

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE

Portaria SAS/MS nº 1.308, de 22 de novembro de 2013.



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada busca na base de dados MedLine/Pubmed com os termos “Anemia, Hemolytic, Autoimmune” [Mesh] AND “Diagnosis” [Mesh] AND “Therapeutics” [Mesh], restringindo-se a estudos em humanos, o que resultou em 345 artigos. Quando realizada a pesquisa em relação à terapêutica com os termos “Anemia, Hemolytic, Autoimmune” [Mesh] AND “Therapeutics” [Mesh] com restrição para ensaios clínicos randomizados, meta-análises e estudos em humanos, foram encontradas 19 publicações.

Na biblioteca Cochrane, utilizando-se a expressão “Autoimmune Hemolytic Anemia”, não foram localizadas revisões sistemáticas.

Além destas fontes, foi consultado o UpToDate, versão 18.2 (disponível no site <http://www.uptodateonline.com>). As referências das fontes com identificação de séries de casos e estudos de coorte também foram pesquisadas. Relatos de casos não foram utilizados para a elaboração deste Protocolo.

Atualização da busca bibliográfica foi realizada em 18/07/2013, efetuando-se busca por estudos publicados a partir de janeiro de 2009 nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane.

Na base Medline/Pubmed, utilizando-se os termos “Anemia, Hemolytic, Autoimmune” [Mesh] AND “Therapeutics” [Mesh] AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND “humans” [MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang])) foram encontrados 7 estudos. A busca na base Embase, usando os mesmos termos e filtros, identificou 27 estudos. Não foram localizadas revisões sistemáticas da Cochrane sobre o tema.

Foram selecionados 14 títulos para leitura dos resumos, sendo excluídos estudos com metodologia não correspondente à estratégia de busca, estudos com medicamentos não registrados no Brasil, revisões desatualizadas, estudos com desfechos não clínicos ou que não resultaram em alteração de conduta terapêutica. Foram incluídas duas revisões sistemáticas.

2 INTRODUÇÃO

A anemia hemolítica autoimune (AHA) é uma condição clínica incomum em que autoanticorpos se ligam à superfície dos eritrócitos, ocasionando sua destruição via sistema complemento ou sistema reticuloendotelial. (1)

A AHA é classificada de acordo com a temperatura de reatividade dos anticorpos aos eritrócitos. Na AHA a quente, os autoanticorpos “quentes” reagem mais fortemente à temperatura corporal (37° C), sendo incapazes de aglutinar as hemácias, e a hemólise ocorre pela destruição pelo sistema reticuloendotelial. Na AHA a frio, os autoanticorpos “frios” se ligam aos eritrócitos em temperaturas entre 4-18° C, podendo levar à aglutinação de eritrócitos na circulação sanguínea, e, ao ser ativado o sistema complemento, ocorre a hemólise. (2) Na forma mista, os dois tipos de autoanticorpos coexistem. (3)

A AHA também pode ser classificada com base em sua etiologia. A AHA idiopática ou primária não apresenta correlação com a doença de base, já a secundária está associada a doenças linfoproliferativas, imunodeficiências, uso de medicamentos ou neoplasias. As doenças linfoproliferativas são responsáveis por mais da metade dos casos de AHA secundária. Nos pacientes com doença idiopática, a prevalência é maior em mulheres, com pico entre a quarta e quinta décadas de vida. (4)

Trata-se de condição rara, não havendo estudos disponíveis com dados de prevalência ou incidência

Consultores: Jane Mattei, Gustavo Adolpho Moreira Faulhaber, Maria Angélica Pires Ferreira, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Roberto Eduardo Schneiders, Ricardo de March Ronsoni e Heber Dobis Bernarde

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

nacionais ou internacionais.

2.1 AHAI POR ANTICORPOS “QUENTES”

Os anticorpos que reagem à temperatura corporal são quase sempre IgG, raramente IgM ou IgA. Os anticorpos “quentes” são responsáveis por cerca de 70% a 80% de todos os casos de AHAI, que pode ocorrer em qualquer idade, sendo mais comum em mulheres adultas. AHAI a quente é classificada como secundária em cerca de 25% dos casos. Neoplasias linfoides e doenças do colágeno, como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e imunodeficiências (5), são as doenças mais frequentemente associadas. Medicamentos tais como cefalosporinas, levodopa, metildopa, penicilinas, quinidina e anti-inflamatórios não esteroidais (3) também são classicamente descritos como causadores de AHAI a quente.

2.2 AHAI POR ANTICORPOS “FRIOS”

Os anticorpos ativos em baixas temperaturas causam duas doenças clinicamente distintas: a doença das aglutininas a frio (crioaglutininas) e a hemoglobinúria paroxística a frio.

A doença das aglutininas a frio é mediada por anticorpo IgM contra antígenos polissacarídeos na superfície das hemácias em 90% dos casos(6). Os anticorpos “frios” são usualmente produzidos em resposta a infecções ou por doenças linfoproliferativas. As formas associadas a infecções são de apresentação aguda, mais comumente decorrentes de pneumonia por germe atípico (geralmente *Mycobacterium pneumoniae*), e de infecções virais como mononucleose infecciosa, causada pelo vírus Epstein-Barr. A forma mais comum, no entanto, é a idiopática ou primária, que ocorre principalmente em indivíduos na sexta e sétima décadas de vida. (4) Esta forma atualmente vem sendo considerada uma desordem linfoproliferativa não maligna de células B, associada à monoclonalidade de IgM na quase totalidade dos casos. (7)

Hemoglobinúria paroxística a frio é um subtipo raro de AHAI descrita inicialmente como manifestação de sífilis terciária. Em virtude do significativo declínio da ocorrência de sífilis terciária, os raros casos relatados nos últimos anos estão relacionados a infecções virais, especialmente em crianças. A patogênese resulta da formação do anticorpo policlonal de Donath-Landsteiner, um anticorpo IgG direcionado ao antígeno P da superfície da membrana eritrocitária. Este anticorpo ativa diretamente a cascata de complemento, causando hemólise intravascular. Os anticorpos geralmente aparecem cerca de uma semana após o início das infecções e persistem por 1-3 meses. As crises são precipitadas quando há exposição ao frio e estão associadas à hemoglobinúria, calafrios, febre e dor abdominal e nos membros inferiores. A doença usualmente tem curso autolimitado. (8)

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- D59.0 Anemia hemolítica autoimune induzida por droga
- D59.1 Outras anemias hemolíticas autoimunes

4 DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A apresentação clínica e a história natural da AHAI a quente são bastante variáveis, pois dependem da quantidade e efetividade dos anticorpos que causam a anemia. Nas formas mais brandas, sua única manifestação é o teste de Coombs direto positivo, sem sintomas clínicos. Nestes casos, a pequena quantidade de anticorpos presentes na superfície dos eritrócitos permite que o sistema reticuloendotelial os reconheça como células normais. (9) Na maioria dos pacientes, a anemia é moderada a grave (hemoglobina entre 6-10 g/dL), estando os sintomas relacionados com a velocidade com que ela se instala e a capacidade funcional do indivíduo. Os sintomas mais comuns são dispneia, fadiga, palpitações e cefaleia. Ao exame físico, encontram-se variados graus de palidez e icterícia, e o baço geralmente está aumentado. (1,10) O curso da doença é variável, tendo relação com a faixa etária dos pacientes. Em crianças, a doença é geralmente autolimitada; em adultos, é usualmente crônica, podendo apresentar exacerbação e remissão ao longo do tempo. (1,11)

Na AHAI a frio, o quadro clínico está relacionado com a anemia e a aglutinação das hemácias quando exposição ao frio. A maioria dos pacientes apresenta anemia leve representada clinicamente por palidez e fadiga. Nos meses de inverno, no entanto, pode haver piora da anemia e hemólise aguda, ocasionando hemoglobinemia, hemoglobinúria e icterícia. Acrocianose e fenômeno de Raynaud podem ocorrer, pois o sangue, nas extremidades,

é mais suscetível às temperaturas externas. Raramente estes episódios são acompanhados de oclusões vasculares seguidas de necrose. (1) A apresentação clínica dos pacientes com a forma secundária a infecções é autolimitada. Os sintomas comumente aparecem duas a três semanas após o início da infecção e se resolvem espontaneamente duas a três semanas mais tarde. (12)

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

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. Plaquetopenia (contagem total de plaquetas abaixo de 150.000/mm³) associa-se à síndrome de Evans;
- teste de Coombs direto: deve ser positivo, caracterizando anticorpos ligados à superfície das hemácias;
- teste para comprovação de hemólise: caracteriza-se por aumento de reticulócitos e desidrogenase láctica (DHL), além de redução dos níveis séricos de haptoglobina. A bilirrubina indireta pode estar elevada nos pacientes com hemólise grave. Para o diagnóstico de hemólise, pelo menos um destes testes deve estar alterado, sendo a haptoglobina o mais sensível;
- identificação do anticorpo ligado à superfície das hemácias (realizada no teste de Coombs): na AHAI a quente, o exame usualmente revela IgG ligada às hemácias; na AHAI das aglutininas a frio, em geral revela C3 ligado às hemácias, sugerindo a presença de anticorpo da classe IgM (13); e
- pesquisa de autocrioaglutininas (crioaglutininas ou aglutinação a frio): é usualmente positiva nas AHAI das aglutininas a frio.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo de tratamento os pacientes que preencherem ambos os critérios abaixo:

- hemograma com anemia pelo menos moderada (Hb abaixo de 10 g/dL) e
- teste de Coombs direto positivo e comprovação laboratorial de hemólise demonstrada por reticulocitose ou aumento de desidrogenase láctica ou redução da haptoglobina.

Será necessária ainda a identificação do subtipo que, para o diagnóstico, deve preencher um dos critérios abaixo:

- para anemia por anticorpos quentes: apresentar detecção do anticorpo ligado por anti-IgG ou anti-IgA;
- para doença das aglutininas a frio (crioaglutininas): apresentar complemento ligado por anti-C3 e pesquisa de crioaglutininas positiva com títulos acima de 1:40; ou
- para hemoglobinúria paroxística a frio: apresentar anticorpo ligado por anti-IgG, com teste de Donath-Landsteiner positivo.

Os critérios de inclusão contemplam o diagnóstico de AHAI e de seus subtipos, porém o tratamento para cada um deles difere.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem hipersensibilidade ou intolerância aos medicamentos propostos.

7 CASOS ESPECIAIS

A síndrome de Evans 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. A maioria dos casos é idiopática, mas vários relatos descrevem associação com lúpus eritematoso sistêmico, doenças linfoproliferativas e após transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas. (1)



A síndrome é caracterizada por períodos de remissão e exacerbação. O melhor tratamento para esta doença não está estabelecido, uma vez que ocorre resposta insatisfatória aos medicamentos utilizados tanto para AHAI quanto para púrpura trombocitopênica idiopática.

Inexistem estudos randomizados para o tratamento da síndrome de Evans. A maioria dos casos relatados recebeu corticosteroides, sendo este o tratamento recomendado. (14) Inicia-se habitualmente com 1 mg/kg de prednisona com o objetivo de elevar os níveis hemoglobina acima de 10 g/dL e as plaquetas acima 50.000/mm³, realizando posteriormente redução lenta da dose.

8 TRATAMENTO

O tratamento tem por objetivo reduzir o grau de hemólise, acarretando elevação dos níveis de hemoglobina e melhora dos sintomas. Nos casos de AHAI secundária, é importante realizar também o tratamento da causa-base, seja pela suspensão de fármacos que possam estar desencadeando o processo, seja pelo tratamento de doenças linfoproliferativas ou autoimunes associadas. A correta identificação do tipo de AHAI é fundamental, já que o tratamento e o curso da doença são distintos.

Vários autores indicam suplementação com ácido fólico, uma vez que o consumo medular dessa vitamina aumenta em razão da maior eritropoese que ocorre nos pacientes. A deficiência do ácido fólico pode resultar em crise megaloblástica, quando a medula não consegue fabricar hemácias adequadamente, acarretando anemia grave. Há poucos estudos clínicos controlados para o tratamento da doença, sendo a maior parte das evidências de tratamento proveniente de série de casos. (4,5,15-18)

O anticorpo monoclonal anti-CD20 rituximabe tem sido testado em estudos de fase II, isoladamente ou com imunossupressor associado, no tratamento de AHAI refratária a corticoterapia. Dada a falta de estudos comparativos e dúvidas sobre segurança e eficácia em longo prazo, considera-se não haver dados suficientes para protocolar essa terapia. (7,19)

8.1 AHAI POR ANTICORPOS “QUENTES”

Neste tipo de AHAI, podem ser usados corticosteroides e imunossupressores. Além do tratamento medicamentoso, esplenectomia também tem papel na abordagem dos pacientes intolerantes ou refratários à terapia de primeira linha. (19)

Glicocorticoides

Estes medicamentos constituem a primeira linha de tratamento da AHAI por anticorpos “quentes”. Diversas séries de casos demonstraram que a maior parte dos pacientes apresenta melhora clínica na primeira semana de tratamento, sendo que 80% a 90% respondem à terapia nas três primeiras semanas. (3,9,20)

O fármaco empregado é prednisona. Pacientes com anemia grave (hemoglobina abaixo de 7 g/dL) necessitam usualmente de pulsoterapia com metilprednisolona.

Pacientes que não apresentaram resposta nesse período dificilmente obterão benefício com tempo maior de uso. Estudo publicado por Zupanska (20) avaliou 97 pacientes com AHAI, demonstrando que os corticosteroides foram mais efetivos na fase aguda da hemólise (resposta em 68,6%) do que na do tratamento crônico (resposta em 35%). Pode haver recorrência da hemólise após a suspensão dos corticosteroides, estando indicado o reinício da administração do medicamento. Em caso de refratariedade ao tratamento, está indicada terapia de segunda linha, com esplenectomia ou o uso de um agente imunossupressor. (10,21)

Esplenectomia

A esplenectomia é usualmente a segunda linha no tratamento de pacientes que não respondem a corticosteroides ou que necessitam de altas doses (uso crônico) para controle da doença. A taxa de resposta à cirurgia situa-se em torno de 66%, ocorrendo em geral duas semanas após o procedimento. O princípio desta terapia é a remoção do principal sítio de hemólise extravascular. Em cerca de 50% dos pacientes submetidos a esplenectomia, o uso de corticosteroide ainda será necessário, porém em doses inferiores àquelas utilizadas anteriormente ao procedimento. (21)

As taxas de complicação são pequenas. Há aumento do risco de infecções invasivas por germes encapsulados, estando indicada a aplicação de vacinas antipneumocócica, antimeningocócica e anti-hemófilo duas semanas antes do procedimento. (5,28)

Imunossuppressores/Imunomoduladores

Este grupo de medicamentos reduz a produção de anticorpos, com taxas de resposta de 40%-60%. Imunossuppressores estão indicados em casos de refratariedade a corticosteroides ou à esplenectomia, o que fica caracterizado pela persistência de hemólise e hemoglobina abaixo de 10 g/dL na vigência do tratamento. (5) O início do efeito ocorre usualmente entre um e quatro meses, podendo ser substituído por outro imunossupressor na ausência de resposta. (21)

A ciclofosfamida é o medicamento citotóxico mais comumente utilizado nos pacientes refratários a corticosteroides. Inexistem estudos clínicos randomizados avaliando seu uso em pacientes com AHAI, porém sua eficácia foi documentada em séries de casos. (15,22-24)

Outra alternativa é a ciclosporina. Os estudos sobre o uso deste medicamento na AHAI são muito escassos, predominando pequenas séries de casos. A vantagem do uso de ciclosporina é sua boa tolerabilidade e baixa toxicidade. (16,17)

A imunoglobulina humana é ocasionalmente efetiva para pacientes que não responderam ao tratamento anteriormente descrito ou para aqueles com anemia grave de rápida evolução, e com risco iminente de óbito. Não há estudos controlados, não estando seu uso recomendado como primeira linha de tratamento. (25) Uma série de casos relatada por Flores (18) demonstrou que apenas um terço dos pacientes que usaram imunoglobulina apresentaram resposta, estando o medicamento recomendado apenas para casos graves com níveis de hemoglobina muito baixos (Hb abaixo de 7 g/dL). Além disto, seu uso está recomendado para pacientes idosos que não suportariam uma esplenectomia e que não responderam aos demais fármacos, ou ainda para pacientes com complicações clínicas associadas e anemia grave com risco de vida. (26) imunoglobulina humana deve ser administrada por via intravenosa, sendo necessárias altas doses. As taxas de resposta situam-se em cerca de 40%; para os casos cuja resposta é transitória, podem ser necessários novos cursos de imunoglobulina a cada três semanas. (27)

8.2 DOENÇA DAS AGLUTININAS A FRIO (CRIOAGLUTININAS)

Neste tipo de AHAI, o tratamento é feito basicamente com proteção contra o frio. Na forma primária, as taxas de resposta ao tratamento são baixas, geralmente inferiores a 20%, de forma que indicação de tratamento farmacológico, geralmente com imunossuppressores ou citotóxicos, é feita apenas nos casos com maior prejuízo na qualidade de vida. Outra modalidade terapêutica é a plasmaferese. Corticosteroides não são efetivos, assim como a esplenectomia. Nas formas secundárias o tratamento se dirige à doença de base.(7)

Agentes citotóxicos

Medicamentos citotóxicos como a ciclofosfamida e a clorambucila são úteis para a redução da produção de autoanticorpos, tendo seu papel restrito à forma primária, em casos muito sintomáticos, nos quais a proteção ao frio não é eficaz, sendo que a magnitude do efeito é baixa.

Há relatos de casos tratados com clorambucila, entretanto além da evidência de benefício limitada, sua utilização clínica é prejudicada pela toxicidade, não sendo indicada neste Protocolo. (7,8,23)

Proteção contra o frio

É uma medida efetiva neste tipo de AHAI. O paciente deve ser orientado a se manter aquecido mesmo durante o verão. Proteção das extremidades (cabeça, pés e mãos) é altamente recomendada(4,7).

Plasmaferese

Pode ser usada como tratamento adjuvante, para remover anticorpos IgM da circulação, levando a uma redução da hemólise. O efeito da plasmaferese é fugaz, pois o tempo médio necessário para a produção de novos anticorpos é de 5 dias, o que dificulta seu uso no tratamento crônico. Além disto, o procedimento necessita de preparo especial, como ambiente aquecido e aquecimento do sangue durante a fase extracorpórea. A plasmaferese deve ser reservada para casos de hemólise e anemia grave (hemoglobina abaixo de 7 g/dL) e para pacientes com sintomas neurológicos associados(1).

8.3 HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA A FRIO

A terapia desta AHAI envolve elementos do tratamento dos dois tipos descritos anteriormente. Como o mecanismo autoimune básico depende da produção de IgG, a prednisona é a primeira linha de tratamento. A proteção contra o frio está recomendada neste subtipo de AHAI. Caso não haja remissão com o uso de prednisona em doses de até 60 mg/dia, outra opção terapêutica para pacientes com hemólise persistente e hemoglobina abaixo de 10 g/dL é a ciclofosfamida. A esplenectomia não está indicada nesta situação, uma vez que a hemólise é intravascular(2)

8.4 FÁRMACOS

- Prednisona: comprimidos de 5 mg e 20 mg
- Metilprednisolona: ampola de 500 mg
- Ciclofosfamida: frasco-ampola de 200 e 1.000 mg ou drágeas de 50 mg
- Ciclosporina: cápsula de 10, 25, 50 e 100 mg e solução oral com 100 mg/mL em frasco de 50 mL
- Imunoglobulina humana: frasco com 0,5, 1, 2,5, 3, 5 e 6 g
- Ácido fólico: comprimido de 5 mg

8.5 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- **Glicocorticoides:** dose inicial de 1 mg/kg/dia de prednisona. Para criança, a dose é similar. Quando os níveis de hemoglobina encontram-se acima de 10 g/dL, as doses de prednisona podem ser reduzidas para 0,5 mg/kg/dia após 2 semanas. Mantendo-se controlados os níveis de hemoglobina, a prednisona deve ser diminuída lentamente no período de 3 meses. (21) A dose de metilprednisolona indicada é de 100-200 mg/dia por até 14 dias. Para o tratamento da síndrome de Evans, ver Casos Especiais.
- **Ciclofosfamida:** 100 mg/dia, por via oral, ou 500-700 mg, por via intravenosa a cada 4-6 semanas. Para crianças a dose preconizada é de 2 mg/kg.
- **Ciclosporina:** 5-10 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 2 doses diárias.
- **Imunoglobulina humana:** 400-1.000 mg/kg/dia, por via intravenosa, por 5 dias A manutenção pode ser necessária e é feita a cada 21 dias.
- **Ácido fólico:** 5-10 mg/dia, por via oral, 1 vez ao dia.

8.6 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Os pacientes com AHAI apresentam uma doença crônica com períodos de remissão e recidiva. O tratamento deve ser instituído quando os pacientes apresentarem crise hemolítica e desenvolverem anemia conforme orientação(1,5).

A retirada dos corticosteroides deve ser feita de acordo com as recomendações propostas. Os pacientes refratários a estes medicamentos e a esplenectomia normalmente necessitam de agentes imunossupressores por longo tempo, e sua interrupção pode ser tentada após resposta sustentada por pelo menos 6 meses.

8.7 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Redução do grau de hemólise, acarretando elevação dos níveis de hemoglobina e melhora dos sintomas.

9 MONITORIZAÇÃO

A monitorização deve ser feita a fim de estabelecer a presença e o grau de hemólise, bem como a manifestação de toxicidade dos medicamentos.

Os testes laboratoriais mais úteis para verificar a presença de hemólise são hemograma com contagem de plaquetas, DHL, reticulócitos e haptoglobina. A hemoglobina deve ser mantida acima de 10 g/dL para garantir melhora dos sintomas clínicos. Em pacientes idosos ou com comorbidades que diminuam a capacidade funcional, a hemoglobina deve ser mantida em níveis que diminuam os sintomas(28).

Em relação à toxicidade dos medicamentos utilizados para o tratamento, devem ser monitorizados os seguintes parâmetros:

Glicocorticoides (prednisona ou metilprednisolona)

Antes do início do tratamento, os pacientes devem ser monitorizados em relação a glicemia de jejum, potássio, colesterol total, triglicerídios e aferição da pressão arterial. Durante o uso de corticosteroides, devem

ser reavaliados clinicamente no mínimo de 3 em 3 meses e laboratorialmente no mínimo 1 vez ao ano. Hipertensão arterial deve ser tratada com anti-hipertensivos. Hiperglicemia deve ser tratada com dieta e, se necessário, com antidiabéticos orais ou insulina; hipopotassemia, com reposição de cloreto de potássio oral (600-1.200 mg/dia).

Ciclofosfamida

Deve ser realizado hemograma com contagem de plaquetas semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e, após, mensalmente ou se houver mudança nas doses. Também deve ser realizado controle da função hepática (ALT/TGP, AST/TGO, GGT e bilirrubinas), na mesma periodicidade dos hemogramas nos primeiros 6 meses e depois trimestralmente. Em caso de surgimento de neutropenia (abaixo de $1.500/\text{mm}^3$), a dose do fármaco deve ser reduzida em 50%. Elevação das enzimas hepáticas (qualquer valor acima do limite superior da normalidade) deve levar à interrupção temporária do fármaco, com redução de 50% da dose após a normalização dos níveis.

Ciclosporina

Deve ser realizada monitorização dos níveis séricos do fármaco, mantendo o nadir entre 100-200 ng/mL. A aferição da pressão arterial sistêmica e a avaliação da função renal (creatinina) devem ser feitas antes do início do tratamento e repetidas a cada duas semanas nos primeiros 3 meses de tratamento e após mensalmente se os pacientes estiverem clinicamente estáveis. Se houver desenvolvimento de hipertensão, deve ser realizada redução de 25%-50% da dose de ciclosporina; persistindo a hipertensão, o tratamento deve ser descontinuado.

Imunoglobulina humana

Os pacientes podem apresentar reações adversas relacionadas à infusão (febre, náusea, vômitos), devendo ela ser suspensa se ocorrer qualquer um destes sintomas. Este medicamento deve ser usado com cuidado em pacientes com condições que possam levar à perda de função renal (idosos, doença renal prévia, diabetes melito, *sépsis*) por existirem relatos de casos de indução de insuficiência renal aguda. Outra complicação relatada é anemia hemolítica. Para a monitorização destes efeitos adversos, devem ser realizados exames laboratoriais (nível sérico de creatinina, hemograma) e avaliação clínica de efeitos adversos relacionados a infusão e débito urinário.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

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

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas, dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos. Pacientes com AHAI devem ser atendidos em serviços especializados em Hematologia, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.



13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Engelfriet CP, Overbeeke MA, von dem Borne AE. Autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol.* 1992;29(1):3-12.
2. Gertz MA. Management of cold haemolytic syndrome. *Br J Haematol.* 2007;138(4):422-9.
3. Pirofsky B. Clinical aspects of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol.* 1976;13(4):251-65.
4. Berentsen S, Beiske K, Tjønnfjord GE. Primary chronic cold agglutinin disease: an update on pathogenesis, clinical features and therapy. *Hematology.* 2007;12(5):361-70.
5. Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies: new and traditional approaches to treatment. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2008;6(10):739-41.
6. Ulvestad E, Berentsen S, Bø K, Shammas FV. Clinical immunology of chronic cold agglutinin disease. *Eur J Haematol.* 1999;63(4):259-66.
7. Berentsen S, Tjønnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Rev.* 2012;26(3):107-15.
8. Rosse WF, Adams JP. The variability of hemolysis in the cold agglutinin syndrome. *Blood.* 1980;56(3):409-16.
9. Pirofsky B. Immune haemolytic disease: the autoimmune haemolytic anaemias. *Clin Haematol.* 1975;4(1):167-80.
10. Petz LD. Autoimmune hemolytic anemia. *Hum Pathol.* 1983;14(3):251-5.
11. Gibson J. Autoimmune hemolytic anemia: current concepts. *Aust N Z J Med.* 1988;18(4):625-37.
12. Buchanan GR, Boxer LA, Nathan DG. The acute and transient nature of idiopathic immune hemolytic anemia in childhood. *J Pediatr.* 1976;88(5):780-3.
13. Pirofsky B, Bardana EJ. Autoimmune hemolytic anemia. II. Therapeutic aspects. *Ser Haematol.* 1974;7(3):376-85.
14. Rackoff WR, Manno CS. Treatment of refractory Evans syndrome with alternate-day cyclosporine and prednisone. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1994;16(2):156-9.
15. Ferrara F, Copia C, Annunziata M, di Noto R, Russo C, Palmieri S, et al. Complete remission of refractory anemia following a single high dose of cyclophosphamide. *Ann Hematol.* 1999;78(2):87-8.
16. Emilia G, Messori C, Longo G, Bertesi M. Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol.* 1996;93(2):341-4.
17. Dündar S, Ozdemir O, Ozcebe O. Cyclosporin in steroid-resistant auto-immune haemolytic anaemia. *Acta Haematol.* 1991;86(4):200-2.
18. Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients. *Am J Hematol.* 1993;44(4):237-42.
19. Crowther M, Chan YL, Garbett IK, Lim W, Vickers MA, Crowther MA. Evidence-based focused review of the treatment of idiopathic warm immune hemolytic anemia in adults. *Blood.* 2011;118(15):4036-40.
20. Zupańska B, Lawkowicz W, Górka B, Kozłowska J, Ochocka M, Rokicka-Milewska R, et al. Autoimmune haemolytic anaemia in children. *Br J Haematol.* 1976;34(3):511-20.
21. Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev.* 2008;22(1):17-31.
22. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol.* 2002;69(4):258-71.
23. Moyo VM, Smith D, Brodsky I, Crilley P, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 2002;100(2):704-6.
24. Panceri R, Frascini D, Tornotti G, Masera G, Locasciulli A, Bacigalupo A. Successful use of high-dose cyclophosphamide in a child with severe autoimmune hemolytic anemia. *Haematologica.* 1992;77(1):76-8.
25. Consensus statement from the U.S. National Institutes of Health (NIH). Intravenous immunoglobulin: prevention and treatment of disease. *Int J Technol Assess Health Care.* 1991;7(4):643.
26. Majer RV, Hyde RD. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune haemolytic anaemia. *Clin Lab Haematol.* 1988;10(4):391-5.
27. Salama A, Mahn I, Neuzner J, Graubner M, Mueller-Eckhardt C. IgG therapy in autoimmune haemolytic anaemia of warm type. *Blut.* 1984;48(6):391-2.
28. Zupańska B, Sylwestrowicz T, Pawelski S. The results of prolonged treatment of autoimmune haemolytic anaemia. *Haematologia (Budap).* 1981;14(4):425-33.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE CICLOFOSFAMIDA, CICLOSPORINA, IMUNOGLOBULINA HUMANA

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **ciclofosfamida, ciclosporina e imunoglobulina humana**, indicados para o tratamento da **anemia hemolítica autoimune**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- redução da hemólise, com elevação dos níveis de hemoglobina e melhora dos sintomas.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- não se sabe ao certo os riscos do uso de ciclosporina e imunoglobulina humana na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- a ciclofosfamida não deve ser usada durante a gestação pelo risco de má formação do feto;
- **efeitos adversos da ciclofosfamida:** náusea, vômitos, queda de cabelo, risco aumentado de infecções, diminuição do número de células brancas no sangue, anemia, infecções da bexiga acompanhada ou não de sangramento;
- **efeitos adversos da ciclosporina:** problemas nos rins e no fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicerídios, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada à temperatura e aumento das mamas;
- **efeitos adversos da imunoglobulina humana:** dor de cabeça, calafrios, febre, reações no local de aplicação da injeção (dor, coceira e vermelhidão), problemas renais (aumento dos níveis de creatinina e ureia no sangue, insuficiência renal aguda, necrose tubular aguda, nefropatia tubular proximal, nefrose osmótica);

Estou ciente de que o(s) medicamento(s) somente pode(m) ser utilizado(s) por mim, comprometendo-me a devolvê-lo(s) caso não queira ou não possa utilizá-lo(s) ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

() ciclofosfamida

() ciclosporina

() imunoglobulina humana



Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

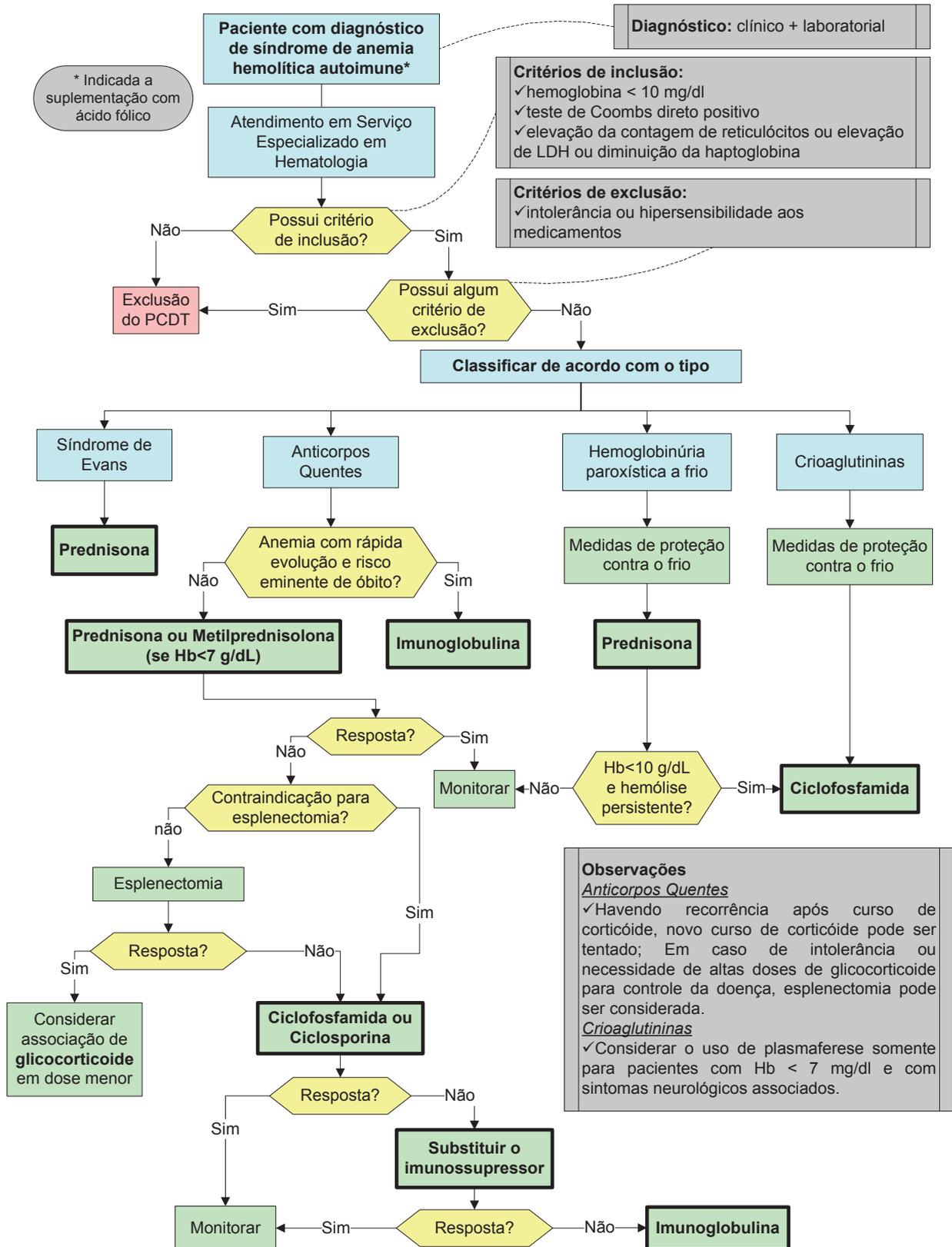
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

Nota 1: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

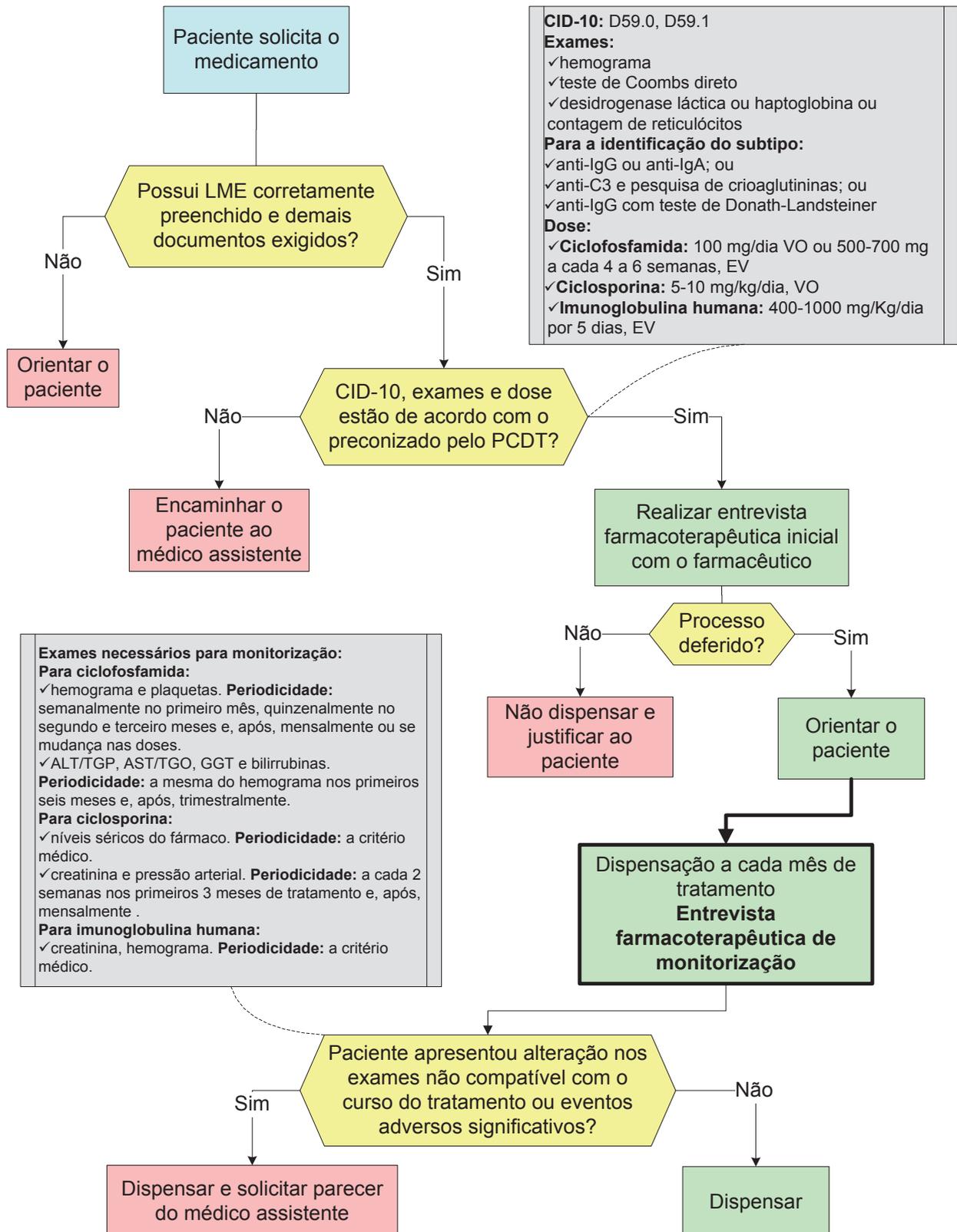
Nota 2: A administração intravenosa de metilprednisolona e de ciclofosfamida é compatível, respectivamente, com os procedimentos 0303020016 - PULSOTERAPIA I (POR APLICAÇÃO) e 0303020024 - PULSOTERAPIA II (POR APLICAÇÃO), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.



FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE

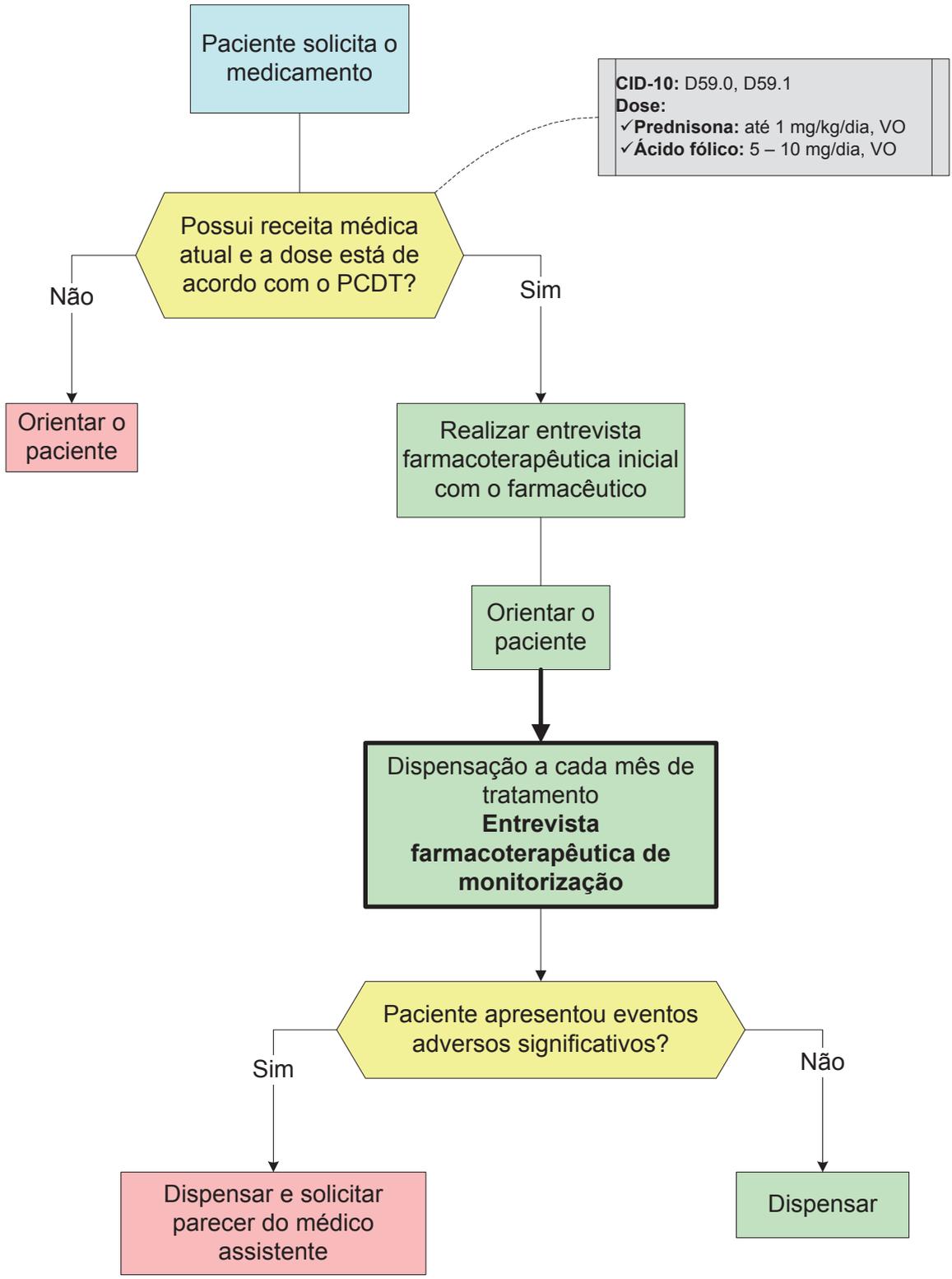


FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE CICLOSPORINA, CICLOFOSFAMIDA E IMUNOGLOBULINA HUMANA ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE





**FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE PREDNISONA E ÁCIDO FÓLICO
ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE**



FICHA FARMACOTERAPÊUTICA
ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ___/___/___ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: F M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual o tipo de anemia hemolítica autoimune?

2.2 Possui outras doenças diagnosticadas?

não

sim → Quais? _____

2.3 Faz uso de outros medicamentos? não sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

2.4 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

não

sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames Laboratoriais*

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista**							
Data							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Reticulócitos							



Plaquetas							
DHL							
Haptoglobina							
ALT/TGP							
AST/TGO							
GGT							
Bilirrubinas							
Creatinina							
Ciclosporina sérica							

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data prevista**						
Data						
Hemoglobina						
Leucócitos						
Neutrófilos						
Linfócitos						
Reticulócitos						
Plaquetas						
DHL						
Haptoglobina						
ALT/TGP						
AST/TGO						
GGT						
Bilirrubinas						
Creatinina						
Ciclosporina sérica						

* completar a tabela de acordo com os medicamentos utilizados.

** os exames e a periodicidade variam conforme o medicamento.

Exames laboratoriais para glicocorticoides

	Inicial	___ / ___ / ___
Glicemia de jejum		
Potássio		
Colesterol total		
Triglicerídeos		

Pressão arterial (preencher com a data de aferição e a medida da pressão)

Inicial	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /

/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /



Para glicocorticóides:

3.1 Houve alteração significativa dos exames laboratoriais ou elevação significativa da pressão arterial?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (em alguns casos pode ser necessária a indicação de outros medicamentos – antihipertensivos, antidiabéticos orais, cloreto de potássio – ou dieta específica)

Para ciclofosfamida:

3.2 Houve alteração significativa dos exames de função hepática?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (dose deve ser reavaliada ou medicamento descontinuado)

Para ciclosporina (monitorizar pressão arterial e creatinina antes do início do tratamento e repetir a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento e, após, mensalmente se o paciente estiver clinicamente estável):

3.3 Desenvolveu hipertensão ao longo do tratamento?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (dose deve ser reduzida de 25% a 50%; persistindo hipertensão após esta redução o tratamento deve ser descontinuado)

3.4 Houve alteração significativa da creatinina?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (dose deve ser reavaliada ou medicamento descontinuado)

Para imunoglobulina humana:

3.5 Houve alteração significativa da creatinina?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (dose deve ser reavaliada ou medicamento descontinuado)

Para todos os medicamentos:

3.6 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Eventos adversos – Anexo I)

não → Dispensar

sim → Passar para pergunta 3.7

3.7 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE

- CICLOFOSFAMIDA CICLOSPORINA IMUNOGLOBULINA HUMANA
 ÁCIDO FÓLICO PREDNISONA

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO **SUS**.

SEGUINDO AS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

1 DOENÇA

- É uma doença na qual ocorre a destruição das células vermelhas do sangue pelo próprio organismo. Às vezes a doença pode não ter sintomas, mas a maioria dos pacientes apresenta cansaço, dor de cabeça, falta de ar, palidez ou pele amarelada.

2 MEDICAMENTO

- Os medicamentos não curam a doença, porém melhoram a anemia e seus sintomas.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Conserve o medicamento na embalagem original, bem fechado.
- Mantenha o medicamento fora do alcance das crianças.
- Imunoglobulina humana: guarde o medicamento na geladeira e fora da caixa de isopor. Não guarde na porta da geladeira, nem no congelador ou freezer.
- Ácido fólico, ciclofosfamida, ciclosporina e prednisona: guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome as cápsulas/drágeas/comprimidos com água, sem mastigar, triturar ou abrir, de preferência durante as refeições.
- Tome exatamente a dose prescrita e nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário.
- Em caso de esquecimento de uma dose tome assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
- Imunoglobulina humana: deve ser aplicada por via intravenosa em ambiente hospitalar e sob supervisão de um profissional de enfermagem.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que variam de acordo com o medicamento, tais como dor de cabeça, náuseas, vômitos, diarreia, perda de cabelo, perda de apetite, reações alérgicas, febre, calafrios, falta de ar, entre outras.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou seu responsável legal e pelo médico.



6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre o que o medicamento está fazendo no seu organismo. Em alguns casos pode ser necessário ajustar a dose ou até interromper o tratamento.

8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Ciclofosfamida: é totalmente contraindicada na gestação e pode causar sérios problemas ao feto. Antes do início do tratamento com este medicamento, procure orientação sobre métodos contraceptivos adequados. Converse com o médico a respeito. Caso engravide, comunique imediatamente ao médico.
- Ciclosporina e imunoglobulina humana: não se sabe ao certo os riscos do uso desses medicamentos na gravidez; portanto, caso engravide, comunique-se imediatamente com o seu médico.

9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo o medicamento.

10 EM CASO DE DÚVIDAS

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.

PARA IMUNOGLOBULINA HUMANA:

LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA
ATÉ SUA CASA E GUARDÁ-LO IMEDIATAMENTE NA GELADEIRA.

GRUPO TÉCNICO

Ana Claudia Sayeg Freire Murahovschi

Fisioterapeuta
Ministério da Saúde

Karine Medeiros Amaral

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Andry Fiterman Costa

Médico
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Luciana Costa Xavier

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Bárbara Corrêa Krug

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Maria Angélica Pires Ferreira

Médica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Beatriz Antunes de Mattos

Médica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Maria Inez Pordeus Gadelha

Médica
Ministério da Saúde

Candice Beatriz Treter Gonçalves

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Mileine Mosca

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Clarice Alegre Petramale

Médica
Ministério da Saúde

Paulo Dornelles Picon

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Gabriela Vilela de Brito

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Priscila Gebrim Louly

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Heber Dobis Bernarde

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Ricardo de March Ronsoni

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Ivan Ricardo Zimmermann

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Roberto Eduardo Schneiders

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

José Miguel do Nascimento Júnior

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Rodrigo Fernandes Alexandre

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Júlia Souza Vidal

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Vania Cristina Canuto Santos

Economista
Ministério da Saúde