

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE

Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.GEP-CHUFC.003	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO SOBRE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE NO ADULTO: PROPEDÊUTICA DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA	Emissão: 05/12/2024	Próxima revisão: 05/12/2026
		Versão: 1	

SUMÁRIO

1- SIGLAS	01
2- CONCEITOS INICIAIS	02
3- OBJETIVOS GERAL E ESPECÍFICOS	04
4- METODOLOGIA	04
5- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	04
6- APRESENTAÇÃO CLÍNICA	04
7- PROPOSTA DE INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR	05
8- PLANO TERAPÊUTICO RECOMENDADO	07
8.1. PARA TODOS OS PACIENTES	07
8.2. AHAI QUENTE	07
8.4. SUPORTE TRANSFUSIONAL	10
8.3. DOENÇA POR CRIOAGLUTININAS (DAC)	10
9- PREDITORES PARA EVOLUÇÃO COM GRAVIDADE	11
10- CRITÉRIOS PARA ALTA HOSPITALAR	11
11- FLUXOGRAMAS	11
11- REFERÊNCIAS.....	12
12- HISTÓRICO DE REVISÃO	13

1. SIGLAS E CONCEITOS

- AHAI: Anemia Hemolítica Autoimune
- TAD: Teste da Antiglobulina Direta
- HPF: Hemoglobinúria Paroxística à Frio
- DAC: Doença por Crioaglutininas
- LDH: Desidrogenase Láctica
- CD: Coombs Direto
- MAT: Microangiopatia Trombótica
- TGO: Transaminase Glutâmico-Oxalacética
- TGP: Transaminase Glutâmica-Pirúvica
- BTF: Bilirrubinas Total e Frações
- TPTA: Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado
- TP: Tempo de Protrombina
- FAN: Fator Antinuclear
- VDRL: Venereal Disease Research Laboratory
- VHS: Velocidade de Hemossedimentação
- PCR: Proteína C Reativa
- Hb: Hemoglobina
- Kg: Quilograma

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.GEP-CHUFC.003	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO SOBRE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE NO ADULTO: PROPEDÊUTICA DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA	Emissão: 05/12/2024	Próxima revisão: 05/12/2026
		Versão: 1	

- Mg: Miligrama
- dL: Decilitro
- DAC: Doença por Crioaglutininas

2. CONCEITOS INICIAIS

A Anemia Hemolítica Autoimune (AHAI) é uma condição patológica adquirida que decorre da destruição prematura das hemácias, seja pelo sistema complemento, seja pelo sistema reticuloendotelial, decorrente da produção de autoanticorpos, podendo ser tanto primária, quanto secundária à alguma doença de base. Pode ter curso clínico variável, desde apresentações subclínicas até casos potencialmente ameaçadores à vida. É considerada uma patologia rara, tendo em vista a incidência estimada em 1 - 3 casos a cada 1.000.000 de pessoas. Em aproximadamente 7% dos casos, existe associação com trombocitopenia imune, caracterizando a Síndrome de Evans, denotando maior risco de recidiva e refratariedade à terapia de primeira linha.

O diagnóstico é pautado no achado de evidências de hemólise, tanto clínicas, como a presença de icterícia, quanto laboratoriais, como reticulocitose, elevação da LDH, hiperbilirrubinemia às custas da fração indireta (não conjugada) e redução dos níveis da haptoglobina. Neste contexto, é imprescindível a realização do TAD para a diferenciação entre hemólise autoimune e não autoimune.

Quanto à classificação, podemos subdividir a AHAI de acordo com o isotipo e características térmicas dos autoanticorpos, evidenciados através do TAD. A AHAI por anticorpos quentes (anti-IgG) é o subtipo mais comum, encontrado em 60-70% dos casos, sendo seguida pela AHAI por anticorpos frios (anti-IgM), responsável por 20-25% dos casos, onde a hemólise ocorre sobretudo nas baixas temperaturas, visto que neste cenário o anti-IgM liga-se às hemácias. Existem ainda os casos de AHAI mista, ou seja, com TAD positivo tanto para IgG, quanto à presença de altos títulos de aglutininas a frio. Por fim, existe ainda o subtipo atípico, que se caracteriza pela negatividade do TAD.

Com relação à etiologia, em aproximadamente 50% dos casos são encontradas patologias de bases subjacentes, incluindo doenças autoimunes, infecciosas, neoplásicas / linfoproliferativas, transplantados e imunodeficiências.

ETIOLOGIAS SECUNDÁRIAS DE AHAI
DOENÇAS HEMATOLÓGICAS
<ul style="list-style-type: none"> - Leucemia Linfoide Crônica - Linfoma Não Hodgkin
<ul style="list-style-type: none"> - Hemoglobinopatias
NEOPLASIAS SÓLIDAS

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.GEP-CHUFC.003	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO SOBRE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE NO ADULTO: PROPEDÊUTICA DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA	Emissão: 05/12/2024	Próxima revisão: 05/12/2026
		Versão: 1	
<ul style="list-style-type: none"> - Tímoma - Ovário - Próstata 			
IMUNODEFICIÊNCIAS			
<ul style="list-style-type: none"> - Imunodeficiência Comum Variável - Deficiência de IgA - Síndrome Linfoproliferativa Autoimune 			
DOENÇAS AUTOIMUNES			
<ul style="list-style-type: none"> - Lúpus Eritematoso Sistêmico - Esclerose Sistêmica - Tireoidites Autoimunes (Hashimoto e Graves) - Síndrome de Sjogren - Doenças Inflamatórias Intestinais - Hepatite Autoimune / Cirrose Biliar Primária 			
DOENÇAS INFECCIOSAS			
<ul style="list-style-type: none"> - Parvovírus B19 - Hepatites Virais (A, B e C) - HIV - <i>Mycoplasma spp.</i> - Tuberculose - Babesiose - Brucelose - Sífilis - Ebstein-Barr - Vírus Sincicial Respiratório 			
MEDICAMENTOS			
<ul style="list-style-type: none"> - Antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, etc.) - Drogas citotóxicas (oxaliplatina, etc.) - Antidiabéticos (metformina) - Anti-inflamatórios (diclofenaco, etc.) - Medicamentos com atuação no Sistema Nervoso (α-metildopa, L-dopa, clorpromazina, etc.) - Cardiológicos (procaïnâmica, etc.) - Terapia com LLC: inibidores da fludarabina e tirosina quinase - Inibidores de Check-Point (Nivolumabe, Pembrolizumabe, Ipilimumabe) 			

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.GEP-CHUFC.003	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO SOBRE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE NO ADULTO: PROPEDÊUTICA DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA	Emissão: 05/12/2024	Próxima revisão: 05/12/2026
		Versão: 1	

3. OBJETIVOS:

a. OBJETIVO GERAL:

- Implantar um protocolo acerca da abordagem diagnóstica e terapêutica inicial aos pacientes adultos com suspeita ou confirmação de AHAI.

b. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Construir um documento atualizado que ofereça esclarecimento sobre o manejo da AHAI;
- Fornecer ferramenta educativa sobre a história natural da AHAI;

4. METODOLOGIA

Foi realizada busca de artigos publicados de 2018 até 2024 na base de dados “PubMed”, sem restrição de idioma. Também foi incluído manual específico de recomendações publicado pelo Ministério da Saúde do Brasil.

As palavras chave usadas na busca foram as seguintes: “anemia” and “hemolytic” and “autoimmune”.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

a. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- Pacientes com idade maior ou igual à 18 anos portadores de AHAI ou anemia sem etiologia definida.

b. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- Pacientes com menos de 18 anos ou portadores de anemia com etiologia não imunológica definida e com boa resposta ao tratamento implementado.

6. APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A AHAI pode ter apresentação clínica variável, desde casos não complicados em que é possível o manejo ambulatorial, até apresentações mais exuberantes com risco de óbito.

Os sinais e sintomas podem ser decorrentes tanto da síndrome anêmica (fadiga, palpitações, dispneia aos esforços, palidez cutâneo-mucosa), quanto decorrentes da hemólise (icterícia e esplenomegalia), estas últimas presentes em cerca de um terço dos casos. Caso a AHAI esteja associada a alguma etiologia secundária, outras manifestações clínicas podem se somar ao quadro.

Além da adequada caracterização dos sintomas apresentados, os seguintes dados também devem ser pontuados na história clínica / exame físico:

- Cronologia da instalação do quadro;
- Relação dos sintomas apresentados e a exposição ao frio (presente na AHAI por anticorpos frios);
- Histórico de sangramento recente, incluindo os cutâneo-mucosos;
- Histórico de hemotransfusões recentes;
- Introdução recente de algum medicamento ou vacinação;
- Histórico pessoal de colelitíase, sobretudo quanto aos cálculos pigmentados;
- Histórico de cirurgia cardíaca, sobretudo de troca valvar, transplante de órgãos sólidos

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.GEP-CHUFC.003	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO SOBRE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE NO ADULTO: PROPEDÊUTICA DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA	Emissão: 05/12/2024	Próxima revisão: 05/12/2026
		Versão: 1	

ou de medula óssea;

- História familiar de anemia hemolítica ou anemia sem causa definida, assim como em relação às patologias clínicas mais frequentemente associadas à AHAI;
- Pesquisa no exame físico de linfonodomegalias e visceromegalias;
- Avaliação quanto à acrocianose ou doença de Raynaud.

Através desses questionamentos, algumas causas de anemia hemolítica já podem ser identificadas, tais como: reação transfusional hemolítica tardia após transfusão recente, hemólise aloimune após transplante de órgão sólido ou de células-tronco alogênicas, hemólise imunológica induzida por drogas

7. PROPOSTA DE INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR

Diante da suspeita de AHAI, o primeiro passo é confirmar o processo hemolítico e excluir outras causas possíveis ou associadas, tais como: carências pré-medulares, doenças crônicas, doença renal crônica. Neste cenário, recomendamos a realização da seguinte investigação inicial:

- Hemograma completo com esfregaço de sangue periférico;
- Pesquisa de esquizócitos (sobretudo se houver plaquetopenia para diagnóstico diferencial com MAT);
- Contagem de Reticulócitos;
- Função renal (creatinina com cálculo da taxa de filtração glomerular + ureia);
- Função hepática e marcadores de lesão hepatocelular (TGO, TGP, Albumina, BTF, TPTA, TP);
- Sumário de urina;
- Fatores pré-medulares (ferro sérico, ferritina, capacidade total de ligação do ferro, capacidade latente de ligação do ferro, Índice de saturação de transferrina, vitamina B12, ácido fólico);
- Provas de Hemólise (BTF, LDH, CD, Haptoglobina).

Excluídas outras etiologias, os seguintes achados são característicos de hemólise: anemia normocítica ou macrocítica, associada à reticulocitose, elevação da desidrogenase láctica, hiperbilirrubinemia às custas da fração indireta (não conjugada) e redução dos níveis da haptoglobina. O esfregaço de sangue periférico pode evidenciar policromasia ou características mais específicas, como esferócitos ou aglutinação. Para caracterização da anemia hemolítica como autoimune, é necessário a positividade do CD (também denominado de TAD) em indivíduos adultos fora do período gestacional.

Nenhum destes exames descritos possui isoladamente alta sensibilidade ou especificidade para o diagnóstico de AHAI, sendo a combinação dos achados citados que é capaz de fornecer maior segurança na inferência quanto à hemólise. Os achados no esfregaço sanguíneo nem sempre serão evidenciados. A bilirrubina não costuma se alterar em casos mais leves. A coexistência de hepatopatia pode levar à achados falsos-positivos, visto que por si só pode elevar o LDH e reduzir a haptoglobina. Por fim, alguns casos mais incomuns podem cursar com reticulopenia, quando, por exemplo, a medula óssea é acometida por infiltração neoplásica ou na infecção pelo Parvovírus B19, assim como pode ser decorrente da produção de

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.GEP-CHUFC.003	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO SOBRE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE NO ADULTO: PROPEDÊUTICA DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA	Emissão: 05/12/2024	Próxima revisão:
		Versão: 1	05/12/2026

autoanticorpos contra os reticulócitos. Neste caso, a despeito da baixa contagem sérica dos reticulócitos, as outras provas de hemólise serão positivas.

Uma vez caracterizada a AHAI, o segundo passo é traçar o perfil do autoanticorpos envolvido através da solicitação do TAD monoespecífico, além de iniciar investigação quanto às causas secundárias, através da realização dos seguintes exames:

- Sorologias para Hepatite B (anti-HBs, HBsAg, anti-HBc IgM e IgG), Hepatite C (anti-HCV);
- Sorologia para HIV 1 e 2;
- VDRL;
- Fator Antinuclear (FAN);
- Dosagem sérica do complemento (C3 e C4);
- Provas Inflamatórias (VHS e PCR);
- Eletroforese de Proteínas Séricas;
- Dosagem do nível sérico das Imunoglobulinas (IgM, IgG e IgA);
- Tomografias de Tórax, Abdome e Pelve com contraste (se não houver contra indicação clínica);
- Autoanticorpos Antifosfolípides (Anticardiolipina, Anticoagulante Lúpico, Anti-Beta2-glicoproteína I) nos casos em que houver suspeita clínica de SAAF (histórico de morbidade gestacional, fenômenos tromboembólicos inexplicados) ou quando houve baixa resposta da AHAI a terapia proposta;
- Dosagem do Nível Sérico da Eritropoietina

INTERPRETAÇÃO DO TAD MONOESPECÍFICO	
Autoanticorpos Quentes	Anti-IgG ou Anti-IgG mais C
Autoanticorpos Frios	Anti-IgM ou C3d

Nos casos em que o TAD foi positivo para C3d é necessário prosseguir com investigação quanto à possibilidade de AHAI à frio, sendo indicada a solicitação da pesquisa e titulação das crioaglutininas, cujo nível de corte mais aceitável é o de 64. Logo, valores maiores ou iguais são condizentes com as hipóteses de AHAI à frio ou AHAI Mista. Esta última se caracteriza por TAD fortemente positivo para IgG e C3d, acompanhado por título de crioaglutinina ≥ 64 e teste de antiglobulina indireta positivo para IgG a 37°C. Caso não feche critérios para AHAI mista, se caracterizará como AHAI à frio. Neste caso, para o diagnóstico de DAC é necessário excluir causas secundárias. Níveis de crioaglutininas inferiores à 64 são mais sugestivos de AHAI à quente.

Em raros casos, o TAD pode ser negativo, quando os autoanticorpos apresentam baixa afinidade ou quando são apenas do tipo IgA. Logo, o diagnóstico de AHAI TAD negativa necessita da exclusão de outras causas de hemólise, associado à avaliação complementar com métodos mais sensíveis e pouco disponíveis, alguns destes disponíveis no Hemoce, podendo ser realizados sob orientação da Hematologia, além da resposta à corticoterapia.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.GEP-CHUFC.003	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO SOBRE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE NO ADULTO: PROPEDÊUTICA DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA	Emissão: 05/12/2024	Próxima revisão: 05/12/2026
		Versão: 1	

Em relação à AHAI por anticorpos frios, destacam-se duas patologias: a Doença por Crioaglutininas (DAC) e a Hemoglobinúria Paroxística à Frio (HPF). A DAC é responsável por cerca de 15% dos casos de AHAI, sendo mediada por autoanticorpos da classe IgM. Em geral, encontra-se associada a doenças linfoproliferativas, sobretudo com as que afetam a linhagem dos linfócitos B. Quase a totalidade dos casos também está associada ao achado de gamopatia monoclonal IgM. Menos comumente, está associada à infecções, sendo as principais de etiologia bacteriana, sobretudo por agentes atípicos, como o *Mycoplasma spp.*, ou virais, sendo o Epstein-Barr o mais associado.

A HPF é uma forma rara da AHAI que ocorre mais na população pediátrica após infecções virais (em geral uma semana após com curso autolimitado em até 03 meses), sendo causa de hemólise intravascular. Além da piora do fenômeno hemolítico com o frio, característica típica das AHAI por anticorpos frios, possui associação com sintomas sistêmicos.

- Todos os exames acima estão disponíveis no Laboratório do HUWC/UFC e podem ser solicitados através do Master, exceto os seguintes:
- Dosagem sérica de Haptoglobina, Pesquisa de Crioaglutininas e TAD Monoespecífico: realizados apenas no Hemoce através de solicitação com assinatura de Médico Staff do serviço e autorização da Direção Hospitalar anexado ao preenchimento de formulário específico para envio de exames laboratoriais ao Hemoce (disponível da intranet).
- FAN: realizado no laboratório de apoio (atualmente, Gaspar Viana) através de solicitação com assinatura de Médico Staff do serviço e autorização da Direção Hospitalar.

8. PLANO TERAPÊUTICO RECOMENDADO:

8.1. RECOMENDADO PARA TODOS OS PACIENTES:

- Tratar doenças de bases subjacentes, incluindo processos infecciosos, caso identificados;
- Iniciar reposição empírica de ácido fólico devido aumento da necessidade em virtude da proliferação dos setor eritróide em resposta à hemólise;
- Profilaxia farmacológica para TEV com heparina durante as exacerbações na ausência de contraindicações clínicas devido à ocorrência de fenômenos tromboembólicos 20 - 25% dos casos.
- Convém discussão do caso com equipe da Hematologia através de solicitação de interconsulta formal.

8.2. AHAI QUENTE:

A terapia de primeira linha consiste na corticoterapia em doses imunossupressoras, sendo a Prednisona na dose de 01 mg/kg/dia a medicação de escolha, com resposta em cerca de 80% dos casos, porém com taxa de recidiva estimada em 60% dos casos após ou durante o desmame.

No entanto, em paciente com apresentação mais agressiva, sobretudo quando hemoglobina (Hb) < 6g/dl deve-se ter maior atenção quanto ao potencial de evolução

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.GEP-CHUFC.003	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO SOBRE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE NO ADULTO: PROPEDÊUTICA DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA	Emissão: 05/12/2024	Próxima revisão: 05/12/2026
		Versão: 1	

desfavorável. Quando acompanhada de sinais e sintomas atribuíveis à síndrome anêmica (dispneia, hipotensão postural, alteração do nível de consciência...) e/ou instabilidade hemodinâmica, deve-se considerar a realização de pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa por 03 dias consecutivos com dose de manutenção de prednisona em dose imunossupressora após. Nestes casos, também deve ser considerada a possibilidade de Imunoglobulina endovenosa em associação ou seguida pela corticoterapia diante da necessidade de resultados mais rápidos, com tempo de resposta estimado em cerca de 01 - 05 dias após a administração e duração do efeito até 03 semanas. No entanto, apenas um terço dos pacientes possui resposta satisfatória ao uso da imunoglobulina, sendo justamente os com apresentação mais grave os que apresentam melhores respostas. Ainda neste cenário, é recomendado a transfusão de 01 concentrado de hemácias desleucocitado e fenotipado por dia, seguindo rigorosamente Hb e provas de hemólise, até que seja atingido o objetivo desta conduta: a melhora sintomatológica e a obtenção de estabilidade clínica.

Além disso, podemos considerar o uso de Eritropoietina como terapêutica adjuvante nos seguintes casos:

- 1- Presença de reticulocitopenia no diagnóstico da AHAI;
- 2- Níveis anormalmente baixos deste hormônio.

Nos pacientes que estiverem em uso de corticóide, a dose imunossupressora de 01 - 1,5 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente deve ser mantida por, pelo menos, 03 - 04 semanas. Novas provas de hemólise devem ser realizadas 02 semanas após introdução da corticoterapia para avaliação quanto a resposta à terapêutica. Após 03-04 semanas de tratamento, caso o paciente tenha apresentado boa resposta clínica e laboratorial, caracterizada pela melhora dos sintomas decorrentes da síndrome anêmica, Hb em ascensão (idealmente acima de Hb \geq 10 g/dL) e provas de hemólise negativas ou mostrando tendência clara de melhora, o início do desmame pode ser considerado. Inicialmente, recomendamos a redução de 10 mg de prednisona por semana até atingir a dose de 0,5 mg/kg/dia ou 20mg/dia, seguindo após com desmames de 05 mg de prednisona por semana até a suspensão, no entanto é recomendável que o corticóide não seja completamente desmamado antes de 04 - 06 meses de uso, visto que existe correlação entre recidiva da doença e rápido desmame do tratamento. Neste período, as provas de hemólise devem ser monitoradas periodicamente e em caso de recidiva a dose imunossupressora deve ser retornada.

- Nos pacientes em uso de altas doses de corticoide, alguns cuidados são recomendados:
- Uso de antiparasitário para prevenção de estrogiloidíase disseminada, sendo a Ivermectina a droga de escolha.
 - Uso de Inibidores de Bomba de Prótons (ex: omeprazol) nos pacientes que tiverem algum dos seguintes fatores de risco adicionais: histórico patológico pregresso de doença ulcerosa péptica, idade igual ou superior a 60 anos, uso concomitante de anti-inflamatório não esteroide / anticoagulante / aspirina ou trombocitopenia concomitante.
 - Suplementação diária de vitamina D (600-800 UI) e cálcio (1000-1200 mg) dietética ou farmacológica nos pacientes receberem doses de corticoide igual ou superior ao

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.GEP-CHUFC.003	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO SOBRE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE NO ADULTO: PROPEDÊUTICA DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA	Emissão: 05/12/2024	Próxima revisão: 05/12/2026
		Versão: 1	

equivalente de prednisona 7,5 mg/dia por mais de 12 semanas devido risco aumento de fraturas. Nos pacientes com 40 anos ou mais, calcular risco de fraturas através do escore FRAX e considerar realização de Densitometria Óssea;

- Monitorizar glicemia capilar e pressão arterial periodicamente.

MANEJO INICIAL DA AHAI	
Apresentação Aguda com Hb < 6g/dl acompanhada de sintomas da síndrome anêmica e/ou Instabilidade Hemodinâmica	<ul style="list-style-type: none"> - Pulsoterapia com Metilprednisolona 250-1000 mg/dia por 03 dias consecutivos, seguidos de Prednisona 01 mg/kg/dia; - Considerar uso de Imunoglobulina Intravenosa; - Transfusão de 01 Concentrado de Hemácias (Monitorizar Hb e provas de hemólise após);
Ausência de sintomas atribuíveis à síndrome anêmica + Estabilidade Hemodinâmica + Ausência de Comorbidades	<ul style="list-style-type: none"> - Prednisona 01 mg/kg/dia; - Seguir provas de Hemólise e Hb para definir critérios de resposta ao tratamento.

Com relação ao tratamento de segunda linha ao paciente que não apresentar resposta à corticoterapia ou córtico-dependência, a literatura médica aponta a esplenectomia como opção com efeito mais duradoura, não existindo consenso quanto ao tempo ideal para sua realização, porém o rituximabe (anti-CD20) mostrou, em estudos mais recentes, eficácia semelhante com taxa de resposta global estimada em cerca de 80% em um tempo de resposta média estimado em cerca de 03-04 semanas, sendo atualmente preferível como terapia de segunda linha. Quanto à duração do efeito desejado, foi evidenciado resposta próxima a 60% em até 03 anos após o uso.

A complicação mais grave da esplenectomia é a ocorrência de sepse por germes encapsulados no pós-operatório, sendo prevenível através da vacinação adequada a ser realizada, idealmente, 15 dias antes do procedimento cirúrgico (o paciente deverá ser encaminhado ao Centro de Referências de Imunobiológicos Especiais de Fortaleza-CE). Outra complicação relevante no pós-operatório são os fenômenos trombo-embólicos. Já o Rituximabe traz consigo o risco de reativação de infecções crônicas, sobretudo Hepatite B e Tuberculose, sendo indicado idealmente o rastreamento destas antes do uso.

Nos pacientes que são refratários às terapias de segunda linha, pode ser utilizada estratégia com imunossupressores convencionais, como azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato mofetil e ciclosporina, com eficácia limitada em relação às demais terapias citadas.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.GEP-CHUFC.003	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO SOBRE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE NO ADULTO: PROPEDÊUTICA DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA	Emissão: 05/12/2024	Próxima revisão: 05/12/2026
		Versão: 1	

Portanto, em casos refratários, recomenda-se a tomada de condutas individualizadas conforme orientação da hematologia do serviço.

DOSES RECOMENDADAS PARA O TRATAMENTO DA AHAI	
Rituximabe	375 mg/m ² por semana durante 4 semanas.
Imunoglobulina	0,4 g/kg por dia para 5 dias consecutivos.

8.3. SUPORTE TRANSFUSIONAL:

A duração estimada para realização de tipagem sanguínea e busca por hemocomponente compatível em situações convencionais é de cerca de 45 minutos, porém no contexto do paciente com AHAI, diante da maior ocorrência de interferência nos testes pré-transfusionais pelo efeito do autoanticorpo, pode haver demora neste processo, podendo ultrapassar 24 horas para realização de técnicas avançadas, como eluato e adsorção, além da necessidade de realização de fenotipagem estendida ou genotipagem. Logo, **é recomendável que seja realizada solicitação de 01 concentrado de hemácias desleucocitado e fenotipado de reserva para estar prontamente disponível em caso de evolução desfavorável do caso.** Sempre deve ser realizado diagnóstico diferencial com reação transfusional. Em geral, para liberação deste hemocomponente será necessário a assinatura do termo de responsabilidade da RT devido maior ocorrência de prova cruzada incompatível. Em caso de dúvidas, o caso pode ser discutido com a equipe da Unidade de Hemoterapia do HUWC.

8.4. DOENÇA POR CRIOAGLUTININAS (DAC):

O tratamento farmacológico para estes pacientes é indicado apenas nos casos de acometimento grave, com sintomas anêmicos persistentes, comprometimento circulatório ou dependência transfusional. Os casos leves ou assintomáticos são manejados de forma expectante e, ao apresentarem exacerbações, que em geral são transitórias, apresentam boa resposta com suporte transfusional.

O tratamento de primeira linha nestes casos é o Rituximabe, obtendo resposta parcial em aproximadamente 50% dos casos. A resposta completa é incomum.

Nestes pacientes, a restrição ao frio é parte obrigatória do manejo, sendo recomendação formal manter o paciente aquecido durante o internamento, tendo cuidado especial com as extremidades.

Nos casos de exacerbações graves, incluindo presença de hemólise intravascular, como a resposta ao Rituximabe demora de semanas a meses, pode-se optar, além do suporte transfusional, pela realização de Plasmaférese. A corticoterapia possui papel limitado nestes casos.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.GEP-CHUFC.003	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO SOBRE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE NO ADULTO: PROPEDÊUTICA DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA	Emissão: 05/12/2024	Próxima revisão: 05/12/2026
		Versão: 1	

9. PREDITORES PARA EVOLUÇÃO COM GRAVIDADE

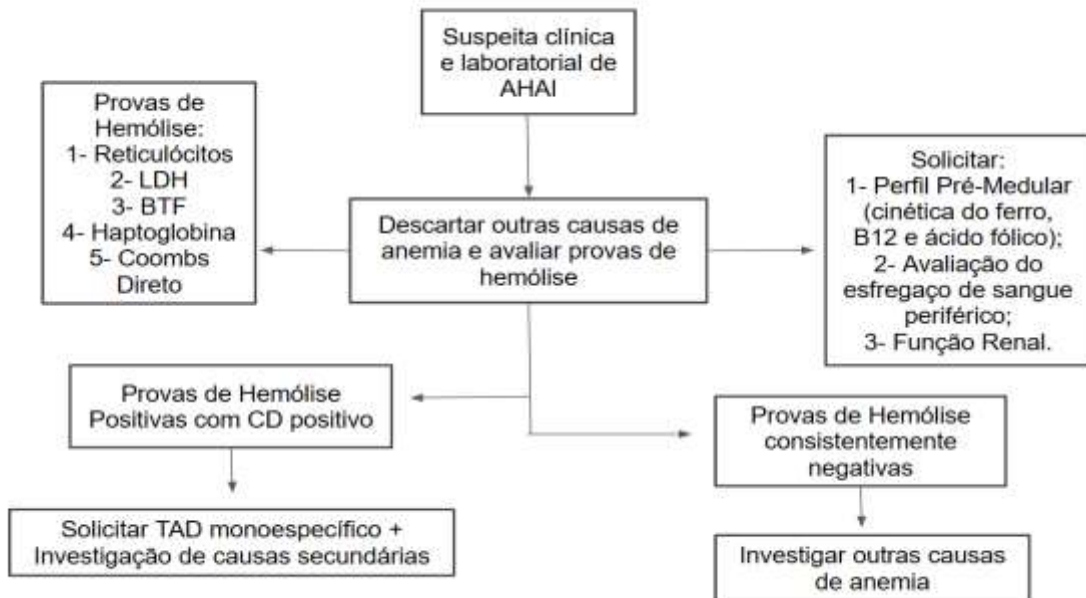
- Reticulopenia;
- Hemólise Intravascular;
- AHAI mista ou atípica;
- Hb admissional < 8 g/dL;
- Síndrome de Evans

10. CRITÉRIOS PARA ALTA HOSPITALAR OU REFERÊNCIA Á HOSPITAL SECUNDÁRIO

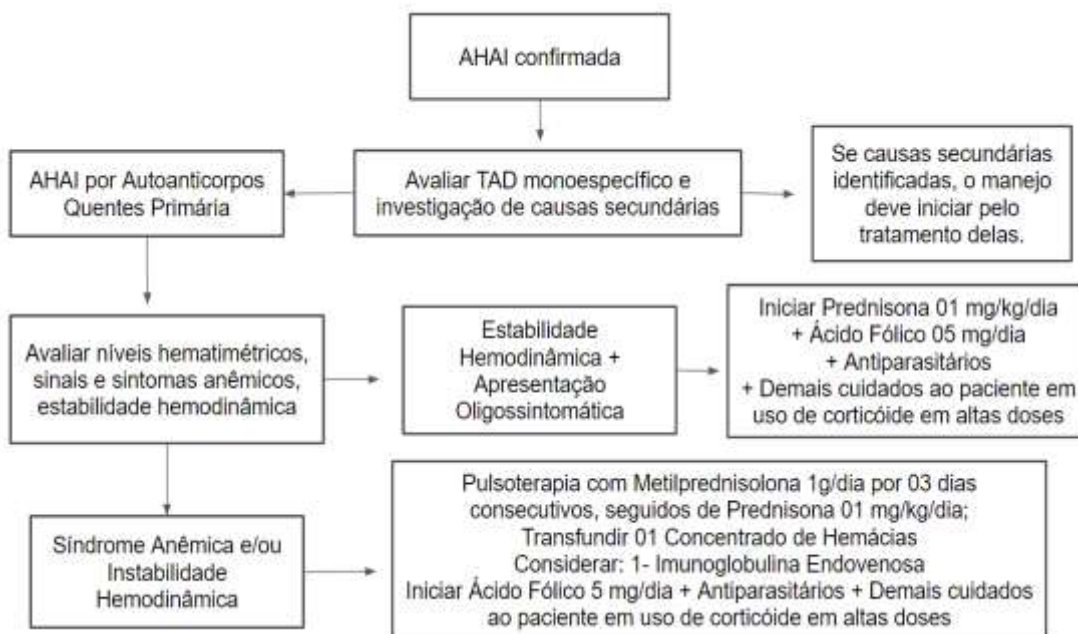
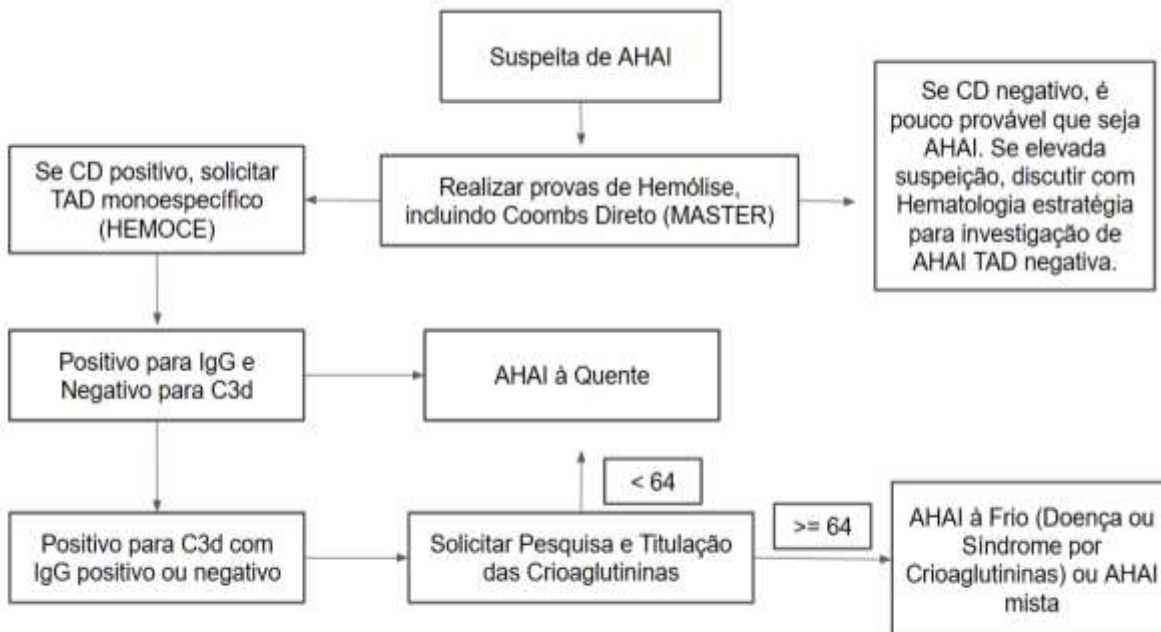
Pode-se considerar alta hospitalar para os pacientes que obtiverem controle do quadro com o tratamento instituído, seja de primeira ou segunda linha, idealmente quando obtida Hb >= 10 g/dL, controle dos sintomas acarretados pela síndrome anêmica, assim como provas de hemólise negativas.

Recomendamos que o paciente receba alta hospitalar com retorno programado para 01 mês após nos ambulatórios de Clínica Médica e/ou Hematologia para prosseguir com manejo e investigação quanto às causas secundárias caso não concluída no internamento. Solicitar novas provas de hemólise para serem realizadas antes da consulta ambulatorial.

11. FLUXOGRAMAS



SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.GEP-CHUFC.003	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO SOBRE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE NO ADULTO: PROPEDÊUTICA DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA	Emissão: 05/12/2024	Próxima revisão:
		Versão: 1	05/12/2026



12. REFERÊNCIAS

- Mulder FVM, Evers D, de Haas M, Crujisen MJ, Bernelot Moens SJ, Barcellini W, Fattizzo B, Vos JMI. Anemia hemolítica autoimune grave; epidemiologia, manejo clínico, desfechos e lacunas de conhecimento. *Imunol frontal*. 2023 18 de setembro;14:1228142. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1228142. PMID: 37795092; PMCID: PMC10545865.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.GEP-CHUFC.003	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO SOBRE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE NO ADULTO: PROPEDÊUTICA DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA	Emissão: 05/12/2024	Próxima revisão: 05/12/2026
		Versão: 1	

2. 2- Hill A, Hill QA. Autoimmune hemolytic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018 Nov 30;2018(1):382-389. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.382. PMID: 30504336; PMCID: PMC6246027.
3. 3- Wilma Barcellini, Bruno Fattizzo; How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. Blood 2021; 137 (10): 1283–1294. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019003808>
4. 4- Barcellini W, Fattizzo B. The Changing Landscape of Autoimmune Hemolytic Anemia. Front Immunol. 2020 Jun 3;11:946. doi: 10.3389/fimmu.2020.00946. PMID: 32655543; PMCID: PMC7325906.
5. 5- Surbhi Shah, Leslie Padrnos, Complications of Autoimmune Hemolytic Anemia, Hematology/Oncology Clinics of North America, Volume 36, Issue 2, 2022, Pages 353-363, ISSN 0889-8588, ISBN 9780323987035, <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.12.003>.
6. 6- Bruno Fattizzo, Wilma Barcellini, New Therapies for the Treatment of Warm Autoimmune Hemolytic Anemia, Transfusion Medicine Reviews, Volume 36, Issue 4, 2022, Pages 175-180, ISSN 0887-7963, <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2022.08.001>.
7. 2022, Pages 175-180, ISSN 0887-7963, <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2022.08.001>.
8. Berentsen S, Fattizzo B, Barcellini W. The choice of new treatments in autoimmune hemolytic anemia: how to pick from the basket? Front Immunol. 2023 Apr 24;14:1180509. doi: 10.3389/fimmu.2023.1180509. PMID: 37168855; PMCID: PMC10165002.
9. Caleb J. Scheckel, Ronald S. Go, Autoimmune Hemolytic Anemia: Diagnosis and Differential Diagnosis, Hematology/Oncology Clinics of North America, Volume 36, Issue 2, 2022, Pages 315-324, ISSN 0889-8588, ISBN 9780323987035, <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.12.001>.
10. N°359. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas -Anemia Hemolítica Autoimune. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/recomendacao/relatorio_pcdt_anemia_hemolitica_autoimune_356.pdf>. Acesso em: 8 abr. 2023.
11. UpToDate. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/warm-autoimmune-hemolytic-anemia-aiha-in-adults?search=anemia%20hemolytic%20autoimmune&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1>. Acesso em: 24 jan. 2024.

13. HISTÓRICO DE REVISÃO

VERSÃO	DATA	DESCRIÇÃO

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.GEP-CHUFC.003	
Título do Documento	PROTOCOLO CLÍNICO SOBRE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE NO ADULTO: PROPEDÊUTICA DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA	Emissão: 05/12/2024	Próxima revisão: 05/12/2026
		Versão: 1	

ELABORAÇÃO	
Matheus de Lima Garcia Suzanna Araújo Tavares Barbosa Ítalo Gustavo Lima Monteiro	
VALIDAÇÃO	
Raquel Cavalcante Mota Unidade de Gestão da Qualidade	Conforme Processo SEI nº 23533.038502/2024-76, assinado eletronicamente.
APROVAÇÃO	
Renan Magalhaes Montenegro Junior Gerente de Ensino e Pesquisa	Conforme Processo SEI nº 23533.038502/2024-76 , assinado eletronicamente.

Permitida a reprodução parcial ou total, desde que indicada a fonte e sem fins lucrativos. 2024, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Todos os direitos reservados www.ebserh.gov.br

