

MINISTÉRIO DA SAÚDE

ANEMIA HEMOLÍTICA
AUTOIMUNEPORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS/MS
Nº 7, DE JUNHO DE 2025

INTRODUÇÃO

A **Anemia Hemolítica Autoimune (AHAI)** é uma condição clínica rara em que autoanticorpos se ligam à superfície das hemácias ocasionando sua destruição precoce via sistema do complemento ou sistema reticuloendotelial.

A hemólise desencadeada pela ligação dos autoanticorpos às hemácias pode ocorrer no meio intra ou extravascular. A AHAI pode ser classificada em quente ou fria, de acordo com a temperatura de maior reatividade dos autoanticorpos circulantes, também pode ser classificada pela sua etiologia: idiopática ou primária, quando não apresenta correlação com outra doença de base; ou secundária, quando associada a outras doenças, como doenças linfoproliferativas, doenças, infecções virais, neoplasias ou uso de medicamentos. A correta identificação do tipo de AHAI é fundamental, uma vez que o curso da doença e o tratamento são distintos para quadros causados por anticorpos quentes e frios.

A imunossupressão é a principal alternativa terapêutica para a AHAI e tem por objetivo diminuir os títulos de autoanticorpos circulantes, reduzindo o grau de hemólise, com conseqüente elevação dos níveis de hemoglobina (Hb) e melhora dos sintomas de anemia. Nos casos de AHAI secundária, é essencial tratar a doença de base.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da AHAI.

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

AHAI quente	AHAI fria
<p>A apresentação clínica e a história natural são bastante variáveis, pois dependem da titulação e efetividade dos autoanticorpos causadores da hemólise.</p> <ul style="list-style-type: none"> Anemia hemolítica laboratorial, Coombs direto positivo sem hemólise significativa ou sintomas. Anemia moderada a grave (com níveis de hemoglobina variando entre 6 e 10 g/dL. Sintomas relacionados a velocidade de queda da hemoglobina e fatores do indivíduo. Com sintomas da Síndrome anêmica: Dispneia, fadiga, baixa tolerância ao exercício, palpitações ou cefaleia, <p>E ao exame físico:</p> <ul style="list-style-type: none"> Palidez, icterícia, esplenomegalia. <p>Em crianças, a doença tende a ser autolimitada; porém em adultos, é usualmente crônica.</p>	<p>Aproximadamente 15% dos casos de AHAI, o quadro clínico está relacionado à aglutinação das hemácias quando há exposição ao frio, com conseqüente hemólise e anemia, a maioria dos pacientes apresenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anemia leve com palidez e fadiga. <p>Nos meses de inverno, no entanto, pode haver piora do quadro e hemólise aguda mais evidente:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hemoglobinemia, hemoglobinúria, icterícia. Acrocianose e fenômeno de Raynaud podem ocorrer, raramente oclusões vasculares. <p>Formas graves de AHAI podem acontecer mais raramente, tanto na AHAI quente como na AHAI fria.</p> <p>A apresentação clínica dos pacientes com formas secundárias a infecções tende a ser autolimitada.</p> <p>Os sintomas comumente aparecem duas a três semanas após o início da infecção e são resolvidos espontaneamente duas a três semanas mais tarde.</p>
<p>Formas graves de AHAI podem acontecer mais raramente, tanto na AHAI quente como na AHAI fria, com piores desfechos associados, como hospitalização, internação em UTI, necessidade de suporte transfusional mais frequente e maior mortalidade. A apresentação clínica dos pacientes com formas secundárias a infecções tende a ser autolimitada. Os sintomas comumente aparecem duas a três semanas após o início da infecção e são resolvidos espontaneamente duas a três semanas mais tarde.</p>	

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Pacientes com sintomas suspeitos de AHAI devem confirmar o diagnóstico através dos seguintes exames laboratoriais:

Hemograma com contagem de plaquetas:

Anemia (hemoglobina abaixo de 13 g/dL em homens e abaixo de 12 g/dL em mulheres). Plaquetopenia concomitante (contagem total de plaquetas abaixo de 150.000/mm³) associa-se à Síndrome de Evans;

CID 10

D59.0 Anemia hemolítica autoimune induzida por droga

D59.1 Outras anemias hemolíticas autoimunes

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo todos os pacientes com **sintomas sugestivos de AHAI e que preencherem os seguintes critérios:**

- Hemograma com anemia moderada ou grave (Hb abaixo de 10 g/dL); E
- Teste de Coombs direto positivo*; E
- Comprovação laboratorial de hemólise demonstrada por reticulocitose (reticulócitos > 100.000) ou aumento de desidrogenase lática ou aumento de bilirrubinas (acima dos limites superiores de normalidade) ou redução da haptoglobina (abaixo do limite inferior de normalidade).

*** A presença de testes de Coombs com resultado negativo e com sintomas sugestivos da doença necessita de investigação adicional, conforme descrito a seguir.**

Adicionalmente, para **decisão terapêutica específica deve ser identificado o subtipo de AHAI. Serão considerados os critérios a seguir para definição do subtipo:**

- Para AHAI quente:** detecção do anticorpo ligado por anti-IgG ou IgG+/C3d+ (teste de Coombs positivo). Para casos de AHAI com teste de Coombs negativo, que ocorre em até 10% dos pacientes, testes complementares são recomendados, incluindo a utilização de soro monoespecífico anti-IgA;
- Para AHAI fria** (doença das aglutininas a frio): detecção do complemento ligado por anti-C3d e pesquisa de crioaglutininas positiva com títulos acima de 1:40; o teste de Coombs direto pode ser negativo ou revelar C3d ligado às hemácias (IgG- ou C3d+), sugerindo a presença de anticorpo da classe IgM;
- Para hemoglobinúria paroxística a frio:** apresentar anticorpo ligado por anti-IgG, com teste de Donath-Landsteiner positivo.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que apresentem intolerância, hipersensibilidade ou contra-indicação a medicamento neste Protocolo deverão ser excluídos ao uso do respectivo medicamento preconizado.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL (continuação)

Contagem de reticulócitos: caracteristicamente elevada (maior que 100.000 reticulócitos) na ausência de sangramento ativo, de correção recente de deficiências nutricionais ou do uso de alfaopetina;

Testes para comprovação de hemólise: aumento da desidrogenase láctica e redução dos níveis séricos de haptoglobina. A elevação das bilirrubinas total e indireta ocorre em pacientes com hemólise mais grave. Pelo menos um destes testes deve estar alterado para caracterizar hemólise, sendo a haptoglobina o mais sensível, se disponível;

Teste de Coombs direto (teste direto de antiglobulina): deve ser positivo, pois representa a confirmação de anticorpos ligados à superfície das hemácias. O resultado positivo indica possibilidade de mecanismo autoimune associado, diferenciado da hemólise não-imune. O teste deve ser, preferencialmente, poliespecífico para detectar os autoanticorpos da classe IgG e C3d para diferenciação do tipo de AHAI.

De acordo com a faixa térmica de reatividade dos autoanticorpos, a AHAI pode ser classificada em quente, fria ou mista. Os autoanticorpos presentes devem ser adequadamente identificados por meio de exames complementares.

Teste Coombs direto: identifica qual o autoanticorpo ligado à superfície das hemácias: usualmente IgG ou C3d, por métodos com diferentes especificidades e sensibilidades. Assim, na AHAI quente, o exame usualmente revela IgG ligada às hemácias (IgG+) ou IgG+/C3d+. Nos casos de teste de Coombs direto negativo e sintomas sugestivos da doença, deve-se complementar com outro teste monoespecífico para avaliação da presença de autoanticorpos da classe IgM para caracterizar AHAI frio ou IgA para AHAI quente;

Na AHAI mista: encontra-se IgG+ ou IgG+/C3d+ ou C3d+ e IgM;

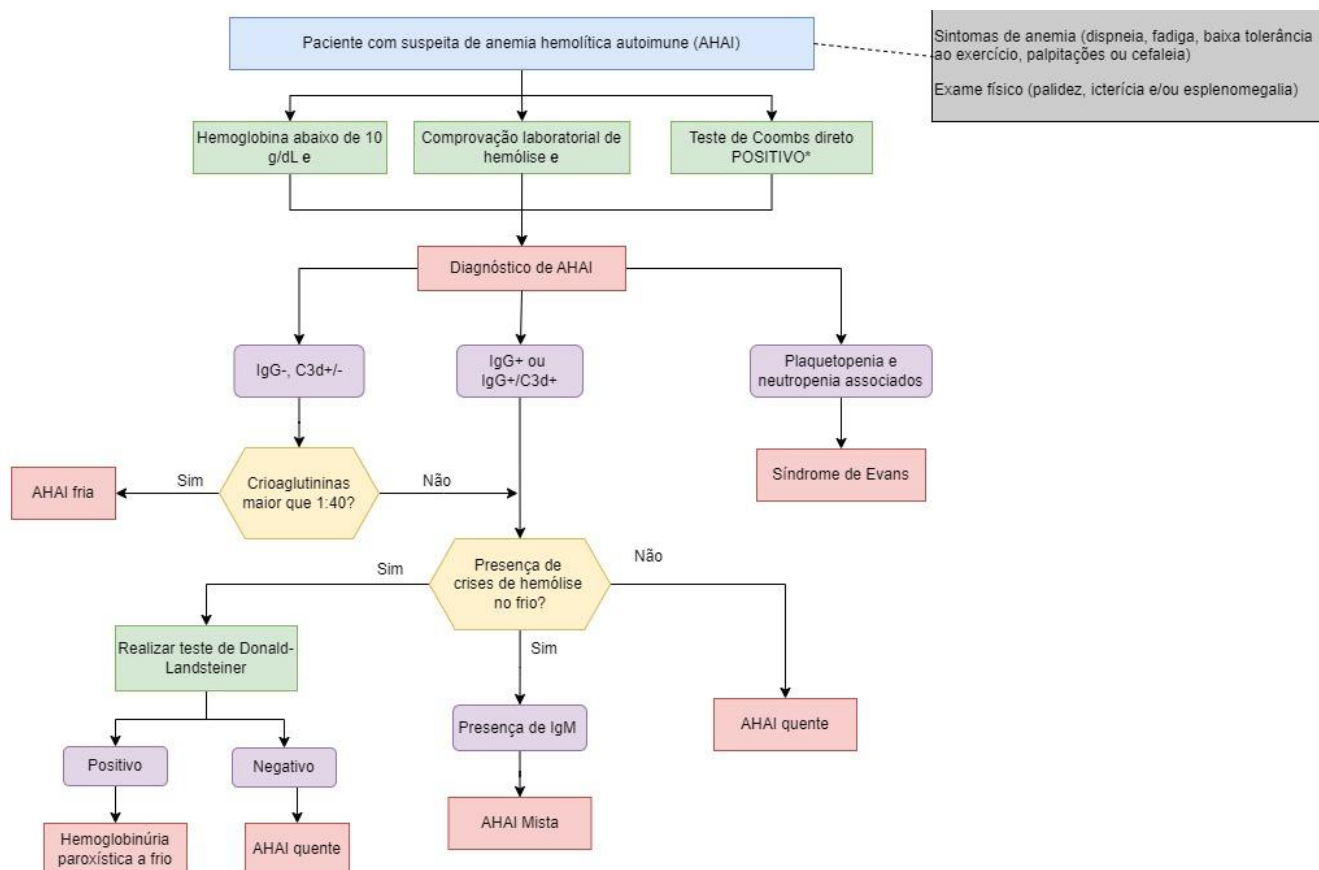
Pesquisa de autocrioaglutininas (crioaglutininas ou aglutinação a frio): é usualmente positiva nas AHAI com aglutininas a frio.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As demais causas de anemias macrocíticas hiperproliferativas que consistem em crises hemolíticas não mediadas por autoanticorpos, como acontece nas microangiopatias trombóticas, hemoglobinúria paroxística noturna ou esferocitose hereditária.

Outras causas conhecidas de hemólise, como reação transfusional, hemólise aloimune após transplante de órgão sólido ou de medula, hemólise induzida por medicamentos ou doença hemolítica do recém-nascido. Além disso, é importante tratar comorbidades associadas, que podem cursar com algum grau de hemólise.

Figura I - FLUXOGRAMA DE DIAGNÓSTICO DA AHAI



Legenda: *A presença de teste de Coombs com resultado NEGATIVO e com sintomas sugestivos da doença necessita investigação adicional de anticorpos IgA (AHAI quente) e IgM (AHAI fria).

TRATAMENTO

TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTO

Esplenectomia: o tratamento de primeira linha da AHAI é baseado eminentemente em medicamentos. No entanto, em pacientes intolerantes ou refratários a essas terapias ou em casos mais graves (Hb menor ou igual a 7,0 mg/dL, por exemplo), a esplenectomia pode ser indicada como segunda ou terceira linhas de tratamento, ainda que sua eficácia não tenha sido comparada a outras alternativas em ensaios clínicos randomizados.

Plasmaferese: a plasmaferese pode ser usada como tratamento adjuvante para remover anticorpos IgM da circulação, reduzindo a gravidade da reação hemolítica em pacientes com AHAI fria aguda e grave, com indicação de nível de evidência categoria II e como segunda linha de tratamento. Para AHAI quente aguda grave, a plasmaferese é recomendada como terceira linha de tratamento, porém este tratamento ainda não está bem estabelecido e, por isso, o uso individualizado para cada paciente é recomendado. 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.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Objetivo do Tratamento

Reduzir a hemólise e elevar os níveis de hemoglobina, com consequente alívio dos sintomas.

Nos casos de AHAI secundária, é fundamental identificar e tratar a doença de base associada.

TRATAMENTO AHAI QUENTE

Primeira linha de tratamento: glicocorticoides

- Prednisona é o corticoide mais utilizado.
- Em anemia grave (Hb < 7 g/dL), pode-se optar por pulsoterapia com metilprednisolona.
- Uso parenteral de corticoides:
- Proporciona resposta mais rápida.
- Indicado como terapia de resgate em emergências ou pacientes graves/instáveis.

Refratariedade é definida como:

- Persistência de hemólise e Hb < 10 g/dL durante tratamento.
- Necessidade de uso contínuo de corticoides.

Em caso de refratariedade ou recidiva frequente, com necessidade de uso continuado de corticoides, está indicada a implementação de terapia de segunda linha.

Segunda linha de tratamento:

- Esplenectomia.
- Agentes imunossupressores (início do efeito em 1 a 4 meses), podendo um medicamento ser substituído por outro na ausência de resposta.

Suplementação:

Ácido fólico recomendado por vários autores.

Imunossupressores:

- Ciclofosfamida: mais utilizado em pacientes refratários a corticoides.
- Ciclosporina: poucos estudos disponíveis sobre sua eficácia.

Imunoglobulina humana:

- Uso ocasional.
- Indicada para pacientes sem resposta ao tratamento ou com anemia grave de rápida evolução e risco iminente de óbito.

TRATAMENTO AHAI FRIA

Proteção contra o frio.

Formas primárias:

- Taxas de resposta ao tratamento geralmente inferiores a 20%.
- Indicação de tratamento medicamentoso nos casos com maior prejuízo na qualidade de vida.
- Tratamento geralmente com Imunossupressores e Agentes citotóxicos.
- Plasmáfese pode ser considerada em alguns cenários
- Corticoides e esplenectomia não são efetivos neste subtipo.

Formas secundárias:

- Tratamento direcionado à doença de base.

Medicamentos citotóxicos: Reduzem a produção de autoanticorpos. Papel restrito à forma primária e para pacientes muito sintomáticos, quando a proteção ao frio não é suficiente.

MEDICAMENTOS E ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

No Quadro I, são apresentados os medicamentos utilizados no tratamento da AHAI, bem como seus respectivos esquemas de administração e condições especiais de monitoramento.

Quadro I - Medicamentos para AHAI

Medicamento	Apresentação	Esquema	Monitoramento específico
Ácido Fólico	Comprimidos de 5 mg Solução oral de 0,2 mg/mL	5 a 10 mg/dia, por via oral, 1 vez ao dia.	
Ciclofosfamida	Comprimidos de 50 mg Pó para solução injetável de 1.000 mg e 200 mg.	100 mg/dia, por via oral, ou 500 a 700 mg, por via intravenosa a cada 4 a 6 semanas. Para crianças, a dose preconizada é de 2 mg/kg.	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma com contagem de plaquetas semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e, após, mensalmente ou se houver mudança nas doses do medicamento. • Controle de ALT/TGP, AST/TGO, GGT e bilirrubinas, na mesma periodicidade dos hemogramas nos primeiros 6 meses e depois, trimestralmente. • Em caso de neutropenia (abaixo de 1.500 células/mm³), a dose do medicamento deve ser reduzida em 50%. • Caso o paciente apresente elevação das enzimas hepáticas deve interromper temporariamente o seu uso. Após a normalização das enzimas hepáticas, deve reiniciar o tratamento com redução de 50% da dose de ciclofosfamida.
Ciclosporina	Cápsulas de 10 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg Solução oral de 100 mg/mL	5 a 10 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 2 doses diárias.	<ul style="list-style-type: none"> • Níveis séricos do medicamento regularmente, mantendo o nadir entre 100 e 200 mg/mL. • Aferição da pressão arterial sistêmica e a avaliação da função renal (creatinina) antes do início do tratamento e repetidas a cada duas semanas nos primeiros 3 meses de tratamento. • Após esse período, caso o paciente esteja clinicamente estável, os exames podem ser realizados mensalmente. • Se houver desenvolvimento de hipertensão, deve-se reduzir a dose de ciclosporina em 25% a 50%. Persistindo a alteração, o tratamento deve ser interrompido.
Metilprednisolona	Pó para solução injetável 500 mg	100 a 200 mg/dia por até 14 dias. Para o tratamento da síndrome de Evans, inicia-se habitualmente com 1 mg/kg com o objetivo de elevar os níveis hemoglobina acima de 10 g/dL e as plaquetas acima 50.000/mm ³ , realizando posteriormente redução lenta da dose.	Antes do início do tratamento, glicemia de jejum, potássio, colesterol total, triglicerídeos e pressão arterial. Durante o uso de corticoides, os pacientes devem ser monitorizados a cada 3 meses, conforme critério médico ou sempre que houver alguma alteração dos parâmetros. 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 a 1.200 mg/dia).
Prednisona	Comprimidos de 5 mg Solução oral de 0,2 mg/mL	Dose inicial de 1 mg/kg/dia para adultos. Para criança, a dose pode ser superior (1 a 2 mg/kg/dia). Quando os níveis de hemoglobina se encontram 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.	
Imunoglobulina humana	Pó para solução injetável Solução injetável de 0,5 g, 1,0 g, 2,5 g e 5,0 g	Imunoglobulina humana: 400 a 1.000 mg/kg/dia, por via intravenosa, por 5 dias. A manutenção pode ser necessária e é feita a cada 21 dias.	Os pacientes podem apresentar eventos adversos relacionados à infusão (febre, náusea, vômitos). A infusão do medicamento deve ser interrompida ou suspensa se ocorrerem quaisquer destes sintomas. Este medicamento deve ser usado com cuidado em pacientes que tenham maior risco de perda de função renal (idosos, doença renal prévia, diabetes melito, sepse), por existirem relatos de casos de indução de insuficiência renal aguda. Para o monitoramento destes eventos adversos, devem ser realizados exames laboratoriais (nível sérico de creatinina, hemograma) e avaliação clínica de eventos adversos relacionados à infusão e ao débito urinário.

Nota: Os medicamentos metilprednisolona e ciclofosfamida pó para solução injetável de 200 mg e 100 mg estão contemplados nos procedimentos de pulsoterapia, sendo seu fornecimento de responsabilidade do serviço, não sendo dispensados no âmbito da Assistência.

TEMPO DE TRATAMENTO

Os pacientes com AHAI que evoluírem com quadro crônico apresentarão períodos de remissão e recidiva. O tratamento deve ser instituído quando os pacientes apresentarem crise hemolítica e desenvolverem anemia, conforme orientação. A retirada dos corticoides deve ser feita de acordo com as recomendações propostas. Os pacientes refratários a estes medicamentos e à esplenectomia necessitam, normalmente, de agentes imunossuppressores por longo tempo e a sua interrupção pode ser tentada após o alcance de resposta sustentada por, pelo menos, 6 meses.

BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Redução do grau de hemólise;
- Elevação dos níveis de hemoglobina;
- Melhora dos sintomas anêmicos;
- Aumento da contagem plaquetária (nos casos de Síndrome de Evans); e
- Melhora dos sintomas hemorrágicos (nos casos de Síndrome de Evans).

CASOS ESPECIAIS

Hemoglobinúria Paroxística a Frio (HPF): Subtipo mais raro de AHAI (0,04/100.000 pessoas/ano). Antes associada à sífilis terciária, hoje ocorre sobretudo após infecções virais em crianças. Causada pelo anticorpo bifásico de Donath-Landsteiner (IgG), que ativa o complemento e gera hemólise intravascular. Crises são desencadeadas pelo frio, com hemoglobinúria, febre, calafrios e dor abdominal/membros. Curso geralmente autolimitado.

Tratamento: A HPF tem tratamento geralmente de suporte, sendo a prednisona a primeira linha e a proteção contra o frio sempre recomendada. Em casos refratários, com hemoglobina abaixo de 10 g/dL, pode-se utilizar ciclofosfamida. Inibidores do complemento estão em investigação para formas graves e refratárias, enquanto a esplenectomia não é indicada, pois a hemólise é intravascular.

Síndrome de Evans (SE): Doença rara caracterizada pela associação de citopenias autoimunes, como a AHAI e a Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI), frequentemente acompanhadas de neutropenia. Curso crônico, com remissões e exacerbações. Sintomas incluem icterícia, dispneia, sangramentos e hepatoesplenomegalia. Pode estar ligada a imunodeficiências, doenças autoimunes, neoplasias e ALPS. Diagnóstico diferencial e investigação de ALPS por citometria de fluxo são recomendados.

Tratamento: Na SE não há tratamento definido. Em geral, utilizam-se os mesmos medicamentos da AHAI ou da PTI, com corticoides ou imunoglobulina intravenosa como primeira linha. Rituximabe, ciclosporina e danazol podem ser empregados em linhas posteriores, mas, por falta de evidências, ausência de indicação em bula e não avaliação pela Conitec, não estão preconizados neste protocolo.

Gravidez e lactação: AHAI é rara, mas pode causar complicações graves. Mais comum em fases tardias da gestação; quando ocorre precocemente ou com hemoglobina baixa, aumenta risco de parto prematuro e natimorto (~33%). Coombs negativo é frequente e indica hemólise mais curta no pós-parto. Recém-nascidos apresentam alta incidência de hemólise, com risco de recorrência em gestações futuras.

MONITORIZAÇÃO

O monitoramento deve ser feito a fim de estabelecer a presença e o grau de hemólise e avaliar a resposta ao tratamento, bem como monitorar manifestações de toxicidade dos medicamentos. Os testes laboratoriais mais úteis para verificar a presença de hemólise são hemograma com contagem de plaquetas, dosagem de desidrogenase láctica, contagem de reticulócitos, dosagem de bilirrubinas e de haptoglobina. Os níveis de hemoglobina devem ser mantidos acima de 10 g/dL para garantir melhora significativa dos sintomas anêmicos. Em pacientes idosos ou com comorbidades que diminuam sua capacidade funcional, a hemoglobina deve ser mantida em níveis que aliviem os sintomas apresentados. Em relação à toxicidade dos medicamentos utilizados para o tratamento, devem ser monitorizados os parâmetros descritos no quadro para cada medicamento.

REGULAÇÃO E CONTROLE

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão descritos neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses de medicamentos prescritas e dispensadas e a adequação de uso, além do acompanhamento durante o tratamento. Pacientes com AHAI devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de centro de referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste de doses conforme necessário e o controle de eventos adversos.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER Recomenda-se informar o paciente ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

► As informações inseridas neste material têm a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde à Portaria Conjunta SAES/SECTICS/MS Nº 7, de junho de 2025 e pode ser acessada em <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt-anemia-hemolitica-autoimune.pdf>

DISQUE
SAÚDE
136

SUS+

MINISTÉRIO DA
SAÚDE
Governo
Federal