ROTINA EM UM HOSPITAL DE URGÊNCIA.**

**FORTALEZA  
2005**

*Regina Claudia*

**REGINA CLAUDIA REBOUÇAS MENDES ALHO**

**O TESTE DE ANTIGLOBULINA DIRETO (TAD) NA AVALIAÇÃO PRÉ-  
TRANSFUSIONAL DE ROTINA EM UM HOSPITAL DE URGÊNCIA.**

Monografia submetida à Coordenação do Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de especialista em Hematologia e Hemoterapia.

Orientador: Dra Luciana Maria de Barros Carlos

**FORTALEZA  
2005**

**REGINA CLAUDIA REBOUÇAS MENDES ALHO**

**O TESTE DE ANTIGLOBULINA DIRETO (TAD) NA AVALIAÇÃO PRÉ-TRANSFUSIONAL DE ROTINA EM UM HOSPITAL DE URGÊNCIA.**

Monografia submetida à Coordenação do Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de especialista em Hematologia e Hemoterapia.

Orientador: Dra Luciana Maria de Barros Carlos

Aprovada em \_\_/\_\_/\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

---

---

**A DEUS e a minha Família.**

## **AGRADECIMENTOS**

Aos companheiros de turma, agora Amigos, pela maravilhosa convivência durante o curso.

À querida Dra Vânia Barreto, pelas orientações e paciência.

Aos professores do Curso, pelos ensinamentos.

À Dra Vilani, pelo graciosa convivência e adorável aprendizado na Imunohematologia.

À Cecília, Jeovany, Telma e Nazaré do setor de Ensino e Pesquisa.

À equipe de profissionais do Serviço Transfusional e do SAME do IJF.

À Dra Luciana Carlos, pela orientação do trabalho, aprendizado, atenção e paciência que teve comigo durante todo o curso.

“...não faças do amanhã o sinônimo do nunca,  
nem o ontem te seja o nunca mais.  
Teus passos ficaram. Olhes para trás... mas vá em frente,  
pois há muitos que precisam que chegues para poderem seguir-te.”

Charles Chaplin

## RESUMO

O uso Teste de Antiglobulina Direto (TAD) na rotina pré-transfusional parece não apresentar significado clínico que promova alteração na conduta terapêutica do paciente. De acordo com a literatura, sua realização está indicada quando há suspeita de reação transfusional ou anemia hemolítica autoimune. Foi realizado estudo com o objetivo de avaliar o uso do TAD na rotina do serviço transfusional do Instituto Dr. José Frota (IJF) no período de abril de 2004 a março de 2005. Foram atendidos 2536 pacientes no serviço de hemoterapia do hospital, sendo observada positividade do TAD em 58 casos (2,29%). Em 50% deles a positividade ocorreu após a realização da transfusão de concentrado de hemácias. O estudo foram analisados 18 prontuários dos pacientes que apresentaram TAD positivo. 44% dos pacientes estudados foram vítimas de trauma. 8 pacientes fizeram uso de antibióticos (cefalosporinas e penicilinas) durante seu internamento. Em um caso foi identificada a ocorrência de icterícia, elevação nos valores de DHL e queda dos valores de hemoglobina 4 dias após a realização das transfusões. Nossos achados sugerem que a positividade do TAD não interferiu na terapêutica transfusional dos pacientes, entretanto, sua realização apresenta valor clínico quando indicado nos casos de suspeita de anemia hemolítica de origem imune e/ou reações transfusionais.

Palavras-chave: Teste de Antiglobulina Direto (TAD). Teste pré-transfusional.

## ABSTRACT

The direct antiglobulin test (DAT) in pretransfusion routine has a low significance in red blood cells transfusion. The objective of the present study was to analyse the DAT as a routine pretransfusion test in Dr. José Frota Hospital from April 2004 to March 2005. The transfusion service found 58 cases with positive DAT in 2536 patients who received red blood cell transfusion. It was identified positive results in 50% of the cases after a blood transfusion. The retrospective study was done in 18 patients, in one case was detected icterice, elevated DHL and decreased hemoglobine levels after red cells transfusion. Our findings suggested no correlation between positive DAT and changing in transfusion therapy patient, however, DAT test seems to be important when it is used to detect immune response to blood transfusion or in autoimmune hemolytic anemia.

Key-word: Direct antiglobulin test. Pretransfusion test

## LISTA DE TABELAS

- TABELA 1** - Perfil dos pacientes que apresentaram TAD positivo no serviço transfusional do Instituto Dr. José Frota no período de abril de 2004 a março de 2005 .....21
- TABELA 2** - Pacientes que fizeram uso de antibióticos e apresentaram TAD positivo após transfusão de concentrado de hemácias.....23

## LISTA DE GRÁFICOS

- GRÁFICO 1** -Distribuição dos resultados do TAD encontrados nos pacientes transfundidos no Instituto Dr. José Frota, no período de abril de 2004 a março de 2005.....19
- GRÁFICO 2** -Distribuição por sexo dos pacientes identificados com TAD positivo no Serviço Transfusional do Instituto Dr. José Frota, no período de abril de 2004 a março de 2005.....20
- GRÁFICO 3**-Frequência de grupos sanguíneos ABO/Rh dos pacientes identificados com TAD positivo no Serviço Transfusional do Instituto Dr. José Frota, no período de abril de 2004 a março de 2005.....20
- GRÁFICO 4**-Distribuição por faixa etária dos pacientes com TAD positivo estudados no Instituto Dr. José Frota, no período de abril de 2004 a março de 2005.....22
- GRÁFICO 5**-Valores de hemoglobina (Hb) encontrados antes da transfusão nos pacientes com TAD positivo estudados no Instituto Dr. José Frota, no período de abril de 2004 a março de 2005.....22
- GRÁFICO 6**-Frequência dos diagnósticos encontrados na admissão hospitalar dos pacientes com TAD positivo estudados no Instituto Dr. José Frota, no período de abril de 2004 a março de 2005.....24

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AIDS – Síndrome da Imuno Deficiência Adquirida

DHPN – Doença Hemolítica Peri-natal

DLH – Desidrogenase Láctica

IJF – Instituto Dr. José Frota

TAD – Teste Antiglobulina Direto

TAI - Teste Antiglobulina Indireto

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>16</b>
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>17</b>
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>18</b>
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>25</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>32</b>
<b>7BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>33</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>37</b>

## INTRODUÇÃO

O exercício da Medicina é baseado nos preceitos hipocráticos de cuidar do homem em situação de doença, a que mais tarde se juntou o componente de intervenção preventiva<sup>1</sup>.

A Medicina Transfusional tem pouco mais de um século e seu marco inicial foi dado com a descoberta e descrição do sistema ABO por Landsteiner em 1901<sup>1,2</sup>. Nos primórdios da transfusão os investigadores focalizavam sua atenção quase exclusivamente nas reações transfusionais hemolíticas por incompatibilidade de grupo sanguíneo. Após os estudos realizados por Landsteiner, estes problemas pareciam resolvidos e nos anos seguintes a atenção foi centrada em preservar e conservar o sangue colhido<sup>3</sup>.

O contínuo conhecimento das complicações pós-transfusionais e o estudo da patogênese que as determina é o ponto de partida para analisar sua ocorrência, principalmente quando acompanhada de uma informação concomitante e contínua aos profissionais que compõe a cadeia transfusional: desde aquele que prescreve a transfusão ao que recolhe as amostras do receptor e desde aquele que a prepara até o que a administra e verifica a ocorrência de efeitos adversos<sup>3</sup>.

Em 1945, Coombs, Mourant e Race descreveram uma técnica que permitia a detecção de anticorpos não aglutinantes do sistema Rh, utilizando soro antiglobulina humana - o Teste da Antiglobulina Indireto (TAI). No ano seguinte, os mesmos autores utilizaram uma técnica que demonstrava a sensibilização, in vivo, dos eritrócitos por anticorpos anti-Rh, na Doença Hemolítica Peri-Natal (DHPN) - o Teste da Antiglobulina Direto (TAD)<sup>2,4,5</sup>. O anti-soro antiglobulina humana foi produzido a partir da injeção, em coelhos, de soro humano ou de seus componentes purificados, sendo observado que esses anticorpos do soro humano se comportavam como antígeno para o animal que, em resposta, produzia uma proteína antiglobulina humana. Esse anti-soro, depois de retirado do coelho e purificado, passou a ser utilizado em testes diagnósticos na área da imunohematologia. Atualmente, se utiliza além do anti-soro antiglobulina humana preparado de acordo com a técnica descrita por Coombs, soros produzidos por engenharia genética<sup>5</sup>. O Teste da Antiglobulina (direto e indireto) pode, assim, ser

considerado a maior descoberta da medicina transfusional depois dos grupos do sistema ABO <sup>4</sup>.

O TAD permite detectar o revestimento, in vivo, dos eritrócitos por imunoglobulinas ou frações do complemento. Sua importância não está restrita apenas no diagnóstico da DHPN, mas também no estudo das reações transfusionais e no diagnóstico das anemias hemolíticas induzidas por drogas ou por auto-anticorpos, sendo sua realização obrigatória toda vez que ocorra destruição eritrocitária com suspeita de mecanismo imune <sup>4,5,6</sup>.

Os eritrócitos normais são revestidos por IgG e frações do complemento em quantidades pequenas (<100 moléculas/eritrócito) que não são detectadas através de um TAD de rotina. Sabe-se que, acima de 100 moléculas por eritrócito, é comum se ter TAD positivo; no entanto, isso não significa que esteja ocorrendo hemólise, pois pode ocorrer positividade do teste em pessoas hematologicamente normais <sup>4,6,7,8</sup>.

Enumera-se abaixo diferentes causas para a presença de um TAD positivo, independente de existir ou não hemólise <sup>7,8</sup>:

1. Fatores técnicos, desde o procedimento usado na coleta da amostra e no seu armazenamento, até a sensibilidade da metodologia usada.
2. Presença de níveis elevados de imunoglobulinas, que podem estar relacionadas com diferentes patologias ou ao uso terapêutico de imunoglobulinas intravenosas.
3. Terapêutica com drogas, às quais tem sido atribuídos diferentes mecanismos causadores de TAD positivo e/ou hemólise imune.
4. Imunização dos eritrócitos de receptores de transplante de medula óssea ou de órgãos sólidos, ABO incompatíveis.
5. Pacientes com insuficiência renal, submetidos a hemodiálise.
6. Imunização por transfusão prévia.

Vários autores citam que a utilização mais adequada do TAD é no estudo das anemias hemolíticas com suspeita de origem imune. Um TAD positivo tem um elevado valor preditivo em um doente com anemia hemolítica, enquanto que em um doador de sangue ou paciente sem sinais clínicos de hemólise, pode não ter qualquer significado <sup>4,6,7,8,9</sup>.

Uma das maiores preocupações dos serviços de hemoterapia é garantir a segurança e eficácia transfusional. Por isso, o estudo imuno-hematológico do receptor antes da transfusão tem grande importância ao permitir administração de sangue compatível para o sistema ABO e Rh(D) e detectar anticorpos eritrocitários com importância clínica, ou seja, que possam causar reação transfusional hemolítica ou DHPN<sup>5,6</sup>.

Com o objetivo de obter segurança nas transfusões, rígidos parâmetros de qualidade devem ser seguidos. Compreende-se por segurança transfusional o conjunto de medidas quantitativas e qualitativas adotadas que visem um menor risco aos doadores e receptores de sangue. Apesar do avanço na busca de segurança transfusional, não existe transfusão isenta de risco<sup>10</sup>.

De acordo com as normas técnicas de hemoterapia, em vários países, e obedecendo a legislação vigente no Brasil (RDC 153 de 14/06/2004) é obrigatória, na rotina pré-transfusional, a realização de testes como a fenotipagem ABO e Rh(D), a pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) e a prova de compatibilidade. O valor preditivo desses testes, ou seja, o valor em prever complicações após a transfusão é muito alto; por isso, a sua importância na rotina transfusional<sup>11</sup>.

O TAD apesar de não ser considerado um teste obrigatório na rotina pré-transfusional ainda é realizado por alguns laboratórios<sup>4,5,6,7,8</sup>. A realização desse exame na rotina pré-transfusional permite detectar manifestações precoces de uma resposta imune a uma transfusão anterior e recente, em que o anticorpo ainda não causou destruição dos eritrócitos *in vivo*<sup>6,8</sup>. Possibilita, também, o rastreamento de hemólise auto-imune e/ou induzida por drogas<sup>6,7,8</sup>.

Seu valor preditivo, como teste pré-transfusional, tem sido contestado por vários autores devido à fraca correlação com estados de hemólise imune no paciente sem suspeita clínica de destruição eritrocitária. Além disso, pode ocasionar problemas na rotina laboratorial, acarretando a necessidade de realização de testes posteriores para se caracterizar e identificar potenciais autoanticorpos. Inúmeras vezes a pesquisa de autoanticorpos é inconclusiva, não fornecendo nenhuma informação que leve a alterar a terapêutica transfusional do paciente, além de exigir maior consumo de tempo, material, recurso humano e tecnológico; levando assim, ao aumento dos custos para o laboratório e para os serviços de saúde, além de

ocasionar atraso na realização da transfusão, causando prejuízos ao paciente, aumentando sua ansiedade e da equipe médica assistente. Portanto, o TAD realizado como teste de rotina, raramente fornece informação que permita alterar ou influenciar o tratamento do paciente <sup>4,6,8</sup>.

No entanto, quando realizado, a detecção de um TAD positivo deve motivar a avaliação clínica do paciente e a comunicação com o médico assistente, o que é fundamental para a valorização do exame <sup>4</sup>.

Devido a existência de situações nas quais se torna necessária a realização do TAD como na AHAI e nos estudos de reações transfusionais, há de se avaliar se a sua realização como teste pré-transfusional, para todos os pacientes, contribui de fato para melhorar a segurança e eficácia transfusional.

## OBJETIVOS

### Geral

O objetivo desse estudo é avaliar a <sup>utilização!</sup> realização do TAD como teste pré-transfusional de rotina em um serviço de urgência e emergência.

### Específicos

- Identificar a frequência de positividade do TAD em pacientes transfundidos em uma unidade hospitalar de urgência e emergência.

-Descrever o perfil dos pacientes com TAD positivo no Serviço Transfusional do Instituto Dr. José Frota.

-Correlacionar a presença de TAD positivo em pacientes transfundidos no hospital com estados de hemólise.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado estudo no Serviço Transfusional do Instituto Dr. José Frota (IJF) em Fortaleza, Ceará, no período de abril de 2004 a março de 2005, analisando todas as transfusões de Concentrado de Hemácias (CH) realizadas, considerando que o TAD faz parte da sua rotina pré-transfusional. A coleta de dados foi feita a partir do Livro de Controle de Transfusão do serviço, identificando todos os pacientes que apresentaram TAD positivo neste período, utilizando os seguintes parâmetros: sexo, prontuário, unidade de internação, tipagem sanguínea, componentes transfundidos e resultados dos demais testes pré-transfusionais (**ANEXO I**).

Posteriormente, foi feita a revisão dos prontuários dos pacientes com TAD positivo internados no hospital, analisando evolução clínica, antecedentes de transfusão e/ou gravidez, complicações relacionadas à transfusão e uso de medicamentos (**ANEXO II**).

## RESULTADOS

No período estudado, foram realizadas 5.716 transfusões de Concentrado de Hemácias pelo serviço transfusional do IJF, em um total de 2.536 pacientes, com uma média de 2,25 unidades por paciente. 2.478 pacientes apresentaram TAD negativo, enquanto 58 mostraram resultado positivo neste teste, o que correspondeu a 2,29% de positividade (**GRÁFICO 1**). Entre os pacientes com TAD positivo, 39 eram do sexo masculino e 19 do sexo feminino (**GRÁFICO 2**). Em relação ao grupo sanguíneo ABO e Rh, 69% foi do grupo OP, 12% AP, 9% BP, 5% ON, 3% ABP e 2% AN (**GRÁFICO 3**). Em apenas um paciente foi encontrado PAI positivo.

Dos 58 pacientes TAD positivos, 3 não foram internados. A revisão de prontuário foi realizada em 18 pacientes do grupo com TAD positivo (**TABELA 1**), observando que a faixa etária variou entre 1 e 97 anos, sendo 5% entre 01 e 10 anos, 17% entre 11 e 19 anos, 28% entre 20 e 30 anos e 50% > 50 anos (**GRÁFICO 4**). Antes da transfusão de CH foi encontrado valor de Hemoglobina (Hb) < 7 mg/dl em 05 pacientes, Hb entre 7 e 10 mg/dl em 10 pacientes, Hb > 10 mg/dl em 01 paciente e em 02 casos não houve registro (**GRÁFICO 5**).

Em 50% dos pacientes que apresentaram TAD positivo não houve registro de transfusão anterior. Em 03 pacientes foi observado que ocorreu diminuição da Hb após a transfusão: em 01 caso ocorreu sangramento frequente pelo traqueóstomo e nos outros 02 casos não houve registro de perda sanguínea e a positividade do TAD ocorreu após terapêutica transfusional. Foi observada icterícia em 04 pacientes, sendo que em 03 casos esse sinal ocorreu após a transfusão. O paciente JBOS apresentou queda da hemoglobina, icterícia e elevação dos valores da Desidrogenase Lática (DHL) após realização das transfusões de hemácias, sem relato de perda sanguínea.

O diagnóstico de admissão mais observado foi o politraumatismo (44%), seguido de quadro infeccioso agudo (28%), hemorragia digestiva alta associada a cirrose hepática (17%), lesão vascular por arma branca (01%) e trombose íleo-jejunal (01%) (**GRÁFICO 6**).

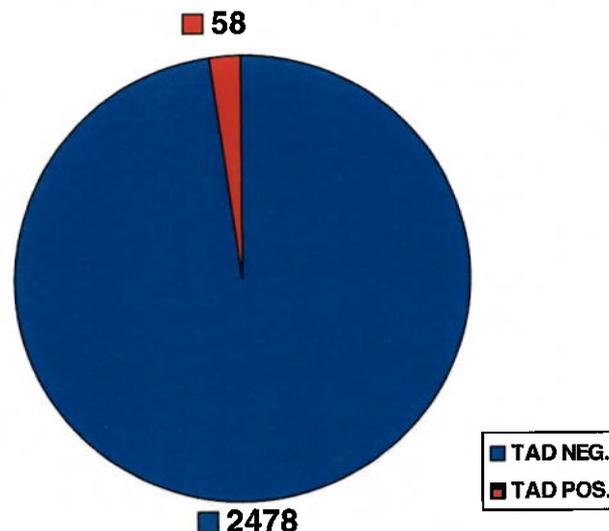
Com relação ao uso de medicação antes do internamento, foram

identificados 2 pacientes: um em uso frequente de hidroclotiazida, captopril e propranolol e outro em uso de anti-inflamatório não hormonal não especificado. Nos pacientes que apresentaram TAD positivo, após as transfusões sanguíneas, foi observado uso de cefalosporinas e penicilinas (TABELA 2). Em um prontuário foi observado, no hemograma, descrição de achados celulares compatível com leucemia.

Observou-se que um paciente evoluiu com insuficiência renal aguda, mas não há registro de ter realizado hemodiálise. Em outro caso foi observado hiperglobulinemia.

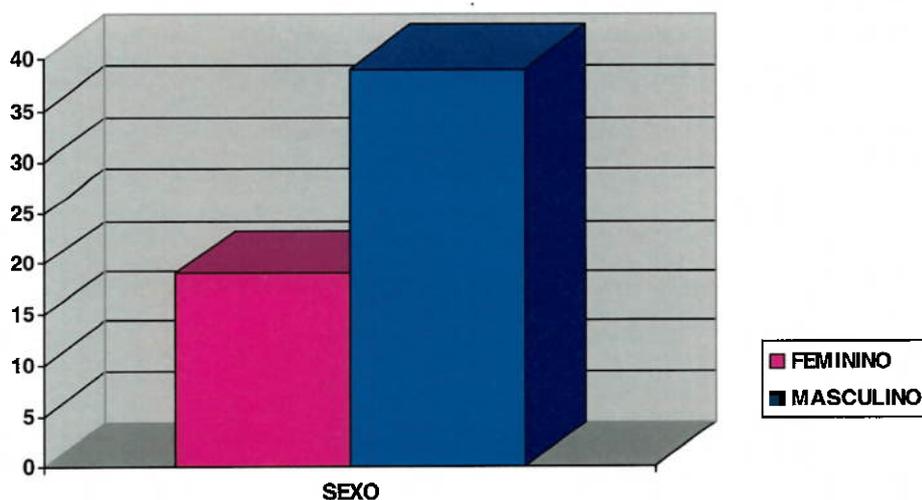
Nos prontuários analisados não foi observado estudo posterior para identificação da causa da positividade do TAD e não houve registro de reação transfusional em nenhum dos pacientes estudados. Não há registro da história gestacional nas pacientes do sexo feminino.

**GRÁFICO 1** - Distribuição dos resultados do TAD encontrados nos pacientes transfundidos no Instituto Dr. José Frota, no período de abril de 2004 a março de 2005



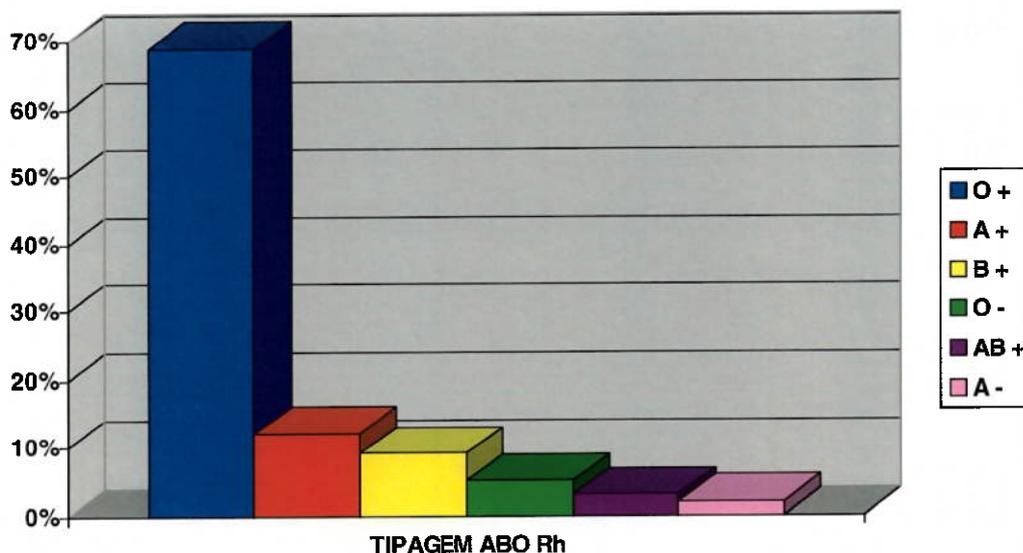
FONTE : Agência Transfusional do IJF

**GRÁFICO 2** - Distribuição por sexo dos pacientes identificados com TAD positivo no Serviço Transfusional do Instituto Dr. José Frota, no período de abril de 2004 a março de 2005



FONTE: Serviço Transfusional do IJF

**GRÁFICO 3** - Frequência de grupos sanguíneos ABO/Rh dos pacientes identificados com TAD positivo no Serviço Transfusional do Instituto Dr. José Frota, no período de abril de 2004 a março de 2005.



FONTE: Agência Transfusional do IJF

**TABELA 1** - Perfil dos pacientes com TAD positivo estudados no serviço transfusional, do Instituto Dr. José Frota, no período de abril de 2004 a março de 2005.

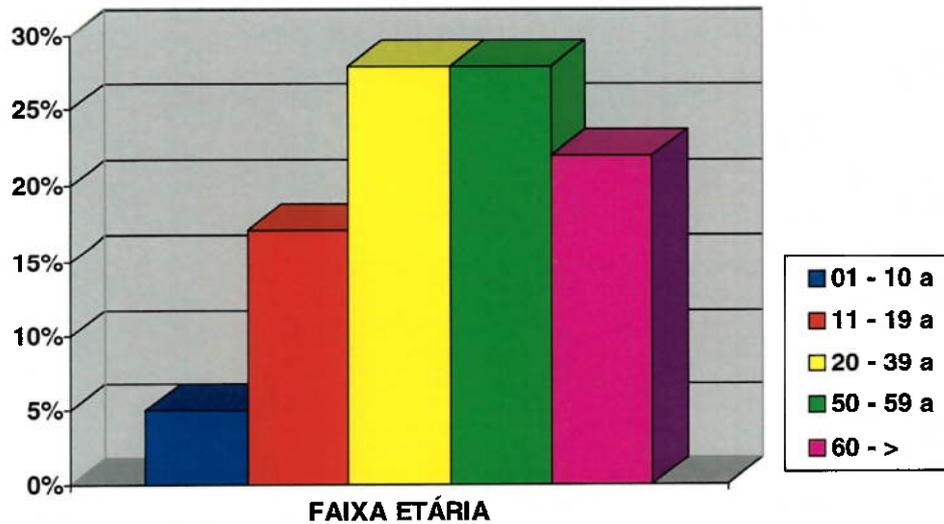
Nome	Sexo	Idade	ABO-Rh	TADpos.	CH	Leito	Diagnóstico
DFB*	M	21	O neg	Pré	04	E	Lesão Vascular
JBD	M	51	A pos.	Pós	05	Enf.	Trombose Ileo-Jejunal
JSO*	M	17	O pos.	Pré	02	UTI	Politraumatismo
RFI*	M	19	A pos.	Pós	05	UTI	Politraumatismo
MMOS	F	24	O pos.	Pré	01	UTI	Politraumatismo
JFR	M	55	O pos.	Pós	05	Enf.	HDA e Cirrose Hepática
AS <sup>x</sup>	M	36	B pos.	Pré	02	E	HDA e Cirrose Hepática
RBL*	M	54	O pos.	Pré	04	E	HDA e Cirrose Hepática
GO*	M	71	O pos.	Pós	05	UTI	Politraumatismo
MBS	M	23	A pos.	Pós	17	UTI	Politraumatismo
MVSS*	F	01	B pos.	Pós	05	UTI	Infecção Aguda
JLM	M	97	O pos.	Pré	02	E	Infecção Aguda
ROM	M	53	O pos.	Pré	02	Enf.	Infecção Aguda
MSG	F	58	O pos.	Pré	01	UTI	Politraumatismo
ASS	M	22	O pos.	Pós	08	UTI	Politraumatismo
JEBN	M	60	O pos.	Pré	01	Enf.	Infecção Aguda
MSS*	F	67	A pos.	Pós	05	UTI	Politraumatismo
JBOS	M	13	O pos.	Pós	03	UTI	Infecção Aguda

\* Óbito; & Transferido; M: Masculino; F: Feminino; Pos: positivo; Neg: negativo; Pré: pré-transfusional; Pós: pós-transfusional; E: emergência; Enf: enfermaria; HDA: hemorragia Digestiva Alta

FONTE: SAME do IJF

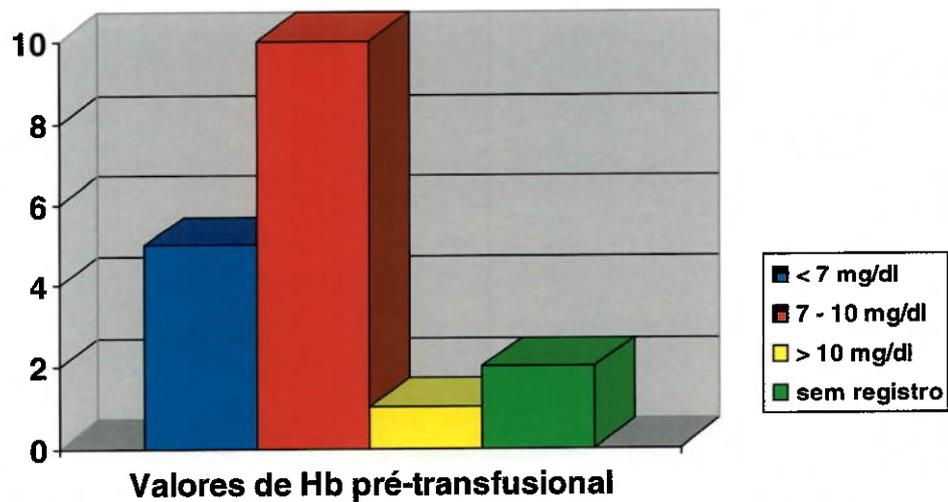
*Separar  
o Pos+TAD  
e o Neg "*

**GRÁFICO 4** - Distribuição por faixa etária dos pacientes com TAD positivo estudados no Instituto Dr. José Frota, no período de abril de 2004 a março de 2005



FONTE: SAME do IJF

**GRÁFICO 5** - Valores de hemoglobina (Hb) encontrados antes da transfusão nos pacientes com TAD positivo estudados no Instituto Dr. José Frota, no período de abril de 2004 a março de 2005



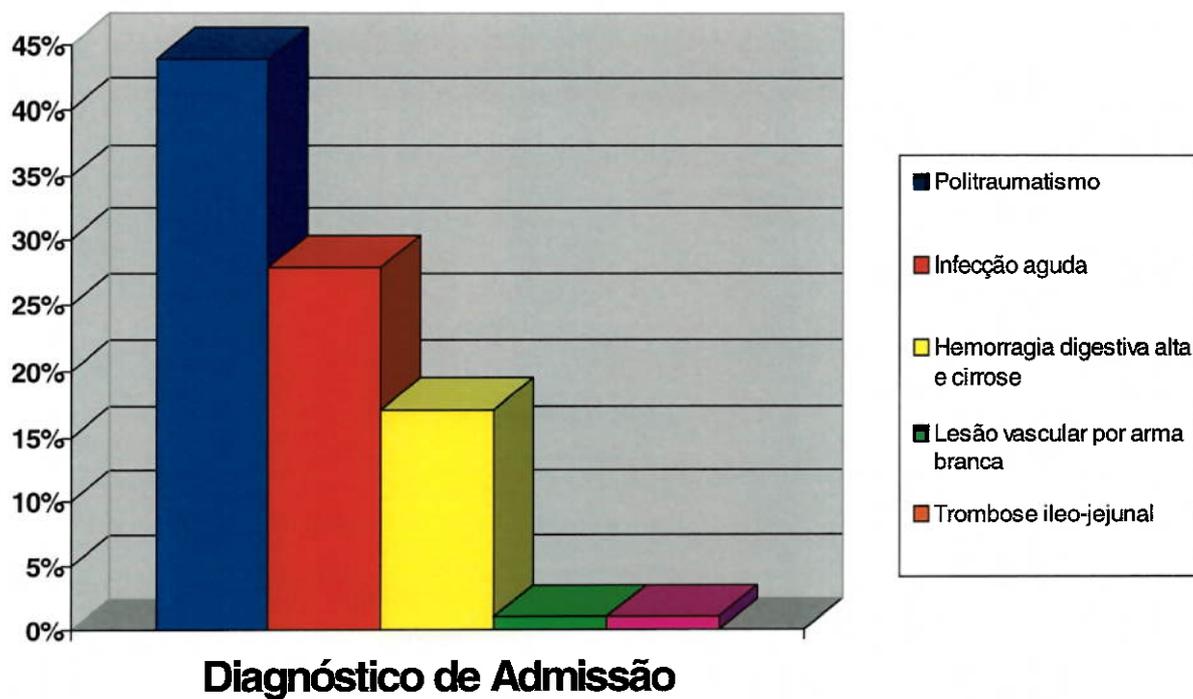
FONTE: SAME do IJF

**TABELA 2** – Pacientes que fizeram uso de antibióticos e apresentaram TAD positivo após transfusão de concentrado de hemácias.

<b>Paciente</b>	<b>Antibiótico</b>
JBD	Rocefin, Kefazol, Cipro, Flagyl
RFI	Keflin, Flagyl, Ceftazidina, Vancomicina
GO	Rocefin
MBS	Kefazol
MVSS	Keflin, Oxacilina, Rocefin
MSS	Kefazol, Rocefin
ASS	Ceftazidina, Vancomicina, Amicacina
JBOS	Penic. Cristalina, Vancomicina, Clindamicina, Ceftazidina

**FONTE:** SAME do IJF

**GRÁFICO 6** - Frequência dos diagnósticos encontrados na admissão hospitalar dos pacientes com TAD positivo estudados no Instituto Dr. José Frota, no período de abril de 2004 a março de 2005



FONTE: SAME do IJF

## DISCUSSÃO

O Teste Antiglobulina Direto (TAD) foi descrito por Coombs, Mourant e Race em 1946<sup>2,4,5,7</sup>, sendo seu uso está indicado nos casos de suspeita de Doença Hemolítica Perinatal (DHPN), Anemia Hemolítica Auto Imune (AHAI), reação transfusional mediada por mecanismo imune, incompatibilidade inexplicada na prova de compatibilidade, fenotipagem com resultados não coerentes e PAI positivo<sup>4,6,7,8</sup>.

O TAD baseia-se na aglutinação de hemácias sensibilizadas previamente com anticorpos humanos ou frações do complemento através do anti-soro antiglobulina humana<sup>5</sup>. A técnica em tubo, mais comumente utilizada, apresenta como desvantagens o tempo necessário para sua realização e a dificuldade na padronização de leitura dos resultados, principalmente na presença de fraca aglutinação. Além disso, erros laboratoriais podem ser causa de falsos positivos e/ou falsos negativos<sup>6,7</sup>.

A técnica em microcolunas com gel inerte permitiu aumentar a sensibilidade do teste<sup>6,7,8,12</sup> e tornou sua realização de mais fácil execução e interpretação<sup>6,7,8</sup>. Essa técnica utiliza um painel de imunoglobulinas monoespecíficas anti-humanas, permitindo que se identifique a causa da positividade do TAD e fornecendo importante perfil imunológico nos estudos pré-transfusionais<sup>6,7,8</sup>. Com isso, possibilitou-se a padronização dos testes de aglutinação o que levou muitos laboratórios a aderirem ao seu uso, em substituição à técnica em tubo<sup>6,8</sup>. A utilização frequente do gel inerte resultou na obtenção de maior número de resultados positivos em relação aos já descritos na literatura<sup>6,7,8,12,13,14</sup>, por permitir a identificação de pequenas quantidades de imunoglobulinas ligadas aos eritrócitos. No entanto, essa perda em especificidade, pode representar a obtenção de resultados sem significado clínico<sup>6,7,8,12</sup>.

Os eritrócitos normais apresentam, ligados à sua superfície, imunoglobulinas (IgG, IgM, IgA) e componentes do complemento (C3d, C3 e C4) em quantidade menor que 100 moléculas por hemácia, o que, geralmente, não é detectado em um TAD de rotina<sup>4,6,15</sup>.

As imunoglobulinas IgG são as mais encontradas em um TAD positivo, sendo as subclasses IgG1 e IgG3 as que apresentam algum significado clínico, pois têm a capacidade de ativar o complemento e apresentam uma direta correlação com a sobrevivência do eritrócito<sup>4,6,8,13,14,15,16</sup>. Do ponto de vista laboratorial, o estudo das subclasses não é fácil e não define a gravidade clínica da destruição dos eritrócitos<sup>16</sup>.

Nascimento<sup>4</sup> cita que, em estudo realizado em 1985, Garraty observou TAD positivo em 7 a 8% dos pacientes hospitalizados, sendo 80% dos casos relacionados à presença de frações do complemento e 20% à IgG isolada ou em conjunto com o complemento.

Duran e Rodrigues<sup>8</sup>, citando o mesmo autor, em estudo realizado em 1999, no qual foi feita análise em doadores de sangue com TAD positivo e foi identificada a presença de IgG em 32%, IgG+ C3 em 35% e C3 em 34%.

Amil e Casais<sup>16</sup> relatam um estudo realizado em 1980 em que foi possível identificar que 85,6% dos casos de TAD positivo era devido à presença de IgG isolada ou em conjunto com outras proteínas e em 78% ocorreu presença de complemento isolado ou com imunoglobulinas.

Gorst *et al*<sup>9</sup> realizaram um estudo com 65 doadores de sangue com TAD positivo e observaram presença de IgG isolada em 23, IgG e complemento em 08, complemento isolado em 28 e em 06 doadores não foi identificada a causa da positividade do teste.

Duran e Rodrigues<sup>8</sup> relatam um estudo realizado pela Universidade de Michigan em que foi observado TAD positivo em 15% das amostras de sangue submetidas à análise pré-transfusional. Em investigação posterior dessas amostras, foram selecionados os pacientes que apresentavam o seguinte perfil: transfusão nas últimas 03 semanas ou anemia sem história de perda sanguínea ou presença de anticorpos irregulares no soro, observando-se que a positividade do teste se deu pela presença de IgG em 10% dos casos, IgG+C3 em 45,1%, C3 em 44,2%, sendo que em 0,7% foram encontrados resultados inespecíficos.

Em nosso estudo não foi possível fazer a identificação das imunoglobulinas e frações do complemento dos pacientes.

A realização do TAD é considerada nos casos em que exista suspeita de

anemia hemolítica de origem imune pois, nessa situação, o teste apresenta alto valor preditivo <sup>4,5,7,15,16</sup>. A incidência de TAD positivo é elevada na presença de doenças autoimunes, síndromes de imunodeficiência adquirida (AIDS) e em patologias malignas<sup>7</sup>.

Em um estudo realizado no período de 1981 a 1983 foi observado a prevalência de 18% de TAD positivo em pacientes com AIDS em comparação com 0,6% de pacientes de um hospital geral; a mesma relação foi mantida com outros casos de hiperglobulinemia. Observou-se que havia alguma relação da positividade do TAD com o estado de hiperglobulinemia<sup>17</sup>. Em estudo posterior, os mesmos autores, concluíram que existe significativa correlação dos níveis de globulina e uréia no sangue com a positividade do TAD<sup>18</sup>.

Arriaga *et al* <sup>19</sup>, em 1995, observou que 20.5% de TAD positivo em 112 pacientes com diagnóstico de mielodisplasia, politransfundidos, identificando alta prevalência de autoanticorpos nesses pacientes.

Heddele *et al* <sup>20</sup>, em 1988, concluiu que a identificação de TAD positivo é um achado comum, sendo a causa mais frequente a hipergamaglobulinemia.

Moscow *et al* <sup>21</sup>, em 1987, identificou TAD positivo em pacientes que fizeram uso terapêutico de imunoglobulina, mas não foi observado sinais de hemólise nos casos estudados.

Em nosso estudo, apenas o paciente R.O.M. evoluiu com hiperglobulinemia durante o período de internação, sendo que o TAD foi positivo no primeiro teste pré-transfusional que realizou.

Estudos indicam que a prevalência do TAD positivo em doentes hospitalizados é de 7 a 15%, sendo também observada positividade neste teste em indivíduos normais e saudáveis, numa incidência de 1 em 9.000 a 10.000 <sup>6,8,9</sup>. No presente estudo, a prevalência encontrada foi de 2,29%, abaixo daquela descrita para pacientes hospitalizados. Isso pode estar relacionado ao perfil dos pacientes atendidos no IJF, os quais são geralmente vítimas de trauma (44% dos casos) e sem história prévia de outras patologias.

Alguns autores relatam que a incidência de TAD positivo se eleva com a idade, esse fato foi atribuído à diminuição da função imunitária com o envelhecimento<sup>4,9</sup>. Nos prontuários analisados foi observado aumento da frequência

de positividade do teste em pacientes acima de 50 anos.

Na presença de um TAD positivo, outros fatores devem ser identificados como o diagnóstico do paciente, informação de anemia hemolítica atual ou antecedendo a transfusão, terapêutica recente com drogas, história transfusional, além de realização de testes laboratoriais que confirmem a presença de hemólise, que pode ser definida como a diminuição do tempo de sobrevivência dos eritrócitos<sup>6,15,16</sup>. A existência de hemólise pode ser sugerida pelo hemograma, em que se observa a diminuição dos valores hematimétricos<sup>16,22</sup>. Nesta situação deve ser lembrada a reação transfusional tardia, em que ocorre diminuição de Hb, eventualmente associada à presença de icterícia e esplenomegalia inexplicada após 3 a 21 dias da realização da transfusão<sup>23</sup>. No esfregaço do sangue periférico é importante a identificação de doenças hematológicas que se associam com AHAI, como as leucemias, linfomas, síndrome mielodisplásica, entre outras<sup>22</sup>. A elevação da contagem de reticulócitos também é um achado compatível com estados de hemólise, enquanto que a dosagem de Bilirrubinas pode apresentar aumento da fração total, às custas da forma não conjugada<sup>16,22</sup>. Testes como Desidrogenase Láctica (DHL), geralmente elevada na presença de hemólise intravascular<sup>16,22</sup>, e Haptoglobina, geralmente diminuída em casos de hemólise grave<sup>16</sup>, também podem ser úteis.

Em estudo realizado na Clínica Mayo, em 1978, foram analisados 23 pacientes que apresentaram reação hemolítica transfusional, observando-se TAD positivo em todos os casos. Além disso, foi detectada elevação dos valores da bilirrubina não conjugada em 14 casos e diminuição dos valores de haptoglobina em 15 casos<sup>24</sup>.

Sancho *et al*<sup>25</sup>, em 1998, relatou um caso de reação hemolítica transfusional em uma mulher, relacionada à presença de anticorpo anti-M, observando que ocorreu positividade do TAD após a realização testes pós-transfusionalis.

Young *et al*<sup>26</sup>, em 2004, descreveu 2 casos em que ocorreu anemia hemolítica após transfusão sanguínea e foi observado surgimento de aloanticorpos em testes pós-transfusionalis. O mesmo autor realizou estudo posterior com 2618 pacientes TAD positivos, que receberam transfusão sanguínea sendo que, em 121

casos, houve a identificação de anticorpos eritrocitários: autoanticorpos isolados em 80 casos e associado com aloanticorpos em 31 pacientes.

Em nosso estudo, foi observada diminuição dos valores de hemoglobina em 02 pacientes após as transfusões e foi relatada icterícia em 4 pacientes, sendo 03 casos após a administração de concentrado de hemácias. Em um caso foi observado, além do aparecimento de icterícia, elevação dos níveis de DHL e os queda dos valores de hemoglobina 4 dias após a administração de concentrado de hemácias, nas três transfusões realizadas, sem que as demais provas pré-transfusionais se mostrassem alteradas. Este paciente não foi estudado para hemólise tardia.

Alguns estudos relatam que aproximadamente 10% dos TAD positivo se deve ao uso de algum medicamento como a  $\alpha$ -metildopa<sup>7,9,19,20</sup>, cefalosporinas<sup>7,19</sup> e penicilinas<sup>19</sup>

No presente estudo não foi observado nenhum paciente que fizesse uso de Metildopa, mas dos 09 pacientes que apresentaram positividade do TAD após as transfusões, 08 fizeram uso de cefalosporinas e penicilinas .

Quando à suspeita de uma Doença Hemolítica Perinatal (DHPN) a realização do TAD se faz necessária<sup>4,5,6,7,8</sup>. Bel Comos *et al*<sup>31</sup>, em 1991, observou TAD positivo em 11,3% dos recém-nascidos que apresentavam incompatibilidade ABO.

Em 2000, um estudo espanhol relatou incompatibilidade ABO entre mãe e filho em 121 casos estudados, sendo identificado TAD positivo em 31,6% deles. Estudos posteriores realizados nestes pacientes, demonstraram a presença de anticorpos em 68,4% dos casos<sup>32</sup>. No mesmo ano, outros autores concluíram que deve-se ter cuidado ao correlacionar um TAD positivo com DHPN, quando foi realizada transfusão intrauterina<sup>33</sup>.

O uso do TAD, como teste pré-transfusional de rotina, parece não apresentar significado clínico sendo, nesse caso, sua realização fortemente contestada na literatura. Vários autores citam os estudos realizados por Judd, em 1984, na Universidade de Michigam, em que concluiu que o valor preditivo de um TAD positivo em pacientes sem clínica sugestiva de hemólise e com PAI negativo é de 0.29%, levando o pesquisador a abandonar esse teste da rotina pré-

transfusional<sup>4,6,7,8</sup>, em seu serviço. O mesmo autor, em 1986, realizou outro estudo no qual concluiu que o TAD, como rotina pré-transfusional, apresenta baixo valor na identificação de resposta imune a uma recente transfusão sanguínea<sup>34</sup>.

Stec *et al*<sup>35</sup>, em 1986, realizou estudo com 639 pacientes com TAD positivo identificados na rotina pré-transfusional observando, em 23% dos casos, sensibilização eritrocitária por aloanticorpos. Em testes posteriores na mesma população, foi detectada a presença de anticorpos com alto risco de causar hemólise em 4 casos entre os 19 pacientes sensibilizados. Concluiu-se, portanto, que na presença de um TAD positivo, a realização de outros estudos imunológicos não fornece resultados significativos em relação à segurança transfusional.

Johnston e Belota<sup>36</sup>, em 1988, sugerem a realização de estudos posteriores, em pacientes com TAD positivo, nos casos de suspeita de hemólise de origem imune.

Jurakowic *et al*<sup>37</sup>, em 1995, concluiu que não se deve utilizar o TAD como rotina pré-transfusional, por observar, em seu estudo, baixa frequência de positividade (0,04%) e aumento do custo e do tempo gasto em sua realização. Além disso, a utilização do TAD não forneceu informações com significado clínico de destruição eritrocitária.

Em um estudo realizado em 2003, foram definidos 02 protocolos para o uso do TAD como teste pré-transfusional, sendo sempre utilizadas as mesmas amostras nas duas situações. No protocolo 1 o TAD foi realizado como rotina pré-transfusional e no protocolo 2 sua realização foi restringida aos casos em que o teste apresenta alto valor clínico<sup>4,6,7,8</sup>. Observou-se que foram realizados 280 testes a mais no protocolo 1, sendo identificados resultados clínicos semelhantes com os dois protocolos. Os autores concluíram, portanto, que a realização do TAD, em um serviço transfusional, deva ser indicada apenas quando há suspeita de hemólise de origem imune<sup>6</sup>.

No presente estudo observou-se que a presença de positividade do TAD, nos testes pré-transfusionais, não interferiu na terapêutica transfusional dos pacientes, entretanto sua realização apresenta valor clínico quando indicado nos casos de suspeita de anemia hemolítica de origem imune e/ou reações transfusionais. Além disso, o seu uso, como teste de rotina, pode ter valor quando

existe interesse científico em correlacionar sua positividade com outros fatores.

## CONCLUSÃO

Nossos resultados permitiram observar a ausência de correlação entre a positividade do TAD e a presença de alterações clínicas sugestivas de hemólise e/ou reações transfusionais imediatas ou tardias, sugerindo não haver ganho em segurança ao adotar sua realização como teste de rotina.

A utilização do TAD na identificação de estados de hemólise imune pré ou pós-transfusional parece apresentar importância, e novos estudos devem ser realizados com o objetivo de definir uma padronização para seu uso.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 – NUNES, A .R. A vertente clínica em medicina transfusional. **ABO**, n:12, p: 7-9, 2000.
- 2 – THE HISTORY of blood transfusion medicine, disponível em: <<http://bloodbook.com>>. Acesso em 06. Jun. 2005.
- 3 – CONDEÇO , J. Aprender com a história. **ABO**, n: 1, p: 5-6, 2002.
- 4 – NASCIMENTO, F. Teste de antiglobulina directo. **ABO**, n: 15, p: 7-8, 2000.
- 5 – MINISTÉRIO DA SAÚDE. Imunohematologia - testes pré-transfusionalis. Brasília série **TELELAB**, 2003, 70p.
- 6 – LOPES C. ; DURAN J. A . Importância do teste de antiglobulina directo na prática transfusional de rotina. **ABO**, n: 6, p: 7-13, 2003.
- 7 – DIRECT antiglobulin test. Alberta laboratory quality enhancement program, disponível em: < <http://www.cpsa.ab.ca>>. Acesso em 06. Jun. 2005.
- 8 – DURAN J. A., RODRIGUES M. J. Teste de antiglobulina directo: ausencia de significado clínico como teste pré-transfusional.**ABO**, n: 1, p: 9-15, 2000.
- 9 – GORST, D.W. et al, Positive direct antiglobulin test in normal individuals. **Vox sang**, n: 38, p: 99- 1005, 1980.
- 10 – CARRAZZONE, C.F.V; BRITO, A . M. ; GOMES, Y. M. Importância da avaliação sorológica pré-transfusional em receptores de sangue. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** , v: 26, n: 2, 2004. Disponível em : <<http://www.scielo.br/>>. Acesso em 16. Abril.2005.
- 11 – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Sangue e hemoderivados. Legislação. Disponível em : <<http://www.anvisa.gov.br/sangue/legisl./index.htm>>. Acesso em 06. Jun. 2005.
- 12 – MOULDS J. M. ; DIEKMAN L. ; WELLS T.D. Evaluation of column technology for direct antiglobulin testing. **Immunoematology**, v: 14, n: 4, p:146-48, 1998.

- 13 – FREY-WETTSTEIN M. ; FROELICHER S. Positive direct antiglobulin test (DAGT) using the gel sistem. **Beitr Infusionsther**, v: 30, p:378-381, 1992.
- 14 – BELLIA M. et al. The investigation of the significance of a positive direct antiglobulin test in blood donors. **Immunohematology**, v:18, n: 3, p: 78-81, 2002.
- 15 – BORDIN, J. Orlando. Anemia hemolíticas imunes. In: ZAGO M.C.; FALCAO R.P.; PASQUINI R. **Hematologia fundamentos e prática**, 1º reimp. 1ª ed. São Paulo: Atheneu,2004, p:329-337.
- 16 – AMIL M., CASAIS C. Anemia hemolítica auto-imune: problemas de diagnóstico e tratamento em apresentação pouco freqüente. **ABO**, n: 1, p: 16-21, 2000.
- 17 – TOY P.T. ; REID M.E; BURNS M. Positive direct antiglobulin test associated with hiperglobulinemia immunodeficiency syndrome (AIDS). **Am.J.Hematol.** v: 19, n: 2, p: 145-150, 1985.
- 18 – TOY P.T. ; CHIN C.A. ; REID M.E. ; BURNS M.A . Factors associated with positive direct antiglobulin test in pretransfusion patients: a case-control study. **Vox Sang**, v: 49,n: 3, p: 215-220, 1985.
- 19 – ARRIAGA F. et al. Immunohematologic study in 112 patients with myelodysplastic syndromes : 10-year analyses. **Sangre**,v: 40, n: 3, p: 177-180, 1995.
- 20 – HEDDLE N.M. et al. Hypergammaglobulinemia can be associated with a positive direct antiglobulin test, a nonreactive eluated, and no evidence of hemolysis. **Transfusion**, v: 28, n: 1, p: 29-33, 1988.
- 21 – MOSCOW J.A. et al. Positive direct antiglobulin test results after intravenous immune globulin administration. **Transfusion**, v: 27, n: 3, p: 248-249, 1987.
- 22 – JUNIOR, A . Mendrone. Reações transfusionais tardias. In: ZAGO M.C.; FALCAO R.P.; PASQUINI R. **Hematologia fundamentos e prática**, 1º reimp. 1ª ed. São Paulo: Atheneu,2004, p: 1007-1028.

- 23 – BORDIN, J. Orlando. Reações adversas tardias. In: ZAGO M.C.; FALCAO R.P.; PASQUINI R. **Hematologia fundamentos e prática**, 1º reimpr. 1ª ed. São Paulo: Atheneu,2004, p: 1029-1034.
- 24 – PINEDA A.A. ; TASWELL H.F. ; BRZICA S.M. Jr. Transfusion reaction. An immunologic hazard of blood transfusion. **Transfusion**, v:18,n: 1,p: 1-7 , 1978.
- 25 – SANCHO J.M. et al. Delayed haemolytic transfusion reaction due to anti- M antibody. **Br. J. Haematol.** , v : 103, p: 268-269, 1998.
- 26 – YOUNG P. A. et al. Autoantibody formation after alloimmunization : are blood transfusion a risk factor for autoimmune hemolytic anemia ? .**Transfusion**, v : 44, n : 1, p : 67-72, 2004.
- 27 – GARRATY, G. Problems in pretransfusion tests related to drugs and chemicals. **Am. J. Med. Technol.** , v :42, n: 6, p: 209-19, 1976.
- 28- -SNYDER E.L. ; SPYVACK M. Clinical and sorologic management of patients with methyldopa-induced positive antiglobulin tests. **Transfusion**, v :19, n :3, p :313-316, 1979.
- 29 – MANNY N.; ZELIG O. Laboratory diagnosis of autoimmune cytopenias. **Curr. Opin. Hematol.** , v : 7, n: 6, p:414-419, 2000.
- 30 – SALAMA A . et al . Immune complex mediated intravascular hemolysis due to IgM cephalosporin-dependent antibody. **Transfusion**, v :27, n: 6, p: 460-463, 1987.

- 31 – BEL COMOS J. et al. Value of the Coomb's test in ABO incompatibility. **An. Esp. Pediatr.** , v : 35, n: 4, p: 248-250, 1991.
- 32 – VIDAL J.C. ; FIBLA E.E. Immunohematologic study of ABO hemolytic disease. **An. Esp. Pediatr.** , v :53, n: 3, p: 249-252, 2000.
- 33 – TULADHAR R.; PATOLE S.K .; WHITEHALL J.S. Internation of the direct antiglobulin test in neonates with haemolytic disease of the newborn. **Int. J. Clin. Pract.** , v : 54, n : 1, p :64, 2000.
- 34 – JUDD W.J. et al . The evaluation of a positive direct antiglobulin test (autocontrol) in pretransfusion test revisited. **Transfusion**, v:26, n:3, p:220-224, 1986.
- 35 – STEC N. et al . The efficacy of performing red cells elution studies in the pretransfusion testing of patients with positive direct antiglobulin tests. **Transfusion**, v :26, n:3, p:225-226, 1986.
- 36 – JOHNSTON M.F.; BELOTA M.K. Determination of need for eluation studies for positive direct antiglobulin tests in pretransfusion testing. **Am. J. Clin. Pathol.** , v :90, n: 1, p: 58-62 , 1988.
- 37 – JURAKOVIC L.N. et al. Evaluation of the direct antiglobulin test. **Lijec Vjesn**, v:117, n: 11/12, p: 274-277, 1995



**ANEXO 2**

Teste de antiglobulina direto: qual sua importância como teste pré-transfusional?

Pacientes TAD positivo

IDENTIFICAÇÃO: PRONT: \_\_\_\_\_  
 Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_  
 Procedência: \_\_\_\_\_ fone: \_\_\_\_\_  
 Motivo da internação: \_\_\_\_\_

EXAMES PRÉ-TRANSFUSIONAIS: DATA: \_\_\_\_\_  
 ABO-Rh: \_\_\_\_\_  
 PAI: \_\_\_\_\_ Teste de compatibilidade: \_\_\_\_\_ TAD: \_\_\_\_\_

EXAMES PÓS-TRANSFUSIONAIS:  
 # Hemograma: He: \_\_\_\_\_ / Hb \_\_\_\_\_ / Hto: \_\_\_\_\_ / VCM: \_\_\_\_\_ /  
 HCM: \_\_\_\_\_ / CHCM: \_\_\_\_\_ / Leucograma: \_\_\_\_\_  
 # Bilirrubinas: \_\_\_\_\_  
 # DHL: \_\_\_\_\_  
 # Sum. de urina: hemoglobinúria: \_\_\_\_\_  
 # Haptoglobina: \_\_\_\_\_

EXAME CLÍNICO:  
 Icterícia ( ) Palidez ( ) colúria ( ) febre ( ) Esplenomegalia ( )  
 adenomegalias ( ) úlceras em MMII ( ) outros: \_\_\_\_\_

ANTECEDENTES:  
 Gravidez S ( ) N ( ) intercorrência: \_\_\_\_\_  
 Uso de medicamentos S ( ) N ( ) qual: \_\_\_\_\_  
 Uso de drogas S ( ) N ( ) qual: \_\_\_\_\_  
 Transfusão anterior S ( ) N ( ) quando: \_\_\_\_\_  
 Transplantado S ( ) N ( )  
 Doença renal S ( ) N ( ) Qual: \_\_\_\_\_

TRANSFUSÕES: