

Brasília, DF | Outubro de 2024

Relatório de Recomendação

PROTOCOLOS & DIRETRIZES

nº 941

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Anemia Hemolítica Autoimune



2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Grupo Elaborador

Bárbara Corrêa Krug – NATS Nuclimed/HCPA – RS

Beatriz Antunes de Mattos - NATS Nuclimed/HCPA – RS

Candice Beatriz Treter Gonçalves - NATS Nuclimed/HCPA – RS

Dalila Fernandes Gomes – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Paulo Dornelles Picon - NATS Nuclimed/HCPA – RS

Thais Piazza de Melo – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Marta da Cunha Lobo Souto Maior- Coordenadora Geral CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Marta da Cunha Lobo Souto Maior- CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As Diretrizes Clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da

deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS, Conselho Federal de Medicina - CFM, Associação Médica Brasileira - AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde - NATS, pertencente à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

Apresentação

A proposta de atualização do PCDT de Anemia Hemolítica Autoimune (AHL) é uma demanda que cumpre o Decreto nº 7.508 de 28 de junho de 2011 e as orientações previstas no artigo 26, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Esta versão do PCDT apresenta recomendações a respeito do diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com AHL a partir das melhores evidências científicas, tanto na Atenção Primária quanto na Atenção Especializada à Saúde.

Assim, a proposta de atualização do PCDT (com a revisão do conteúdo) foi apresentada aos membros do Comitê de PCDT da Conitec em sua 19ª Reunião Extraordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

Deliberação inicial

Os membros do Comitê de PCDT presentes na 19ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada em 13/08/2024, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

Consulta Pública

A Consulta Pública nº 51/2024, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Anemia Hemolítica Autoimune, foi conduzida entre os dias 26 de agosto de 2024 e 16 de setembro de 2024. Vinte e duas contribuições foram recebidas, sendo 10 delas (45.45%) de profissionais de saúde, 10 (45.45%) de interessados no tema, 1 (4.54%) de empresa e 1 (4.54%) de organização da sociedade civil.

Das 22 contribuições recebidas, 14 participantes (64%) consideraram a proposta do PCDT muito boa, 5 participantes (23%) como boa e 3 participantes (14%) como regular, nenhuma deles considerou o PCDT ruim ou muito ruim.

Os seis anexos recebidos foram:

- Parecer Técnico sobre a consulta pública da SES - Ceará;
- Parecer Técnico da Coordenação de Farmácia e Terapêutica da SES - MG;
- Documento com contribuição da Universidade Federal de Jataí/GO;
- Carta de Especialista;
- Documento da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH);
- Documento da Bio-Manguinhos – Fiocruz.

As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: i) leitura de todas as contribuições, ii) identificação

e categorização das ideias centrais, iii)) discussão acerca das contribuições. Ainda, os anexos foram enviados e analisados.

O Quadro I apresenta um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC em:
<https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/consultas/contribuições/2024/contribuição-da-cp-51-de-2024-pcdt-anemia-hemolítica>.

Quadro I. Contribuições da Consulta Pública nº 51/2024 e respectivas respostas.

Contribuição	Resposta
É importante que o protocolo ofereça diagnósticos precisos e tratamentos atualizados, para que os pacientes recebam o cuidado adequado e possam evitar complicações graves. Também sendo essencial garantir que todos, independentemente de onde moram ou de sua situação financeira, tenham acesso ao tratamento de forma justa, já no aspecto social, se deve ajudar a melhorar a vida dos pacientes, reduzindo internações frequentes e oferecendo apoio emocional.	Agradecemos a contribuição.
Análise crítica da proposta de atualização do PCDT: a favor da atualização do PCDT com a não incorporação das tecnologias na terapia medicamentosa: Rituximabe (para o tratamento de 2ª linha para anemia a quente e 1ª linha para anemia a frio), Danazol (para o tratamento da Síndrome de Evans) e Azatioprina, considerando-se as melhores evidências científicas possíveis e melhoria contínua da qualidade de vida dos pacientes acometidos.	Agradecemos a contribuição.
Inclusão do Micofenolato de mofetila: mais uma opção de imunossupressor, largamente utilizado no Reino Unido, que se destaca pela baixa toxicidade e eficácia.	Sugestão não acatada. O uso de micofenolato de mofetila baseia-se primordialmente na opinião de especialistas e séries de casos. Não há estudos comparativos diretos entre os imunossupressores para a AHAI.
Inclusão da Eritropoetina: eficácia em aumentar o nível de hemoglobina com o uso da eritropoetina em dose de 20.000 a 40.000 semanal foi demonstrado em um estudo multicêntrico Europeu.	Sugestão não acatada. As evidências são muito escassas sobre o uso do medicamento na AHAI.

Inclusão da Azatioprina: mais barata e mais fácil controle que a ciclofosfamida.	Sugestão não acatada. Medicamento considerado no escopo da revisão para pacientes intolerantes a ciclosporina, com perda de função renal, hipertensão. Evidências escassas – assim como para todos demais os imunossupressores.
Inclusão do Rituximabe: consensos e diretrizes internacionais indicam Rituximabe em casos refratários da AHA1, como segunda linha.	Sugestão não acatada. Conforme síntese de evidências realizada durante a atualização do PCDT, as evidências são escassas e não há autorização do uso pretendido em um dos países cuja autoridade regulatória seja membro do ICH, não sendo possível avaliar os medicamentos nos termos do Decreto nº 11.161/2022, que condiciona a avaliação dos medicamentos e produtos com indicação distinta da aprovada pela ANVISA.

Deliberação Final

Os membros da Conitec, presentes na 134ª Reunião do Comitê de PCDT, realizada no dia 04 de outubro de 2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia Hemolítica Autoimune. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 938/2024. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SECTICS/MS nos termos do Decreto nº 7.646/2011.

Decisão



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO
INDUSTRIAL DA SAÚDE

PORTRARIA CONJUNTA SAES/SECTICS Nº 7, DE 1º DE JULHO DE 2025

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
da Anemia Hemolítica Autoimune.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE E A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhes conferem o Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, alterado pelo Decreto nº 12.489, de 4 de junho de 2025, Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre a Anemia Hemolítica Autoimune no Brasil e as diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação no 938/2024 e o Relatório de Recomendação no 941/2024 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e a avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SECTICS/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Anemia Hemolítica Autoimune.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da Anemia Hemolítica Autoimune, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticaspcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e resarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a científicação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (efeitos ou eventos adversos) relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da Anemia Hemolítica Autoimune.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme suas competências e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 27, de 26 de novembro de 2018, publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 236, de 10 de dezembro de 2018, seção 1, página 112.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MOZART JULIO TABOSA SALES
Secretário de Atenção Especializada à Saúde

FERNANDA DE NEGRI
Secretária de Ciência, Tecnologia e Inovação e do
Complexo Econômico-Industrial da Saúde

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÉUTICAS ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE

1. INTRODUÇÃO

A anemia hemolítica autoimune (AHL) 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 incidência global descrita da AHL é de aproximadamente 1 a 3 casos/100.000 habitantes por ano, com aproximadamente 0,2 casos/1.000.000 indivíduos com menos de 20 anos de idade¹⁻⁵.

A hemólise desencadeada pela ligação dos autoanticorpos às hemácias pode ocorrer no meio intra ou extravascular. A AHL pode ser classificada em **quente** ou **fria**, de acordo com a temperatura de maior reatividade dos autoanticorpos circulantes. De maneira geral, anticorpos da classe IgG reagem com maior afinidade a 37°C e são os responsáveis pela AHL quente. Os anticorpos quentes são responsáveis por cerca de 70% a 80% de todos os casos de AHL, podendo ocorrer em pessoas de qualquer idade. Estes anticorpos são identificados por meio do teste de Coombs positivo para IgG ou C3d e, mais raramente, de IgA, na ausência de sintomas associados ao frio. Já os anticorpos da classe IgM reagem em temperaturas mais baixas e costumam desencadear a AHL fria. Na forma mista, os dois tipos de autoanticorpos mais frequentes, IgG e IgM, podem coexistir¹⁻⁸.

A AHL 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 (leucemia linfocítica crônica, linfoma não Hodgkin), doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico), infecções virais (vírus da Imunodeficiência adquirida - HIV/Vírus Epstein-Barr - EBV/vírus da Hepatite C - HCV/vírus SARS-CoV-2), neoplasias ou uso de medicamentos, onde cefalosporinas de segunda e terceira geração, diclofenaco, rifampicina, fludarabina e oxaliplatina são os casos mais relatados.. As doenças linfoproliferativas são responsáveis por mais da metade dos casos de AHL secundária e os quadros de AHL induzida por medicamentos são 10% dos casos⁹⁻¹⁴.

A imunossupressão é a principal alternativa terapêutica para a AHL e tem por objetivo diminuir os títulos de autoanticorpos circulantes, reduzindo o grau de hemólise, com consequente elevação dos níveis de hemoglobina (Hb) e melhora dos sintomas de anemia. Nos casos de AHL secundária, é essencial tratar a doença de base, seja pela suspensão de uso de medicamentos que possam desencadear o processo, seja pelo tratamento de doenças linfoproliferativas ou autoimunes associadas. A correta identificação do tipo de AHL é fundamental, uma vez que o

curso da doença e o tratamento são distintos para quadros causados por anticorpos quentes e frios^{14,6,15}.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da AHAI. A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária à Saúde um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e melhor prognóstico dos casos.

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde¹⁶. Uma descrição mais detalhada da metodologia de revisão do PCDT está disponível no Apêndice 1 e 2. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no Apêndice 3.

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 quente são bastante variáveis, pois dependem da titulação e efetividade dos autoanticorpos causadores da hemólise. Nas formas mais brandas, a única manifestação da anemia hemolítica pode ser exclusivamente laboratorial, com o teste de Coombs direto positivo, porém sem hemólise significativa ou sintomas anêmicos associados. Nesses casos, os baixos títulos de anticorpos presentes não são suficientes para uma manifestação mais grave da doença^{17,18}. Entretanto, a maioria dos pacientes apresenta anemia que tende a ser moderada a grave, com níveis de hemoglobina variando entre 6 e 10 g/dL¹⁹. O surgimento de sintomas nesses casos está relacionado diretamente à velocidade de queda da hemoglobina e à capacidade funcional e adaptativa de cada indivíduo. Os sintomas mais comumente observados são aqueles da síndrome anêmica, como dispneia, fadiga, baixa

tolerância ao exercício, palpitações ou cefaleia. Ao exame físico, encontram-se variados graus de palidez e icterícia e a esplenomegalia é frequentemente observada^{1,20}. O curso da doença é variável, tendo relação também com a faixa etária dos pacientes. Em crianças, a doença tende a ser autolimitada; porém em adultos, é usualmente crônica, podendo apresentar exacerbações e remissões ao longo do tempo^{1,18,21}.

Na AHAI fria, aproximadamente 15% dos casos de AHAI, o quadro clínico está relacionado à aglutinação das hemácias quando há exposição ao frio, com consequente hemólise e anemia. A maioria dos pacientes apresenta anemia leve representada clinicamente por palidez e fadiga. Nos meses de inverno, no entanto, pode haver piora do quadro e hemólise aguda mais evidente, ocasionando hemoglobinemia, hemoglobinúria e icterícia. Acrocianose e fenômeno de Raynaud podem ocorrer, pois o sangue nas extremidades é mais suscetível às temperaturas externas mais baixas. Raramente estes episódios são acompanhados de oclusões vasculares seguidas de necrose^{1,8}.

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 mortalidade²².

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 tarde¹⁴.

A infecção por SARS-CoV-2 e a vacinação para COVID-19 parecem estar associadas a diferentes alterações hematológicas autoimunes e a múltiplos subtipos de AHAI, começando, em média, 7 dias após a infecção sintomática e 5 dias após a vacinação. Os relatos dessa associação com AHAI ainda são escassos na literatura. Uma relação causal definitiva ainda não pode ser formalmente estabelecida, assim como o mecanismo fisiopatogênico associado. Esses achados servem para ilustrar o risco potencial dessa complicação, aumentar a vigilância pós infecção e pós vacinação e mitigar a morbimortalidade. As vantagens da imunização parecem, ainda assim, exceder esses riscos¹¹⁻¹³.

Em uma revisão sistemática de 33 casos, foi identificado que pacientes com diagnóstico confirmado de Covid-19 desenvolveram doença autoimune após o início dos sintomas. Seis doenças autoimunes foram relatadas, incluindo a AHAI. Estes achados podem ajudar a esclarecer a associação entre doenças autoimunes e infecções. A AHAI foi responsável por 24,2% dessas respostas autoimunes, que ocorreram entre 2 e 33 dias após a infecção²³.

Os pacientes com AHAI estão mais propensos a apresentar tromboses, além de distúrbios autoimunes. Estudos descrevem que 11 a 20% dos pacientes com AHAI podem apresentar eventos tromboembólicos concomitantes ao quadro anêmico.²⁴ Estudo publicado em 2024 avaliou o risco de acidente vascular isquêmico em duas coortes nacionais, em franceses e dinamarqueses, portadores de AHAI primária. O risco foi maior nesses pacientes, principalmente no primeiro ano após o diagnóstico (HR 2,29 [IC95% -1,77-2,97], p < 10⁻⁹) quando comparados com a população geral, mas ainda sem justificativa determinada²⁵.

4.2. Diagnóstico laboratorial

Pacientes com sintomas suspeitos de AHAI devem confirmar o diagnóstico através dos seguintes exames laboratoriais^{18,26}:

- 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 concomitante (contagem total de plaquetas abaixo de 150.000/mm³) associa-se à Síndrome de Evans;
- Contagem de reticulócitos: characteristicamente elevada (maior que 100.000 reticulócitos) na ausência de sangramento ativo, de correção recente de deficiências nutricionais ou do uso de alfapoetina²⁷;
- 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.

Alguns autores propõem que quadros clínicos mais graves estão associados aos seguintes achados laboratoriais: hemoglobina menor que 9 g/dL, bilirrubina indireta maior que 2 mg/dl, contagem de reticulócitos maior que 2% e lactato desidrogenase maior que 500 UI/L²². No entanto, de forma a contemplar também critérios clínicos, o Consenso Internacional em AHAI propôs como critérios de gravidade a hemoglobina inferior 8 g/dL e necessidade de suporte transfusional com concentrado de hemácias em intervalos inferiores a 7 dias. O tratamento dos casos graves inclui tratamento de suporte, semelhante aos quadros não graves^{22,28}.

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^{5,18}:

- O 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 quente²⁹;
- 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.

4.3. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial a ser realizado compreende a AHAI e 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 hereditária¹⁸.

É necessário excluir outras causas conhecidas de hemólise, como reação transfusional, hemólise aloimune após transplante de órgão sólido ou de medula, hemólise induzida por medicamentos (com mecanismos fisiopatológicos diversos) ou doença hemolítica do recém-nascido, facilmente identificadas pela avaliação clínica. Além disso, é importante tratar comorbidades associadas, que podem cursar com algum grau de hemólise³⁰.

5. CASOS ESPECIAIS

Hemoglobinúria Paroxística a Frio

A Hemoglobinúria Paroxística a Frio (HPF) é o subtipo mais raro de AHAI, com uma incidência anual estimada em 0,04 casos/100.000 pessoas³. Historicamente, a HPF foi descrita como uma condição crônica em pacientes com sífilis terciária ou congênita que sofriam “paroxismos” de hemoglobinúria após exposição ao frio e reaquecimento posterior. Em virtude do significativo declínio da ocorrência de sífilis terciária, os raros casos relatados nos últimos anos estão mais frequentemente relacionados à hemólise intravascular e hemoglobinúria após infecções virais, especialmente em crianças. A patogênese resulta da formação do anticorpo bifásico 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 do quadro infeccioso e persistem por 1 a 3 meses. As crises são precipitadas quando há exposição ao frio e estão associadas a hemoglobinúria, calafrios, febre e dor abdominal e nos membros inferiores. A doença usualmente tem curso autolimitado^{3,31}.

Síndrome de Evans

A síndrome de Evans (SE) é uma doença incomum, com prevalência não bem definida, onde ocorre uma combinação de citopenias de causa autoimune, concomitantes ou consecutivas, mais frequentemente AHAI e púrpura trombocitopênica idiopática (PTI). A neutropenia é uma característica comum, presente em cerca de 55% dos pacientes na apresentação. A doença é geralmente crônica, podendo afetar adultos e crianças. A maioria dos casos é idiopática, mas

vários relatos descrevem associação com imunodeficiências, doenças do colágeno, neoplasias hematológicas, após transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) e infecções. Outra causa importante de SE é a síndrome linfoproliferativa autoimune (*Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome - ALPS*)^{1,28}.

A SE é caracterizada por períodos de remissão e exacerbação, com sintomas de letargia, icterícia, dispneia, petéquias, hematomas ou sangramento de mucosas. O exame físico pode revelar hepatoesplenomegalia e a realização de diagnóstico diferencial é essencial. Recomenda-se que os pacientes sejam avaliados para ALPS, por citometria de fluxo para avaliação das células T, sempre que disponível, e uma eventual avaliação da medula óssea pode ser necessária para excluir outras causas²⁸.

Gravidez e Lactação:

A AHAI é uma condição rara que pode causar complicações potencialmente graves em gestantes e recém-nascidos. As decisões médicas para essa população especial são baseadas em literatura com poucas evidências publicadas. Uma revisão com meta-análise publicada em 2021 avaliou as características clínicas e os desfechos maternos e neonatais em AHAI. Foi relatado que a AHAI é incomum em primigestas e ocorre com maior frequência em períodos posteriores da gestação. O aparecimento de sintomas no primeiro ou segundo trimestres e uma hemoglobina baixa estão associados a desfechos adversos, como parto prematuro e natimorto, em 33.3% dos casos. Com maior frequência se observa o teste de Coombs direto com resultado negativo, associado a menor duração da hemólise no pós-parto. A incidência de hemólise nos recém-nascidos de mães com AHAI na gravidez é alta e clinicamente significativa, sendo comum a recorrência em gestações subsequentes³².

6. 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 láctica 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.

7. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

8. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

8.1. Tratamento não medicamentoso

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 randomizados³³. A esplenectomia potencialmente reduz o sequestro de hemácias previamente sensibilizadas e a produção de anticorpos pelo baço.

Séries de casos de AHAI sugerem que 50% a 85% de taxa de resposta¹⁸. Entretanto, para avaliação de eficácia a longo prazo, não há evidências de boa qualidade disponíveis⁷. Recaídas podem ocorrer em cerca de um terço dos pacientes após a esplenectomia. Já os casos de AHAI secundária são menos responsivos à esplenectomia do que os casos idiopáticos e é fundamental tratar a doença de base associada. Embora muitos pacientes necessitem de corticoides após a realização da cirurgia, as doses são usualmente menores, com melhora clínica significativa^{4,28}.

A literatura em relação às crianças com AHAI que realizaram esplenectomia é mais escassa e a efetividade nesse subgrupo de pacientes não está claramente definida⁴.

O risco de infecções, particularmente no primeiro ano pós-cirurgia, pode ser minimizado com o uso de antibióticos profiláticos e vacinação, tanto para adultos como para crianças²⁸. A cirurgia deve ser evitada em crianças menores que 5 anos pelo risco aumentado de infecção potencialmente grave, não havendo consenso na preferência entre esplenectomia e o uso de ciclofosfamida, mesmo em crianças maiores de 5 anos^{4,28}. A esplenectomia não parece ser eficaz no tratamento da AHAI fria, já que a hemólise ocorre a nível intravascular e as hemácias sensibilizadas são majoritariamente removidas pelo fígado³⁴.

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. Estudos adicionais são necessários para que recomendações mais robustas possam ser realizadas. O efeito da plasmaferese tende a ser fugaz, pois o tempo médio necessário para a produção de novos anticorpos é de, aproximadamente, 3 a 5 dias, o que dificulta seu uso no tratamento crônico. Por isso, este tratamento parece ser benéfico para o controle a curto prazo da AHAI aguda grave. Além disso, este 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^{1,7,27}.

8.2. Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso tem por objetivo principal 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.

A correta identificação do tipo de AHAI é essencial no planejamento terapêutico, uma vez que o tratamento e o curso da doença são distintos.

AHAI quente

Na AHAI quente os glicocorticoides constituem a primeira linha de tratamento. Diversas séries de casos demonstraram que a maior parte dos pacientes apresentou melhora clínica na primeira semana de tratamento, sendo

que 80% a 90% responderam à terapia nas três primeiras semanas^{14,17,28,35,36}. Pacientes que não apresentaram resposta nesse período dificilmente obterão benefício com tempo maior de uso³⁵. O corticoide mais empregado no tratamento da AHAI é a prednisona. Entretanto, no tratamento de pacientes com anemia mais grave (hemoglobina abaixo de 7 g/dL), pode-se optar pela pulsoterapia com metilprednisolona²⁸.

Iniciar o tratamento com corticoides de uso parenteral em diferentes esquemas pode proporcionar uma resposta mais rápida, sugerindo que o tratamento parenteral seja usado como terapia de resgate em casos de emergência e em pacientes mais graves ou instáveis. Em caso de refratariedade ao tratamento ou recidiva frequente, com necessidade de uso continuado de corticoides, está indicada a implementação de terapia de segunda linha, com esplenectomia ou o uso de um agente imunossupressor^{6,20,37}.

Os imunossupressores reduzem a produção de anticorpos, com taxas de resposta que variam entre 40% a 60%. Estão indicados em casos de refratariedade aos corticoides ou à esplenectomia, o que fica caracterizado pela persistência de hemólise e hemoglobina abaixo de 10 g/dL, na vigência do tratamento¹⁰. O início do efeito ocorre usualmente entre um e quatro meses, podendo um medicamento ser substituído por outro na ausência de resposta³⁷.

Vários autores indicam suplementação concomitante com ácido fólico no curso da AHAI, uma vez que o consumo medular dessa vitamina aumenta em razão da maior eritropoiese secundária às crises hemolíticas. A deficiência de ácido fólico pode desencadear alterações megaloblásticas na produção de hemácias, impedindo respostas clínica e laboratorial adequadas. Poucos estudos clínicos controlados abordam essa peculiaridade no tratamento da doença, sendo a maior parte das evidências provenientes de série de casos^{9,10,38-41}.

O anticorpo monoclonal anti-CD20 rituximabe tem sido usado em monoterapia ou associado com glicocorticoides e imunossupressores no tratamento da AHAI refratária à corticoterapia^{34,42}. As evidências sugerem que a associação de rituximabe e glicocorticoide pode aumentar a taxa de resposta hematológica completa em comparação com os glicocorticoides em monoterapia^{43,44}. No entanto, esse medicamento não está aprovado pela ANVISA para esta indicação e não foi avaliado pela Conitec, motivo pelo qual não está recomendado neste Protocolo¹⁵.

A ciclofosfamida é o medicamento citotóxico mais comumente utilizado nos pacientes refratários a corticoides. Inexistem estudos clínicos randomizados avaliando seu uso em pacientes com AHAI, porém sua eficácia foi documentada em séries de casos^{38,45-47}.

Outro imunossupressor é a ciclosporina, no entanto, 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. Além disso, trata-se de um medicamento com resultados promissores no tratamento da síndrome de Evans^{39,40}.

A imunoglobulina humana é ocasionalmente efetiva para pacientes que não responderam ao tratamento ou para aqueles com anemia grave de rápida evolução e risco iminente de óbito. Não há estudos controlados sobre esse medicamento e, portanto, não há recomendação formal do seu uso como primeira linha de tratamento⁴⁸. Uma série de casos relatada por Flores⁴¹ demonstrou resposta em

somente um terço dos pacientes que usaram imunoglobulina, sendo o medicamento recomendado apenas para casos graves com níveis de hemoglobina muito baixos (hemoglobina abaixo de 7 g/dL). Seu uso está recomendado para pacientes idosos sem indicação de esplenectomia, os quais não respondem aos demais medicamentos; ou ainda, para pacientes com complicações clínicas associadas e anemia grave com risco de morte⁴⁹. Para os casos cuja resposta é transitória, podem ser necessários cursos de imunoglobulina a cada três semanas⁵⁰.

AHAI fria

Na AHAI fria o tratamento é feito basicamente com a proteção contra o frio. Na forma primária, as taxas de resposta ao tratamento são baixas, geralmente inferiores a 20%. A indicação de tratamento medicamentoso é baseada nos casos com maior prejuízo na qualidade de vida, geralmente com imunossupressores ou agentes citotóxicos. Outra modalidade terapêutica a ser considerada em alguns cenários é a plasmaférese. Corticoides e esplenectomia não são efetivos nesse subtipo de AHAI. Nas formas secundárias, o tratamento indicado é o da doença de base⁴².

Medicamentos citotóxicos como a ciclofosfamida e o clorambucil são úteis para a redução da produção de autoanticorpos, mas com papel restrito à forma primária da doença e nos casos de pacientes muito sintomáticos, nos quais a proteção ao frio não é eficaz. Ambos têm magnitude de efeito baixa. Os relatos de casos tratados com clorambucil evidenciaram uma utilização clínica prejudicada pela toxicidade associada, não sendo indicada neste Protocolo^{31,42,46}.

8.3. Medicamentos

- Ácido fólico: comprimidos de 5 mg e solução oral de 0,2 mg/mL.
- Ciclofosfamida: comprimidos de 50 mg; pó para solução injetável de 1.000 mg e 200 mg.
- Ciclosporina: cápsulas de 10 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg; solução oral de 100 mg/mL.
- Imunoglobulina humana: pó para solução injetável ou solução injetável de 0,5 g, 1,0 g 2,5 g e 5,0 g.
- Metilprednisolona: pó para solução injetável 500 mg.
- Prednisona: comprimidos de 5 mg e 20 mg.

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 Farmacêutica.

8.4. Esquemas de administração

- Ácido Fólico: 5 a 10 mg/dia, por via oral, 1 vez ao dia.
- Ciclofosfamida: 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.
- Ciclosporina: 5 a 10 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 2 doses diárias.
- 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.
- Metilprednisolona: 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/mm³, realizando posteriormente redução lenta da dose.
- Prednisona: 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 meses³⁷.

8.5 Tempo de tratamento e critérios de interrupção

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^{1,37}.

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 imunossupressores por longo tempo e a sua interrupção pode ser tentada após o alcance de resposta sustentada por, pelo menos, 6 meses.

8.6. Tratamento de populações específicas

Hemoglobinúria Paroxística a Frio

O tratamento é geralmente de suporte, uma vez que a doença, na maioria das vezes, tem comportamento transitório e autolimitado. Nos últimos 20 anos, 88% dos pacientes relatados com HPF tiveram sua doença resolvida em uma média de 14 dias, sem intervenção específica. Entretanto, em alguns casos, geralmente os mais graves, o tratamento pode se mostrar benéfico. Considerando que o mecanismo autoimune básico é dependente da produção de IgG, a prednisona é a primeira linha de tratamento. A proteção contra o frio também está recomendada neste subtipo de AHAI. Caso não haja remissão com o uso de prednisona em doses de 1 mg/kg/dia, uma alternativa terapêutica para pacientes com hemólise

persistente e hemoglobina abaixo de 10 g/dL é a ciclofosfamida. Embora o tratamento mais eficaz para HPF esteja em investigação, propõem-se o uso de inibidores do complemento para pacientes com doença grave e refratária. A esplenectomia não está indicada nesta situação, uma vez que a hemólise é primordialmente intravascular^{2,3}.

Síndrome de Evans

O melhor tratamento para SE não está estabelecido, uma vez que essa é uma condição rara e a literatura está limitada a relatos de casos e estudos retrospectivos, com número pequeno de pacientes⁵¹⁻⁵³. De maneira geral, são preconizados os mesmos medicamentos utilizados para o tratamento de AHAI ou PTI, como corticoterapia ou imunoglobulina humana intravenosa como primeira linha de tratamento e rituximabe, ciclosporina e danazol como segunda ou terceira linhas^{51,54-56}. Contudo, considerando as esparsas evidências encontradas, que não existe essa indicação em bula e que os medicamentos não foram avaliados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), os medicamentos danazol e rituximabe não estão preconizados neste Protocolo.

A revisão das evidências do medicamento danazol para SE está descrita no Apêndice 1.

Gravidez e Lactação:

O uso de corticoides e as transfusões de concentrado de hemácias são necessários na maioria dos casos, com hemólise persistente por até 6 semanas após o parto.

8.7. 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);
- Melhora dos sintomas hemorrágicos (nos casos de Síndrome de Evans).

9. MONITORAMENTO

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 apresentados⁵⁷.

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 avaliados quanto à glicemia de jejum, potássio, colesterol total, triglicerídeos e pressão arterial. Durante o uso de corticoides, os pacientes devem ser monitorizados clínica e laboratorialmente a cada 3 meses, conforme critério médico ou sempre que houver alguma alteração dos parâmetros monitorados. 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).

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 do medicamento. Também deve ser realizado controle de provas hepáticas (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 células/mm³), a dose do medicamento deve ser reduzida em 50%.

Caso o paciente apresente elevação das enzimas hepáticas (qualquer valor acima do limite superior da normalidade) 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

Os níveis séricos do medicamento devem ser monitorizados regularmente, mantendo o nadir entre 100 e 200 mg/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. 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.

Imunoglobulina humana

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, diabete 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.

10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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.

Em 2014, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e aprovou as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) por meio da Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014 (consolidada no Anexo XXXVIII da Portaria de Consolidação GM/MS nº 2/2017 e na Seção XIV do Capítulo II do Título III da Portaria de Consolidação GM/MS nº 6/2017), relativas à Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. (Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação GM/MS nº 2, de 28 de setembro de 2017, e Portaria de Consolidação GM/MS nº 6, de 28 de setembro de 2017).

A política tem abrangência transversal na Rede de Atenção à Saúde (RAS) e como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno, redução de incapacidade e cuidados paliativos. A linha de cuidado da atenção aos usuários com demanda para a realização das ações na Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Básica e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde (RAS) e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS. A Atenção Básica é responsável pela coordenação do cuidado e por realizar a atenção contínua da população que está sob sua responsabilidade adstrita, além de ser a porta de entrada prioritária do usuário na RAS. Já a Atenção Especializada é responsável pelo conjunto de pontos de atenção com diferentes densidades tecnológicas para a realização de ações e serviços de urgência, ambulatorial especializado e hospitalar, apoiando e complementando os serviços da atenção básica.

Os hospitais universitários, federais e estaduais, em torno de 50 em todo o Brasil, e as associações benéficas e voluntárias são o locus da atenção à saúde dos pacientes com doenças raras

Porém, para reforçar o atendimento clínico e laboratorial, o Ministério da Saúde incentiva a criação de serviços da Atenção Especializada, assim classificados:

Serviço de atenção especializada em doenças raras: presta serviço de saúde para uma ou mais doenças raras; e

Serviço de referência em doenças raras: presta serviço de saúde para pacientes com doenças raras pertencentes a, no mínimo, dois eixos assistenciais (doenças raras de origem genética e de origem não genética).

No que diz respeito ao financiamento desses serviços, para além do resarcimento pelos diversos atendimentos diagnósticos e terapêuticos clínicos e cirúrgicos e a assistência farmacêutica, o Ministério da Saúde instituiu incentivo financeiro de custeio mensal para os serviços de atenção especializada em doenças raras.

Assim, o atendimento de pacientes com doenças raras é feito prioritariamente na Atenção Primária, principal porta de entrada para o SUS, e se houver necessidade o paciente será encaminhado para atendimento especializado em unidade de média ou alta complexidade, e a linha de cuidados de pacientes com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Básica e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde.

Cabe destacar que, sempre que possível, o atendimento da pessoa com AHAI deve ocorrer por equipe multiprofissional, possibilitando o desenvolvimento de Projeto Terapêutico Singular (PTS) e a adoção de terapias de apoio conforme sua necessidade funcional e as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS).

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

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação dos medicamentos e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde, via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

11. FLUXO DE DIAGNÓSTICO

A **Figura 1** a seguir apresenta o fluxograma para investigação diagnóstica da AHAI.

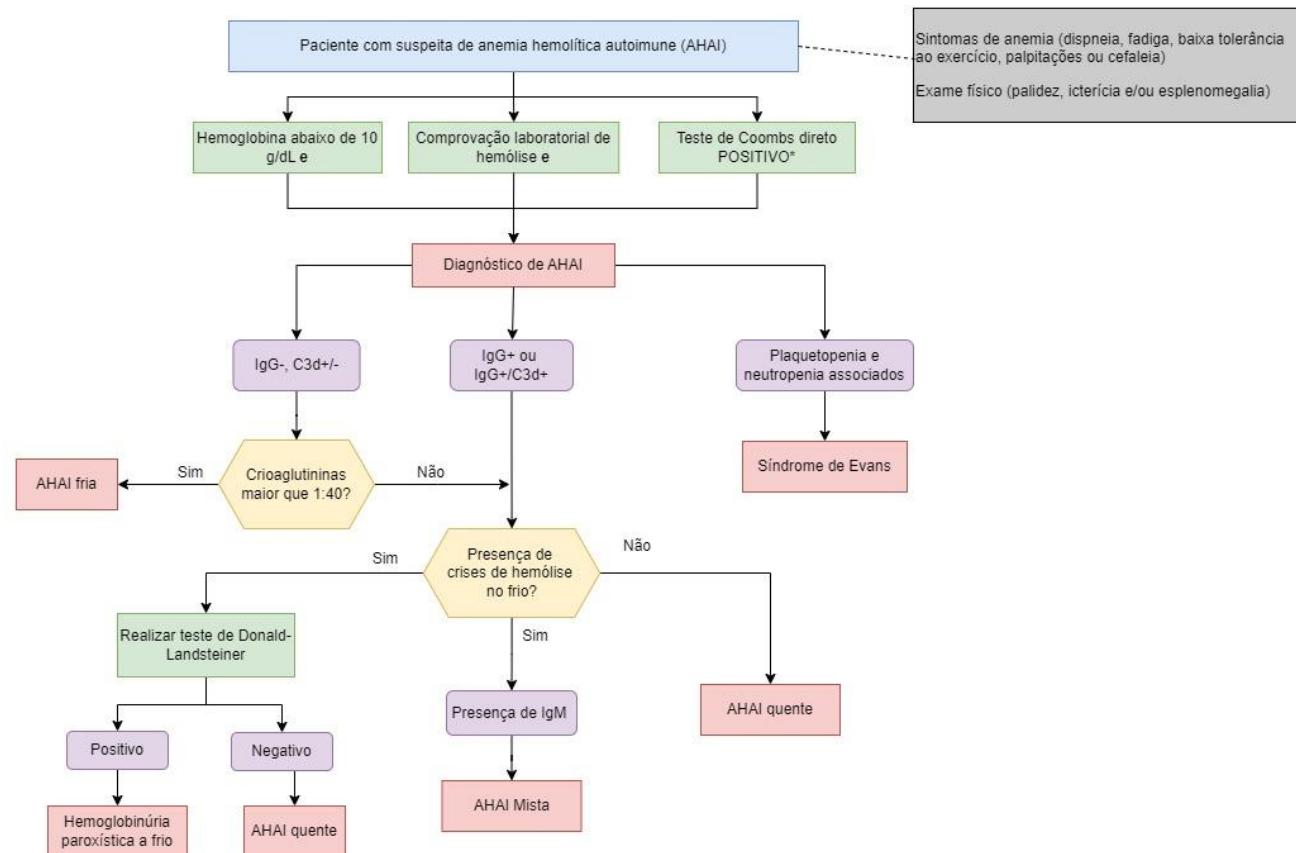


Figura 1. Fluxograma de diagnóstico da AHAI.

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).

12. 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).

13. REFERÊNCIAS

1. Engelfriet CP, Overbeeke MA, von dem Borne AE. Autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol.* 1992 Jan;29(1):3–12.
2. Gertz MA. Management of cold haemolytic syndrome. *Br J Haematol.* 2007 Aug;138(4):422–9.
3. Jacobs JW, Villalba CAF, Booth GS, Woo JS, Stephens LD, Adkins BD. Clinical and epidemiological features of paroxysmal cold hemoglobinuria: a systematic review. *Blood Adv.* 2023 Jun 13;7(11):2520–7.
4. Ladogana S, Maruzzi M, Samperi P, Condorelli A, Casale M, Giordano P, et al. Second-line therapy in paediatric warm autoimmune haemolytic anaemia. Guidelines from the Associazione Italiana Onco-Ematologia Pediatrica (AIEOP). Vol. 16, *Blood Transfusion.* Edizioni SIMTI; 2018. p. 352–8.
5. Ladogana S, Maruzzi M, Samperi P, Perrotta S, Del Vecchio GC, Notarangelo LD, et al. Diagnosis & management of newly diagnosed childhood autoimmune haemolytic anaemia. Recommendations from the red cell study group of the paediatric haemato-oncology Italian association. *Blood Transfusion.* 2017 May 1;15(3):259–67.
6. Abdallah GEM, Abbas WA, Elbeih EAS, Abdelmenam E, Mohammed Saleh MF. Systemic corticosteroids in the treatment of warm autoimmune hemolytic anemia: A clinical setting perspective. *Blood Cells Mol Dis.* 2021 Dec 1;92.
7. Deng J, Zhou F, Wong CY, Huang E, Zheng E. Efficacy of therapeutic plasma exchange for treatment of autoimmune hemolytic anemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Apher.* 2020 Aug;35(4):294–306.
8. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Randen U, Tvedt THA, Fattizzo B, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood.* 2020 Jul 23;136(4):480–8.
9. Berentsen S, Beiske K, Tjønnfjord GE. Primary chronic cold agglutinin disease: An update on pathogenesis, clinical features and therapy. Vol. 12, *Hematology.* 2007. p. 361–70.

10. Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies: new and traditional approaches to treatment. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2008 Oct;6(10):739–41.
11. Jafarzadeh A, Jafarzadeh S, Pardeshenas M, Nemati M, Mortazavi SMJ. Development and exacerbation of autoimmune hemolytic anemia following COVID-19 vaccination: A systematic review. Vol. 45, *International Journal of Laboratory Hematology*. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 145–55.
12. Jacobs JW, Booth GS. COVID-19 and Immune-Mediated RBC Destruction. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2022;157(6):844–51. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2018847621&from=export>
13. Taherifard E, Taherifard E, Movahed H, Mousavi MR. Hematologic autoimmune disorders in the course of COVID-19: a systematic review of reported cases. *Hematology (United Kingdom)* [Internet]. 2021;26(1):225–39. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2010524761&from=export>
14. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. Vol. 177, *British Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 208–20.
15. Liu AP yin, Cheuk DKL. Disease-modifying treatments for primary autoimmune haemolytic anaemia. Vol. 2021, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2021.
16. MINISTÉRIO DA SAÚDE DIRETRIZES METODOLÓGICAS ELABORAÇÃO DE DIRETRIZES CLÍNICAS [Internet]. Available from: www.gov.br/conitec/pt-br/
17. Pirofsky B. Immune haemolytic disease: the autoimmune haemolytic anaemias. *Clin Haematol.* 1975 Feb;4(1):167–80.
18. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. Vol. 176, *British Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 395–411.
19. Hill QA, Hill A, Berentsen S. Defining autoimmune hemolytic anemia: A systematic review of the terminology used for diagnosis and treatment. Vol. 3, *Blood Advances*. American Society of Hematology; 2019. p. 1897–906.
20. Petz LD. Autoimmune hemolytic anemia. *Hum Pathol.* 1983 Mar;14(3):251–5.
21. Gibson J. Autoimmune hemolytic anemia: current concepts. *Aust N Z J Med.* 1988 Jun;18(4):625–37.
22. Mulder FVM, Evers D, de Haas M, Cruijsen MJ, Bernelot Moens SJ, Barcellini W, et al. Severe autoimmune hemolytic anemia; epidemiology, clinical management, outcomes and knowledge gaps. *Front Immunol* [Internet]. 2023;14. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2025847825&from=export>

23. Saad MA, Alfishawy M, Nassar M, Mohamed M, Esene IN, Elbendary A. Covid-19 and autoimmune diseases: A systematic review of reported cases. *Curr Rheumatol Rev* [Internet]. 2021;17(2):193–204. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007385691&from=export>
24. Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune Hemolytic Anemias. Longo DL, editor. New England Journal of Medicine [Internet]. 2021 Oct 7;385(15):1407–19. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2033982>
25. Hansen DL, Maquet J, Lafaurie M, Möller S, Berentsen S, Frederiksen H, et al. Primary autoimmune haemolytic anaemia is associated with increased risk of ischaemic stroke: A binational cohort study from Denmark and France. *Br J Haematol.* 2024 Mar;204(3):1072–81.
26. Michel M. Autoimmune and Intravascular Hemolytic Anemias. In: Goldman LMM, editor. Goldman-Cecil Medicine, Twenty Seventh Edition. 27th ed. Copyright © 2024 by Elsevier Inc. All rights reserved.; 2024. p. 1086–92.
27. Brugnara C, Brodsky R. Warm autoimmune hemolytic anemia (AIHA) in adults. UpToDate®. 2024.
28. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. Vol. 41, Blood Reviews. Churchill Livingstone; 2020.
29. Pirofsky B, Bardana EJ. Autoimmune hemolytic anemia. II. Therapeutic aspects. *Ser Haematol.* 1974;7(3):376–85.
30. Hill A, Hill QA. | HEMOLYTIC ANEMIA: A CORNUCOPIA OF CAUSES | [Internet]. Available from: <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2018/1/382/1253494/hemo1853.pdf>
31. Rosse WF, Adams JP. The variability of hemolysis in the cold agglutinin syndrome. *Blood.* 1980 Sep;56(3):409–16.
32. Murakhovskaya I, Anampa J, Nguyen H, Sadler V, Billett HH. Pregnancy-associated autoimmune hemolytic anemia: Meta-analysis of clinical characteristics, maternal and neonatal outcomes. *Blood* [Internet]. 2021;138(SUPPL 1):1959. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L637602036&from=export>
33. Crowther M, Chan YLT, 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 Oct 13;118(15):4036–40.
34. Crowther M, Chan YLT, 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 Oct 13;118(15):4036–40.
35. Pirofsky B. Clinical aspects of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol.* 1976 Oct;13(4):251–65.

36. Zupańska B, Lawkowicz W, Górska B, Kozłowska J, Ochocka M, Rokicka-Milewska R, et al. Autoimmune haemolytic anaemia in children. *Br J Haematol.* 1976 Nov;34(3):511–20.
37. Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev.* 2008 Jan;22(1):17–31.
38. 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 Feb;78(2):87–8.
39. Emilia G, Messora C, Longo G, Bertesi M. Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol.* 1996 May;93(2):341–4.
40. Dündar S, Ozdemir O, Ozcebe O. Cyclosporin in steroid-resistant auto-immune haemolytic anaemia. *Acta Haematol.* 1991;86(4):200–2.
41. 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 Dec;44(4):237–42.
42. Berentsen S, Tjønnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Rev.* 2012 May;26(3):107–15.
43. Chao SH, Chang YL, Yen JC, Liao HT, Wu TH, Yu CL, et al. Efficacy and safety of rituximab in autoimmune and microangiopathic hemolytic anemia: A systematic review and meta-analysis. *Exp Hematol Oncol [Internet].* 2020;9(1). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L631485405&from=export>
44. Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, Hamidou M, Ebbo M, Le Guenno G, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). *Am J Hematol [Internet].* 2017;92(1):23–7. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L613594282&from=export>
45. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol.* 2002 Apr;69(4):258–71.
46. Moyo VM, Smith D, Brodsky I, Crilley P, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 2002 Jul 15;100(2):704–6.
47. Panceri R, Fraschini 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.
48. 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.

49. Majer R V, Hyde RD. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune haemolytic anaemia. *Clin Lab Haematol.* 1988;10(4):391–5.
50. Salama A, Mahn I, Neuzner J, Graubner M, Mueller-Eckhardt C. IgG therapy in autoimmune haemolytic anaemia of warm type. *Blut.* 1984 Jun;48(6):391–2.
51. Jaime-Pérez JC, Guerra-Leal LN, López-Razo ON, Méndez-Ramírez N, Gómez-Almaguer D. Experience with Evans syndrome in an academic referral center. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2015;37(4):230–5.
52. Fattizzo B, Michel M, Giannotta JA, Hansen DL, Arguello M, Sutto E, et al. Evans syndrome in adults: an observational multicenter study. *Blood Adv.* 2021 Dec 28;5(24):5468–78.
53. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood.* 2009 Oct 8;114(15):3167–72.
54. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood.* 2009 Oct 8;114(15):3167–72.
55. Chemlal K, Wyplosz B, Grange MJ, Lassoued K, Clauvel JP. Salvage therapy and long-term remission with danazol and cyclosporine in refractory Evan's syndrome. *Am J Hematol.* 1999 Nov;62(3):200.
56. Letchumanan P, Thumboo J. Danazol in the treatment of systemic lupus erythematosus: a qualitative systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2011 Feb;40(4):298–306.
57. Zupańska B, Sylwestrowicz T, Pawelski S. The results of prolonged treatment of autoimmune haemolytic anaemia. *Haematologia (Budap).* 1981 Dec;14(4):425–33.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

ÁCIDO FÓLICO, CICLOFOSFAMIDA, CICLOSPORINA, IMUNOGLOBULINA HUMANA, METILPREDNISOLONA E PREDNISONA

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

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

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

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

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais eventos adversos e riscos:

- Ciclosporina e imunoglobulina: medicamento classificado na gestação como fator de risco C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos, portanto, caso engravidar, devo avisar imediatamente o médico);
- Prednisona: medicamento classificado na gestação como fator de risco B (estudos em animais não mostraram anormalidades, embora estudos em mulheres não tenham sido feitos; o medicamento deve ser prescrito com cautela);
- Ciclofosfamida: medicamentos classificados na gestação como fator de risco X (seu uso é contraindicado para gestantes ou para mulheres planejando engravidar);
- Eventos 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;
- Eventos 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 triglicerídeos, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náusea, 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;

- Eventos 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);
- Eventos adversos da prednisona: alterações nos ossos e músculos: fraqueza, perda de massa muscular, osteoporose, além de ruptura do tendão, lesões de ossos longos e vértebras; alterações hidroelectrolíticas: inchaço, aumento da pressão arterial; alterações no estômago e intestino: sangramento; alterações na pele: demora em cicatrizar machucados, suor em excesso, petéquias e equimoses, urticária e até dermatite alérgica; alterações no sistema nervoso: convulsões, tontura; dor de cabeça; alterações nas glândulas: irregularidades menstruais, manifestação de diabetes mellitus; alterações nos olhos: catarata, aumento da pressão dentro dos olhos; alterações psiquiátricas: alterações do humor; depressão e dificuldade para dormir;

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

O meu tratamento constará do (s) seguinte(s) medicamento(s):

- () ácido fólico
- () ciclofosfamida
- () ciclosporina
- () imunoglobulina humana
- () prednisona
- () metilprednisolona

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:
----- Assinatura e carimbo do médico Data: _____	

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 endovenosa de metilprednisolona e de ciclofosfamida é compatível, respectivamente, com os procedimentos 03.03.02.001-6 - Pulsoterapia I (por aplicação) e 03.03.02.002-4 - Pulsoterapia II (por aplicação), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

Nota 3: O seguinte medicamento integra procedimento hospitalar da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS: 06.03.02.005-4 Ciclosporina 50 mg injetável (por frasco-ampola).

APÊNDICE 1: METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Anemia Hemolítica Autoimune (AHAI) contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos, fundamentos para a tomada de decisão, tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

O grupo desenvolvedor desta diretriz foi composto por metodologistas e especialista hematologista sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

A reunião de escopo para atualização do PCDT de AHAI foi realizada no dia 13 de outubro de 2022. Posteriormente, no dia 18 de janeiro de 2023, foi realizada reunião para análise das evidências científicas sobre o uso da azatioprina, do danazol e do rituximabe para tratamento da doença. A partir das evidências científicas avaliadas decidiu-se pela não avaliação dessas tecnologias para possível incorporação por causa da escassez de evidências para viabilizar a elaboração de relatórios de avaliação. Portanto, nesta atualização foi realizada a atualização de conteúdo.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Colaboração externa

O Protocolo foi atualizado pelo NATS do Hospital das Clínicas de Porto Alegre.

Os participantes das reuniões de elaboração do referido PCDT estão descritos no Quadro A.

Quadro A. Participantes das reuniões virtuais.

Participante
Ávila Teixeira Vidal
Bárbara Corrêa Krug**
Beatriz Mattos**
Candice Gonçalves**
Carolina Pithan*
Dalila Fernandes Gomes
Marta da Cunha Lobo Souto Maior
Paulo Dornelles Picon**
Stéfani Sousa Borges
Suely Nilsa Guedes de Souza Esashika
Thais Piazza de Melo

*Membros votantes na reunião de escopo e/ou recomendação;

**Metodologistas.

Declaração e Manejo de Conflitos de Interesse

Todos os membros votantes e metodologistas do Grupo Elaborador declararam seus conflitos de interesse, utilizando a Declaração de Potenciais Conflitos de Interesse (Quadro B).

Quadro B. Questionário de conflitos de interesse diretrizes clínico-assistenciais.

1. Você já aceitou de uma instituição que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente algum dos benefícios abaixo?		
a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de interesse da diretriz	() Sim	() Não
b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	() Sim	() Não
c) Financiamento para redação de artigos ou editorias	() Sim	() Não
d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área	() Sim	() Não
e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe	() Sim	() Não
f) Algum outro benefício financeiro	() Sim	() Não

2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada com as recomendações da diretriz?	() Sim () Não
3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties) de alguma tecnologia ligada ao tema da diretriz?	() Sim () Não
4. Você já atuou como perito judicial na área tema da diretriz?	() Sim () Não
5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade na elaboração ou revisão da diretriz?	
a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos	() Sim () Não
b) Organização governamental ou não-governamental	() Sim () Não
c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro	() Sim () Não
d) Partido político	() Sim () Não
e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho	() Sim () Não
f) Outro grupo de interesse	() Sim () Não
6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?	() Sim () Não
7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?	() Sim () Não
8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?	() Sim () Não
9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou imparcialidade?	() Sim () Não
10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima?	() Sim () Não

O resumo dos conflitos de interesse dos membros do Grupo Elaborador está na Quadro C.

Quadro C. Declaração de conflitos de interesse dos membros do Grupo Elaborador do PCDT.

Participante	Conflitos de interesses declarados		Decisão tomada
	Questão	Descrição geral	
Bárbara Corrêa Krug	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Beatriz Mattos	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Candice Gonçalves	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Carolina Pithan	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Paulo Picon	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar

3. Etapas do processo de elaboração

A proposta inicial de atualização do PCDT de Anemia Hemolítica Autoimune foi inicialmente discutida durante a reunião de pré-escopo, ocorrida em 29 de agosto de 2022. A reunião teve a presença de metodologistas e especialista do Grupo Elaborador, e representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) e da Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES).

Posteriormente, o escopo do documento foi discutido em reunião, ocorrida em 13 de outubro de 2022. A reunião teve a presença de metodologistas e especialista do Grupo Elaborador e representantes da SECTICS.

Durante a reunião de escopo, verificou-se que os medicamentos rituximabe (para o tratamento de 2^a linha para anemia a quente e 1^a linha para anemia a frio), danazol (para o tratamento da Síndrome de Evans) e azatioprina poderiam ser potenciais tecnologias a ser avaliadas para incorporação ao Sistema Único de Saúde.

Contudo, uma vez que os medicamentos danazol e rituximabe não possuem indicação de uso aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, para a definição das perguntas de pesquisa, foram revisadas evidências, diretrizes internacionais e pareceres de agências de ATS para subsidiar o desenvolvimento de perguntas de pesquisa.

Em 18 de janeiro de 2023, a síntese dessas evidências científicas foi discutida pelos metodologistas, especialista do Grupo Elaborador e representantes da SECTICS. As evidências para os medicamentos danazol e azatioprina mostraram-se escassas e frágeis. Em relação ao rituximabe, verificou-se a fragilidade das evidências para as duas questões clínicas priorizadas: para o tratamento de 2^a linha para anemia a quente e 1^a linha para anemia a frio.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT de Anemia Hemolítica Autoimune foi apresentada na 117^a Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em julho de 2024. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec e a proposta foi apresentada aos membros do Comitê de PCDT da Conitec em sua 19^a Reunião Extraordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

Consulta pública

A Consulta Pública nº 51/2024, para a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia Hemolítica Autoimune, foi realizada entre os dias 26/08/2024 e 16/09/2024. Foram recebidas 22 contribuições, que podem ser verificadas em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/consultas/contribuições/2024/contribuição-da-cp-51-de-2024-pcdt-anemia-hemolítica>

4. Busca da evidência e recomendações para atualização do PCDT

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde¹⁶.

Assim, em relação às diretrizes clínicas para a doença e para as tecnologias já disponíveis no PCDT, foi realizada uma busca nas bases de dados (Pubmed e Embase), compreendendo o período de 18 de março de 2017 até 20 de março de 2024, considerando a seguinte questão:

Questão 1 – Quais são as evidências, na forma de estudos clínicos, revisões sistemáticas e diretrizes, protocolos ou recomendações clínicas, sobre aspectos de diagnóstico, seguimento, cuidados e tratamento dos pacientes com AHAI, produzidas a partir de 2018?

A pergunta PICOT elaborada para responder à Questão 1 se encontra no Quadro A:

Quadro A- Pergunta PICOT (população, intervenção, comparador, desfechos e tipos de estudos) elaborada*.

População	Pacientes com AHAI
Intervenção	Diagnóstico e tratamento com tecnologias disponíveis no PCDT
Comparador(es)	Ausência ou qualquer comparador
Desfecho(s)	Diagnóstico Seguimento Eficácia - Desfechos clínicos Segurança
Tipos de estudo (desenhos) de interesse	Estudos clínicos fase 2 e 3, revisões sistemáticas e diretrizes, protocolos ou recomendações clínicas

*Por se tratar de atualização de recomendação, foram incluídas publicações registradas nas bases de dados a partir da data inicial de 18/03/2017 (buscas até 20/03/2024).

As estratégias de busca para cada base estão descritas no Quadro B.

Por se tratar de atualização de documentos oficiais já publicados, seguindo as recomendações da Cochrane, optou-se por definir uma data de início para as buscas, baseada nas informações do PCDT publicado pelo Ministério da Saúde em 2018. Assim, em relação às diretrizes clínicas para diagnóstico e tratamento da AHAI as bases de dados foram pesquisadas de 18 de março de 2017 até a data de 20/03/2024, sendo essa a data final da busca.

Quadro B. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados.

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
Pubmed	"Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh] Filters: Clinical Trial, Guideline, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, from 2017/3/18 - 3000/12/12	47 estudos
Embase	('autoimmune hemolytic anemia')/exp OR ('autoimmune hemolytic anemia') AND ('autoimmune hemolytic anemia':ab,ti AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [systematic review]/lim OR	105 estudos

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	[randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2017-2024]/py =	
Cochrane Library	'autoimmune hemolytic anemia' in Title Abstract Keyword	1 estudo

Adicionalmente, na busca por diretrizes clínicas, protocolos clínicos e recomendações clínicas sobre diagnóstico, tratamento e acompanhamento da AHAI também foram avaliados os seguintes repositórios:

NICE guidelines (<http://www.nice.org.uk>): nenhuma diretriz publicada;
National Guideline Clearinghouse: nenhuma diretriz publicada;
National Library of Australia. Department of Health and Ageing, Australian Government <http://www.health.gov.au>: nenhuma diretriz publicada;
Guideline International Network – <http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library>: nenhuma diretriz localizada.

Resultados da busca

No total foram identificadas 153 publicações nas bases de dados. Excluindo-se as duplicatas, restaram 123 títulos, dos quais 102 foram excluídos na fase de título e resumo. Vinte e um artigos foram avaliados na sua integralidade, três deles foram excluídos e 18, incluídos na revisão.

A **Figura A** apresenta o resumo do processo de busca, triagem, análise de elegibilidade e inclusão realizadas.

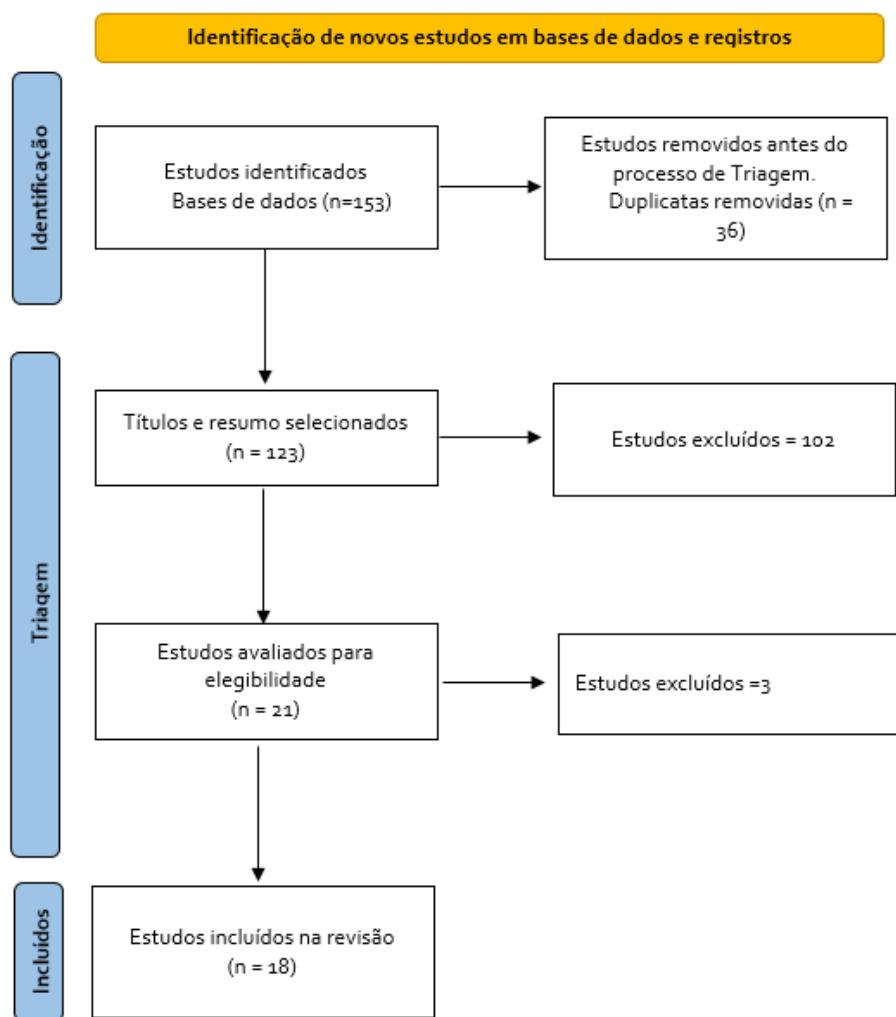


Figura A. Fluxograma de seleção dos estudos

Análise e apresentação dos resultados

As publicações incluídas nesta revisão não modificaram as recomendações que já constavam no PCDT publicado pela Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 27/2018.

Síntese das evidências de tecnologias para tratamento da AHAI

Considerando as dúvidas clínicas discutidas em reunião de escopo, foram realizadas sínteses de evidências científicas referentes aos medicamentos rituximabe, danazol e azatioprina.

Danazol para Síndrome de Evans

Em 19/10/2022 foi realizada busca na base de dados Pubmed/Medline com o objetivo de identificar os estudos com o medicamento danazol para tratamento da Síndrome de Evans, um dos casos especiais do PCDT de AHAI. A estratégia de busca para a pergunta de pesquisa está descrita no **Quadro C**.

Quadro C. Estratégia de busca

Base	Estratégia de busca	Estudos encontrados
MedLine (via PubMed)	(("Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh] OR Anemia, Hemolytic, Autoimmune)) AND ("danazol"[Mesh] OR danazol)	55

A **Figura B** apresenta o resumo do processo de busca, triagem, análise de elegibilidade e inclusão realizadas e o **Quadro D** apresenta a descrição dos estudos selecionados.

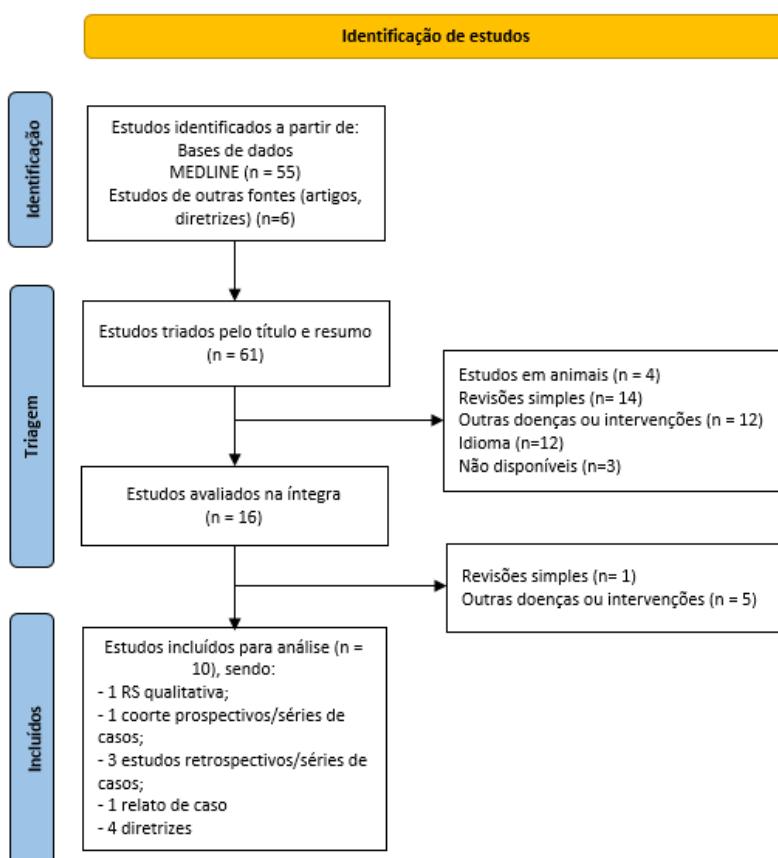


Figura B. Fluxograma de seleção dos estudos

Quadro D. Estudos identificados.

ESTUDO	DESENHO	INTERVENÇÃO E DESFECHOS	RESULTADOS	LIMITAÇÕES
<i>Fattizzo et al, 2021(1)</i>	Estudo de coorte retrospectivo N=116 Pacientes adultos diagnosticados com SE acompanhados em 13 centros europeus.	51% mulheres, com idade mediana no diagnóstico de SE de 51 anos (variação: 1,9 a 94,8 anos) e acompanhados por uma mediana de 7,5 anos (intervalo, 2-31 anos). 5 pacientes fizeram uso de Danazol	Pacientes que necessitaram apenas de 1 linha de terapia: 26 (23%); 2 linhas: 26 (23%); 3 linhas: 30 (26%); 4 linhas: 33 (28%). Tratamentos prescritos: 84 pacientes receberam corticoides, 46 pacientes receberam rituximabe, 42 pacientes receberam corticoides + imunoglobulina IV, 26 pacientes receberam imunossupressor (azatioprina, n = 10; ciclosporina, n = 6; ciclofosfamida, n = 8; e micofenolato de mofetila, n = 8), 27 pacientes receberam eltrombopague ou romiplostim, 12 foram submetidos a esplenectomia e 5 pacientes receberam danazol. As taxas de resposta global foram de 80%. Todos os pacientes que utilizaram danazol obtiveram resposta ao tratamento.	Análise retrospectiva Poucos pacientes em uso de danazol
<i>Jaime-Pérez, 2015(2)</i>	Relato da experiência de centro acadêmico com pacientes com SE. n = 6 (4 mulheres e 2 homens) Idade média = 24 anos Diagnóstico entre 2007 e 2012	Paciente 1: - 1ª linha de tratamento: dexametasona Paciente 2: - 1ª linha de tratamento: metiprednisolona + imunoglobulina Paciente 3: - 1ª linha de tratamento: dexametasona + prednisona - 2ª linha de tratamento: rituximabe Paciente 4: - 1ª linha de tratamento: dexametasona - 2ª linha de tratamento: rituximabe + Danazol Paciente 5:	Danazol foi administrado em três dos seis pacientes em combinação com corticoides e rituximabe (2 pacientes). Os três pacientes apresentaram boas respostas iniciais; no entanto, dois recidivaram e precisaram de tratamento adicional, sendo que um foi esplenectomizado com sucesso (Paciente 4) após a primeira recidiva. O rituximabe foi usado em três dos seis pacientes, sem resposta em dois pacientes (Pacientes 3 e 4), levando a esplenectomia.	Relatos de casos Número amostral pequeno

ESTUDO	DESENHO	INTERVENÇÃO E DESFECHOS	RESULTADOS	LIMITAÇÕES
		<p>- 1^a linha de tratamento: dexametasona - 2^a linha de tratamento: danazol + rituximabe</p> <p>Paciente 6:</p> <p>- 1^a linha de tratamento: dexametasona - 2^a linha de tratamento: danazol</p> <p>Foram avaliados o tempo de resposta após a 1^a linha (dias) através da contagem de plaquetas e hemoglobina e tempo e número de recaídas, bem como tratamento após a recaída</p>	<p>Apenas um paciente (Paciente 5) respondeu satisfatoriamente ao rituximabe em combinação com danazol.</p> <p>O paciente que recebeu danazol como 2^a linha teve boa resposta sem recidiva (paciente 6).</p>	
<i>Letchumanan P, et al. 2011 (3)</i>	<p>Revisão sistemática qualitativa</p> <p>Revisar estudos sobre o uso, a eficácia e os eventos adversos do danazol em pacientes com LES.</p> <p>38 artigos selecionados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 19 séries de casos/relatos (n= 153) - 2 coortes prospectivas com (n= 7 e 16) - 1 ECR (n = 40) <p>Cervera <i>et al</i> (1995): coorte prospectiva de 16 pacientes com LES com trombocitopenia autoimune refratária ou SE.</p>	<p>Uso de danazol 200 a 1200 mg/dia</p> <p>Remissão completa: resolução completa dos sintomas para os quais o danazol foi iniciado.</p> <p>Para trombocitopenia: plaquetas acima de 100.000/mm³ (exceto em 1 estudo em que a definição foi acima de 150.000/mm³).</p> <p>Remissão parcial: plaquetas entre 50.000 e 99.000/mm³</p>	<p>Dois estudos incluídos avaliaram pacientes com LES e PTI refratária e Síndrome de Evans:</p> <p>O estudo de <i>Cervera, 1995</i>, utilizou danazol na dose de 200 a 1200 mg/dia (após a remissão, a dose foi gradualmente reduzida para 200 a 400 mg/dia).</p> <p>Todos os 16 pacientes obtiveram RC 2 meses após o início do danazol (intervalo 6 semanas a 8 meses). A remissão persistiu durante a terapia de danazol (seguimento médio 18,2 meses, intervalo 2 a 49 meses).</p> <p>Um paciente com SE interrompeu tratamento devido à icterícia e necrose hepática com recidiva da hemólise posteriormente.</p> <p>O relato de caso de Aranegui (1991) é de um paciente com LES e SE refratário a azatioprina e prednisona e que utilizou danazol na dose de 600 mg/dia com RC</p>	<p>Relato de casos;</p> <p>Poucos pacientes com SE;</p> <p>Autores concluíram que danazol tem sido usado com sucesso no tratamento da trombocitopenia, SE, AHAI e um caso de aplasia de série eritroide.</p> <p>Uma resposta completa foi observada na maioria dos pacientes relatados, com 2 séries de casos mostrando uma taxa de resposta de 50 e</p>

ESTUDO	DESENHO	INTERVENÇÃO E DESFECHOS	RESULTADOS	LIMITAÇÕES
	Aranegui <i>et al</i> (1991): relato de 1 caso		após 4 semanas de tratamento com redução da dose do corticoide.	80%, respectivamente.
<i>Michel et al, 2009</i> (4)	Estudo de coorte retrospectivo n = 68 pacientes (60% sexo feminino) 7 centros na França e Itália	Para AHAI, resposta completa definida por um nível de Hb maior que 12 g/dL, sem suporte transfusional e sem evidências de hemólise (níveis normais de bilirrubinas, LDH e de haptoglobina, se realizados). Resposta parcial (RP) definida por um nível de Hb de pelo menos 10 g/dL com um aumento de pelo menos 2 g em relação ao valor basal, com persistência de evidências de hemólise; Para a PTI, RC foi definida por uma contagem plaquetária normal (ou seja, maior que $150 \times 10^9/L$) e um RP por uma contagem plaquetária superior a $50 \times 10^9/L$ com pelo menos um aumento de 2 vezes da contagem pré-tratamento.	Primeira linha: Todos os 68 pacientes receberam pelo menos um ciclo de corticoides (prednisona ou prednisolona) para o manejo de AIHA e/ou PTI. Para PTI, 79% utilizaram corticoide e 48% dos pacientes receberam imunoglobulina IV. Para AHAI: Taxa de resposta inicial de 83% (50% de RC e 50% de RP; 17% foram considerados não respondedores). Para PTI: taxa de resposta inicial global de 82% (RC em dois terços, RP em um terço dos casos). RC com imunoglobulina (de curto prazo) em 60% dos casos. Outras linhas de tratamento: 73% dos pacientes receberam pelo menos uma terapia de "segunda linha" e 28% foram submetidos a esplenectomia. As terapias de segunda ou terceira linha foram: danazol (n = 23), ciclofosfamida oral ou intravenosa (n=10), rituximabe (n=11), hidroxicloroquina (n = 8), alcaloides vinca (n = 7), ciclosporina (n = 4), azatioprina (n = 6), micofenolato (n = 2) e dapsona (para PTI, n = 2). Taxas de RC e RP: Danazol (60%), esplenectomia (52%), Rituximabe (63%), Alcaloides Vinca (28%). Danazol foi interrompido em 3 pacientes por hepatite.	Análise retrospectiva
<i>Chemlal K et al, 1999</i> (5)	Relato de 1 caso	O relato de caso é de um paciente com LES e SE refratário a múltiplos tratamentos	Houve reposta (aumento das plaquetas) 21 dias após início do danazol e 2 meses após	Relato de caso Carta para editor

ESTUDO	DESENHO	INTERVENÇÃO E DESFECHOS	RESULTADOS	LIMITAÇÕES
		(imunoglobulina, prednisona, dapsona, ciclofosfamida/vincristina/prednisona). Iniciou ciclosporina (200 a 400 ng/mL) em janeiro 1997, azatioprina (100 mg/dia) + danazol (400 mg/dia) em fevereiro 1997.	início da ciclosporina. Danazol foi suspenso e reiniciado após recidiva da trombocitopenia. Azatioprina foi suspensa em junho 1997 e corticoides em janeiro 1998. Entre agosto 1997 e janeiro 1999 não houve recidivas com uso do danazol e baixa dose de ciclosporina.	
Pignon, 1993 (6)	Séries de casos retrospectiva n = 17 (3 com SE) Pacientes foram divididos em 2 grupos	Grupo 1 (10 pacientes - 2 com SE) = Prednisona 1 mg/kg/dia + Danazol (600 a 800 mg) como primeira linha Grupo 2 (7 pacientes - 1 com SE) = Prednisona 1 mg/kg/dia + Danazol (600 a 800 mg) como segunda ou terceira linha (refratários a tratamento com corticoide e outros tratamentos) Desfechos: - Resposta ao tratamento: 1. Excelente: Hb maior que 12,5 g/dL com interrupção ou redução da prednisona para <u>até</u> 5 mg/dia. 2. Parcial: Hb maior que 12,5 g/dL com a redução da prednisona para 5 a 10 mg/dia. 3. Falha: Nível de Hb igual a 12,5 g/dL não foi atingido com dose de prednisona <u>igual ou maior que</u> 10 mg/dia ou na presença de recaída. - Eventos adversos	Duração média do tratamento foi de 28 meses (9-91 meses). Os eventos adversos relatados foram: câimbras e mialgia. Somente 1 caso de elevação moderada de enzimas hepáticas. Grupo 1: 8 respostas excelentes e 2 falhas foram observadas (pacientes com SE). Um dos pacientes com SE apresentou falha após 24 meses de tratamento e outro apresentou falha após 12 meses de tratamento e realizou esplenectomia. Grupo 2: 3 respostas excelentes, 1 resposta parcial e 3 falhas foram observadas. A resposta parcial foi observada no paciente com SE, que manteve níveis normais de hemoglobina por 77 meses com tratamento de 10 mg de prednisona + 400 mg de danazol. Melhores taxas de resposta na primeira linha de tratamento em pacientes com AHAI. Em pacientes com SE, houve 2 falhas e uma resposta parcial.	Relato de casos Poucos pacientes com SE

Legenda: AHAI: Anemia Hemolítica Autoimune; ECR: ensaio clínico randomizado; LDH: lactato desidrogenase; LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; PTI: Púrpura Trombocitopênica Idiopática; SE: Síndrome de Evans.

As seguintes diretrizes e agências de ATS foram consultadas:

- **Consenso Internacional de Jäger de 2019**, um grupo de especialistas avaliou o tratamento dos dois tipos de anemia autoimune, com anticorpos quentes (wAIHA) e com anticorpos frios (CAD). Citam o sirolímo como uma alternativa eficaz em crianças com AIHA primária ou síndrome de Evans, apesar de poucos estudos. Recomendam corticoide como primeira linha, atingindo a dose mínima eficaz o mais rápido possível e sem uso prolongado, devido ao risco de infecções. Recomendam rituximabe ou imunossupressores orais (azatioprina) para pacientes refratários ou recidivados. **Danazol não é citado⁷**.
- **Consenso para diagnóstico e tratamento de crianças com AHAI**, o Grupo de Estudos de Célula Vermelha da Associação Italiana de hemato-oncologia pediátrica de Ladogana, 2017 cita o micofenolato de mofetila como estratégia cada vez mais evidente e com poucos eventos adversos para AHAI e Síndrome de Evans. Citam um relato de caso com uso da ciclosporina associada a prednisona em uma criança de 6 anos com Síndrome de Evans. **Danazol não é citado⁸**.
- **Diretriz da Sociedade Britânica de Hematologia, de 2017, para AHAI de origem primária**: recomenda o danazol como terceira linha de tratamento para AHAI quente primária, junto com azatioprina, ciclosporina, micofenolato de mofetila, esplenectomia. **Não cita tratamento para síndrome de Evans⁹**.
- **Diretriz da Sociedade Britânica de Hematologia, de 2017, para anemia hemolítica autoimune induzida por droga e secundária¹⁰**: recomendações de tratamento para Síndrome de Evans Primária

Tratamento de primeira linha: Corticoides, imunoglobulina humana intravenosa.

Tratamento de segunda linha: azatioprina, ciclosporina, **danazol**, micofenolato de mofetila, rituximabe, esplenectomia, vincristina.

Referências:

1. Fattizzo B, Michel M, Giannotta JA, Hansen DL, Arguello M, Sutto E, Bianchetti N, Patriarca A, Cantoni S, Mingot-Castellano ME, McDonald V, Capecchi M, Zaninoni A, Consonni D, Vos JM, Vianelli N, Chen F, Glenthøj A, Frederiksen H, González-López TJ, Barcellini W. Evans syndrome in adults: an observational multicenter study. *Blood Adv*. 2021 Dec; 28(524):5468-5478. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005610. PMID: 34592758; PMCID: PMC8714709.
2. Jaime-Pérez JC, Guerra-Leal LN, López-Razo ON, Méndez-Ramírez N, Gómez-Almaguer D. Experience with Evans syndrome in an academic referral center. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015 Jul-Aug;37(4):230-5. doi: 10.1016/j.bbhh.2015.03.002. Epub 2015 Mar 28. PMID: 26190425; PMCID: PMC4519700.
3. Letchumanan P, Thumboo J. Danazol in the treatment of systemic lupus erythematosus: a qualitative systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Feb;40(4):298-306. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.03.005. Epub 2010 Jun 11. PMID: 20541792.
4. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L, Emilia G, Zaja F, Ruggeri M, Andrès E, Bierling P, Godeau B, Rodeghiero F. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood*. 2009 Oct 8;114(15):3167-72. doi: 10.1182/blood-2009-04-215368. Epub 2009 Jul 28. PMID: 19638626.
5. Chemlal K, Wyplosz B, Grange MJ, Lassoued K, Clauvel JP. Salvage therapy and long-term remission with danazol and cyclosporine in refractory Evan's syndrome. *Am J Hematol*. 1999 Nov;62(3):200.
6. Pignon JM, Poirson E, Rochant H. Danazol in autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 1993 Feb;83(2):343-5. doi: 10.1111/j.1365-2141.1993.tb08293.x. PMID: 8457484.
7. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev*. 2020;41:100648.
8. Ladogana S, Maruzzi M, Samperi P, Condorelli A, Casale M, Giordano P, et al. Second-line therapy in paediatric warm autoimmune haemolytic anaemia. Guidelines from the Associazione Italiana Onco-Ematologia Pediatrica (AIEOP). *Blood Transfus*. 2018;16(4):352-7.
9. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A; British Society for Haematology. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2017 Feb;176(3):395-411. doi: 10.1111/bjh.14478. Epub 2016 Dec 22. PMID: 28005293.
10. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A; British Society for Haematology Guidelines. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2017 Apr;177(2):208-220. doi: 10.1111/bjh.14654. Epub 2017 Apr 3. PMID: 28369704.

Azatioprina para AHAI

Em 19/10/2022 foi realizada busca na base de dados Pubmed/Medline com o objetivo de identificar os estudos com o medicamento azatioprina para tratamento da Anemia Hemolítica Autoimune (AHAI). A estratégia de busca para está descrita no Quadro E.

Quadro E. Estratégia de busca

Base	Estratégia de busca	Estudos encontrados
MedLine (via PubMed)	("Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh] OR Anemia, Hemolytic, Autoimmune) AND ("azathioprine"[Mesh] OR azathioprine)	220

A Figura C apresenta o resumo do processo de busca, triagem, análise de elegibilidade e inclusão realizadas e o Quadro F apresenta a descrição dos estudos selecionados.

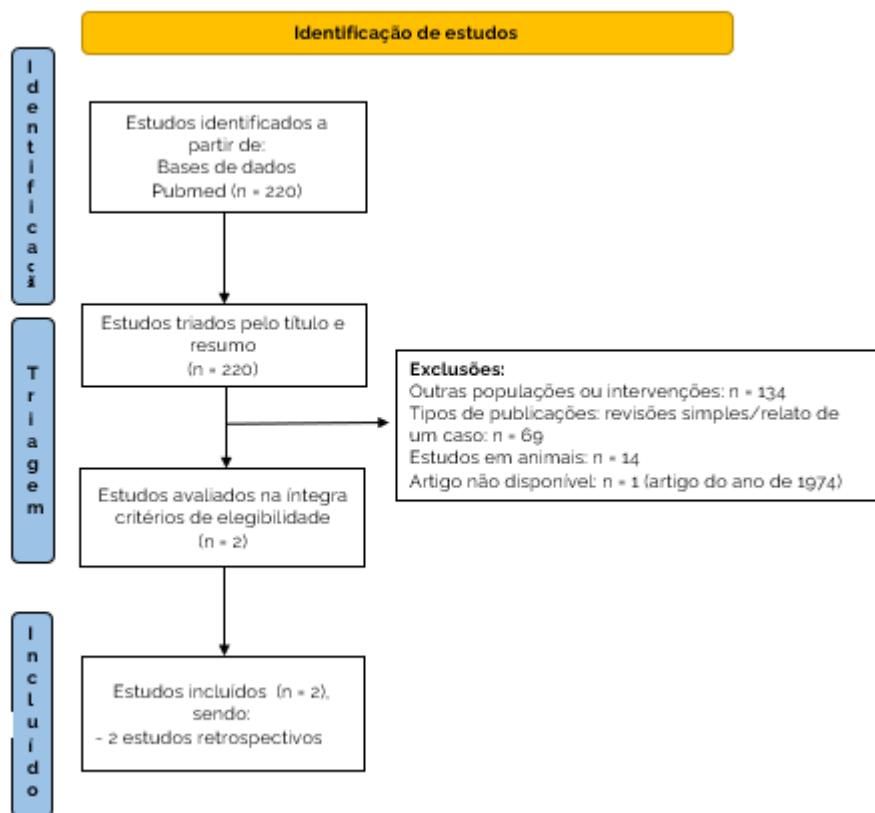


Figura C. Fluxograma de seleção dos estudos.

Quadro F. Estudos incluídos referentes à azatioprina no tratamento da AHAI

ESTUDO	DESENHO	INTERVENÇÃO E DESFECHOS	RESULTADOS	LIMITAÇÕES
<i>Hantawee pant , CR et al, 2019 (1)</i>	Estudo retrospectivo para relatar a segurança e eficácia da segunda linha de tratamento de pacientes tailandeses com AHAIq que apresentaram falha aos corticoides N= 54 Dados de 01/2007 a 12/2016 (9 anos)	N= 54 <ul style="list-style-type: none"> - Incluídos somente pacientes em 2ª linha - Medicamentos utilizados como 2ª linha: <ul style="list-style-type: none"> - azatioprina - ciclofosfamida - clorambucil - danazol - rituximabe - Desfechos: <ul style="list-style-type: none"> - RC: Hb maior ou igual a 12 g/dL e normalização dos marcadores de hemólise; - RP: Hb maior ou igual a 10 g/dL ou aumento maior ou igual a 2 g/dL da hemoglobina basal, sem suporte transfusional; - Resposta global: combinação da CR + PR - Recidiva: Hb menor ou igual a 10 g/dL ou diminuição maior ou igual a 2 g/dL após CR ou PR. - Doença refratária: Hemoglobina menor que 10 g/dL ou redução maior que 2 g/dL na hemoglobina desde o início do tratamento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Idade média 55,8 anos (14,5-87,4); - 83,3% sexo feminino - Todos receberam corticoides como 1ª linha, - 63%, refratários a corticoides - 13% PR, 24,1% RC - 37% recidivaram em tempo médio de 36,3 meses <p><u>Segunda linha:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - azatioprina (61,1%), TR =78% - ciclofosfamida (31,5%), TR =58,8% - clorambucil (1,9%), TR =100% 1 pac - danazol (3,7%), TR =100% 2 pac - rituximabe (1,9%), TR =0% 1 pac <p>O teste de Coombs direto positivo forte ($3+ - 4+$) foi o único fator preditivo da resposta ao tratamento ($p=0,008$).</p> <p>Os homens apresentaram melhor sobrevida livre de recaída do que as mulheres (não atingido vs. 20,6 meses) ($p=0,023$).</p> <p>Aproximadamente 40% dos pacientes que responderam ao tratamento de segunda linha apresentaram recaída em uma média de 7,4 meses.</p>	Estudo retrospectivo N pequeno, Tailândia
<i>Prabhu, R et al, 2016 (2)</i>	Estudo retrospectivo para relatar apresentação clínica da AHAI, resposta à terapia de primeira linha,	N= 33 <ul style="list-style-type: none"> - 16 pacientes (48%) AHAIq - 15 pacientes (46%) DAF - 2 pacientes (6%) atípicos. 	Média de idade: 41 anos Primeira linha: 100% pacientes. prednisolona oral a 1,5 mg/kg/dia - TR foi de 90% (62% de RC e 28% de RP);	Estudo retrospectivo Número amostral pequeno,

ESTUDO	DESENHO	INTERVENÇÃO E DESFECHOS	RESULTADOS	LIMITAÇÕES
	<p>durabilidade da resposta, tempo até o próximo tratamento e resposta a agentes de segunda linha.</p> <p>Centro único no Sul da Índia.</p> <p>N= 33</p> <p>Dados de 07/2009 a 06/2015</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 75% pacientes apresentaram anemia grave com hemoglobina menor que 8 g/dL no início do tratamento, hemoglobina menor em pacientes mais jovens - Segunda linha: - azatioprina, - micofenolato, - ciclofosfamida, - ciclosporina, - rituximabe - Definição de resposta: - RC: Hemoglobina maior que 12 g/dL sem evidência de hemólise - RP: hemoglobina maior que 10 g/dL ou aumento de 2 g/dL na hemoglobina basal, sem suporte transfusional - Recidiva: queda para hemoglobina menor que 10 g/dL 	<ul style="list-style-type: none"> - Duração mediana do corticoide: 14 meses; <u>Segunda linha:</u> n=15 50% dos pacientes <ul style="list-style-type: none"> - n=14 azatioprina- Resposta global 11 (79%), RP 9 (64%) e RC 2 (15%), sendo que metade deles não necessitou de um terceiro medicamento. - n=1 (CAD) rituximabe, PR <u>Terceira linha:</u> n=7 <ul style="list-style-type: none"> - 3 rituximabe, 2 RP e 1 RC (CAD) - 2 micofenolato de mofetila, sem resposta - 2 ciclosporina + imunoglobulina humana, PR <u>Quarta linha:</u> n=1 <ul style="list-style-type: none"> - ciclofosfamida, RC Complicações: <ul style="list-style-type: none"> - 4 pacientes apresentaram infecções graves (pneumonia, sepse e abscesso de tecidos moles) - 2 TVP/TEP 	Índia

Legenda: AHAq: Anemia Hemolítica Autoimune quente; RC: Resposta completa; RP: Resposta Parcial; TR: Taxa de recidiva; DAF: doença da aglutinina fria; TVP: Trombose venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar

As seguintes diretrizes e agências de ATS foram consultadas:

- **Consenso Internacional** de Jäger de 2019: grupo de especialistas avaliou o tratamento dos dois tipos de anemia autoimune, com anticorpos quentes (AIHAq) e com anticorpos frios (CAD).³
 - Para wAIHA - **azatioprina** é citada como **quarta linha** (juntamente com ciclosporina e micofenolato), pós corticoide, rituximabe e esplenectomia.
 - Para a CAD a **azatioprina não é citada**.
- **Consenso para diagnóstico e tratamento de crianças com AIHA**, o Grupo de Estudos de Célula Vermelha da Associação Italiana de hemato-oncologia pediátrica (Ladogana, 2017) recomenda a primeira linha com corticoides, seguida de rituximabe (2º linha), ciclofosfamida (3º linha), esplenectomia (4º linha) e alentuzumabe ou transplantes como 5º linha. A associação de imunossupressores (azatioprina ou ciclosporina ou micofenolato) é indicada a partir da segunda linha de tratamento quando há resposta parcial dos tratamentos ou quando há dependência à corticoide⁴.
- **Diretriz britânica**, de 2016, recomenda a primeira linha de tratamento da AIHAq com corticoides, seguida de rituximabe (2º linha) e qualquer das tecnologias a seguir como 3ª linha: azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato de mofetila, danazol ou esplenectomia⁵.
- **NICE – National Institute for Health and Care Excellence** da Inglaterra e País de Gales – **não cita azatioprina**⁶.

Referências:

1. Hantaweeant C, Pairattanakorn P, Karaketklang K, Owattanapanich W, Chinthammitr Y. Efficacy and safety of second-line treatment in Thai patients with primary warm-type autoimmune hemolytic anemia. Hematology. 2019 Dec;24(1):720-726. doi: 10.1080/16078454.2019.1671060. PMID: 31581907.
2. Prabhu R, Bhaskaran R, Shenoy V, G R, Sidharthan N. Clinical characteristics and treatment outcomes of primary autoimmune hemolytic anemia: a single center study from South India. Blood Res. 2016;51(2):88-94.]
3. Jäger U, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood Rev. 2020 May;41:100648.
4. Ladogana S, Maruzzi M, Samperi P, Condorelli A, Casale M, Giordano P, et al. Second-line therapy in paediatric warm autoimmune haemolytic anaemia. guidelines from the associazione italiana onco-ematologia pediatrica (aieop). Blood Transfus (2018)16(4):352–57. doi: 10.2450/2018.0024-18
5. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A; British Society for Haematology. The diagnosis and management of primary autoimmune

haemolytic anaemia. Br J Haematol. 2017 Feb;176(3):395-411. doi: 10.1111/bjh.14478. Epub 2016 Dec 22. PMID: 28005293.

6. NICE Guidance. Autoimmune haemolytic anaemia: rituximab. Evidence summary [ESUOM39] Published: 10 February 2015. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/esuom39.

Rituximabe para AHAI

Em 19/10/2022 foi realizada busca na base de dados Pubmed/Medline com o objetivo de identificar os estudos com o medicamento rituximabe para tratamento da Anemia Hemolítica Autoimune (AHAI).

A estratégia de busca para está descrita no **Quadro G**.

Quadro G. Estratégia de busca

Base	Estratégia de busca	Estudos encontrados
MedLine (via PubMed)	("Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh] OR Anemia, Hemolytic, Autoimmune)) AND ("rituximab"[Mesh] OR rituximab)	636

A **Figura D** apresenta o resumo do processo de busca, triagem, análise de elegibilidade e inclusão. O **Quadro H** apresenta a descrição dos estudos selecionados.

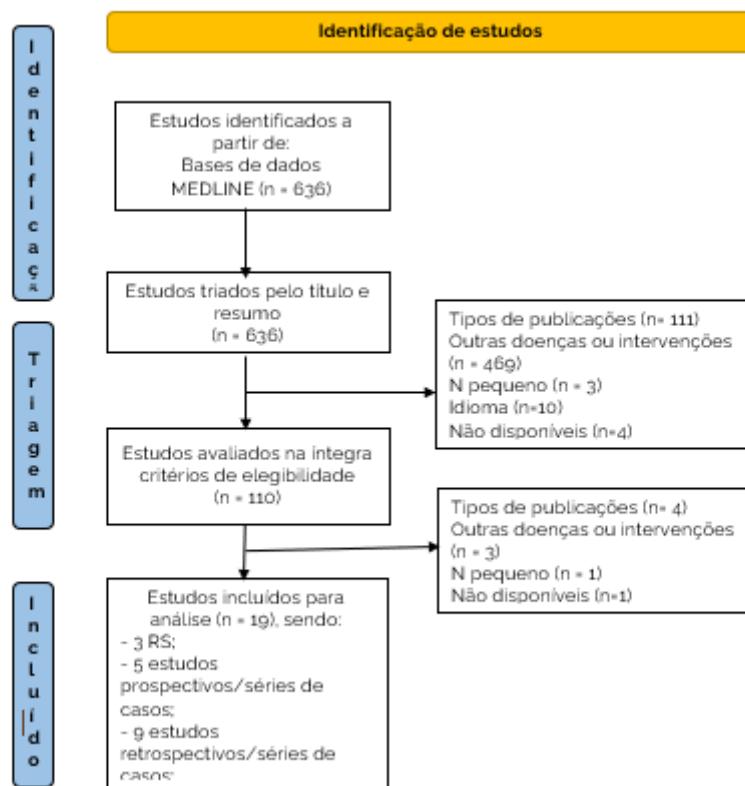


Figura D. Fluxograma de seleção dos estudos

Quadro H. Estudos incluídos.

ESTUDO	DESENHO	INTERVENÇÃO E DESFECHOS	RESULTADOS	LIMITAÇÕES
Arora <i>et al.</i> , 2021(1)	Série de casos prospectivos para avaliar a resposta hematológica ao tratamento da anemia hemolítica autoimune com anticorpos quentes (AIHAq) Crianças - 0 a 18 anos n = 11 Tempo 24 meses	<u>Avaliação da resposta a rituximabe em 2^a linha</u> 1 ^a linha: Prednisolona - 2 mg/kg/dia em 10 pacientes. 2 ^a linha: - Ciclosporina - 5 a 6 mg/kg/dia, em 2 pacientes; - Rituximabe (RTX) 375 mg/m ² /semana por 4 semanas, em 3 pacientes, após recidivas. Outros medicamentos incluídos (micofenolato, mercaptopurina) Desfechos: - Melhora e estabilização da hemoglobina acima de 11 g/dL para resposta completa (RC) - Aumento de 2 g /dL na hemoglobina para resposta parcial (RP).	4/11 com remissão em 1 ^a linha; 7 com remissão sustentada após 2 ^a linha, com recidivas iniciais; 3 que usaram RTX - com remissão sustentada após 6, 7 e 12 meses; 3 mantendo doses baixas de corticoide com ou sem ciclosporina. 1 morte nas primeiras 12h da internação por Insuficiência cardíaca..	Não tem desenho de ECR. Número amostral pequeno
Liu <i>et al.</i> , 2021(2)	Revisão sistemática e meta-análise Cochrane de 2 ECR - <i>Birgens, 2013 e Michel, 2017</i> . Avaliação de eficácia do tratamento da AIHAq Adultos n= 96 estudos randomizados	<u>Avaliação da resposta a rituximabe em 1^a linha</u> Grupo 1 = RTX (375 mg/m ² /semana por 4 semanas ou 1.000 mg 2 doses em intervalo de 15 dias) + Corticoide (1 a 1,5 mg/kg/dia). X Grupo 2 = Corticoide Desfechos: - Melhora hematológica completa - Hemoglobina maior que 11 g/dL em	Grupo 1 - mostra que a associação de RTX e corticoide melhora a taxa de resposta completa após 12 meses de acompanhamento quando comparado com corticoide isolado. (n= 96, RR 2.13, 95% IC 1.34-3.40).	Avalia o tratamento em 1 ^a linha; Faltam informações sobre os desfechos de sobrevida geral, tempo livre da doença, qualidade de vida e eventos adversos, além da resposta hematológica. Sem outros comparadores. Limita a generalização para outras situações e pacientes com AIHAq.

ESTUDO	DESENHO	INTERVENÇÃO E DESFECHOS	RESULTADOS	LIMITAÇÕES
		<p>mulheres e maior que 12 g/dL em homens;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tempo livre de doença (TLD); - RP; - Necessidade de suporte transfusional; - Eventos adversos. 		GRADE - baixa e muito baixa evidência: 1 ECR com baixo risco de viés e outro com alto risco (falta de cegamento, número amostral pequeno).
Jia et al, 2020(3)	Análise retrospectiva do tratamento com RTX em pacientes com anemia hemolítica autoimune por anticorpos a frio (CAD - <i>cold agglutinin disease</i>) N= 16	<p>RTX com ou sem prednisona - n=6 X R-CHOP, R-CVP, DRC/RFC, DRC – n= 10.</p> <p>Desfechos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RC (resposta completa) - desaparecimento dos sintomas de CAD, ausência de anemia, sem hemólise ou proteína sérica monoclonal ou sinal de doença linfoproliferativa. - RP (resposta parcial) - aumento estável da hemoglobina, redução dos anticorpos IgM pelo menos em 50%, melhora clínica, independência de transfusões. <p>R-CHOP - RTX + ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona.</p> <p>RTX-CVP - RTX + ciclofosfamida, vincristina e prednisona.</p> <p>DRC - dexametasona, RTX e ciclofosfamida.</p> <p>RFC - RTX, fludarabina, ciclofosfamida.</p>	<p>81% pacientes responderam ao tratamento (13/16) com, pelo menos, RP, dos quais 3 com RC.</p> <p>Sem resposta - n= 3</p> <p>Sem diferença significativa entre a resposta de RTX monoterapia x RTX com outros medicamentos.</p>	<p>Não é ECR e, sim, estudo retrospectivo de centro único;</p> <p>Número amostral pequeno, o que limita a generalização dos dados;</p> <p>A escolha do tratamento depende da experiência dos clínicos;</p> <p>Tratamento com RTX com muita heterogeneidade;</p> <p>Difícil especificar qual tratamento é melhor;</p> <p>Escassez de ECR relacionados a AIHAI.</p> <p>Decisões baseadas em opinião de especialistas.</p>

ESTUDO	DESENHO	INTERVENÇÃO E DESFECHOS	RESULTADOS	LIMITAÇÕES
Berentse n et al, 2020(4)	Estudo observacional, multicêntrico, multinacional em pacientes com CAD. Revisa aspectos gerais da doença e o seguimento do tratamento, por uma média de 8 anos. n= 232 (56 – 24.1% pacientes não receberam tratamento nenhum e 175 – 75.9% receberam uma média de 2 tratamentos).	Grupo 1: RTX + Bendamustina (n=45) X Grupo 2: RTX + fludarabina (n=29) Desfechos: - Resposta hematológica completa, parcial ou sem resposta, conforme definições publicadas. - Duração da resposta. - Malignidades tardias.	Grupo 1: resposta geral em 78%, sendo 53% com RC e 24% com RP. Duração de resposta no grupo 1 mais longa (maior que 88 meses) do que o grupo 2. Remissão sustentada estimada de 77% em 5 anos. Grupo 2: 62% de resposta geral, com 38% de RC e 24% com RP. Duração de resposta de 77 meses, com remissão sustentada estimada em 71% em 5 anos. Mais malignidades a longo prazo no grupo 2 em relação ao grupo 1= 31% x 9%. 72 (31%) pacientes morreram.	Estudo de vida real. Comparação entre diferentes estudos.
Chao et al, 2020(5)	Revisão Sistemática e meta-análise da eficácia e segurança do RTX na anemia hemolítica autoimune (AHAI) e microangiopática (MAHA). N= 37 estudos (1057 pacientes). AHAI: 24 estudos (746 pacientes). MAHA: 13 estudos (311 pacientes). 10 estudos comparativos (7 de AHAI e 3 de MAHA).	RTX X Tratamentos convencionais sem RTX Desfechos: - Taxas de resposta geral (ORRs). - Taxas de resposta completa (CRRs). - Taxas de eventos adversos (AEs). - Taxas de recaídas (RR).	Taxas de resposta geral = 0,84 (95% IC 0,80-0,88). Taxas de resposta completa = 0,61 (95% IC 0,49-0,73). Taxas de eventos adversos = 0,14 (95% IC 0,10-0,17). Taxas de recaídas = 0,21 (95% IC 0,15-0,26) (28% de recaídas para AHAI). Taxas de resposta geral relativas= 1,18 (95% IC 1,02-1,36) e resposta completa 1,17 (95% IC 0,98-1,39) mais vezes do que os respectivos tratamentos sem RTX. Eventos adversos relativos= 0,77 (95% IC 0,36-1,63) e RR 0,93 (95% IC 0,56-	Apenas 2 ECR encontrados. Baixo nível de evidência. Grande heterogeneidade nos resultados. Diferentes comparadores. Vieses de publicação presentes na estimativa das respostas.

ESTUDO	DESENHO	INTERVENÇÃO E DESFECHOS	RESULTADOS	LIMITAÇÕES
			<p>1.55) menos vezes do que os tratamentos sem RTX.</p> <p>Sem diferença entre os grupos em relação às recaídas ou AE.</p> <p>RTX monoterapia pode ser pensado no tratamento da AHAI.</p> <p>É seguro para o tratamento dessas 2 doenças.</p> <p>Reações à infusão frequentes – Maior que 25%.</p>	
López-Vidal et al, 2019 (6)	Estudo retrospectivo de AIHA no Chile. N= 43 AHAIq – n= 36 CAD – n= 7 38 meses de acompanhamento.	Corticoide - 41 pacientes. RTX como 2ª linha em 3 pacientes refratários. Desfechos: - Resposta ao tratamento. - Sobrevida em 5 anos.	Resposta em 90% para corticoide. Resposta ao RTX nos 3 pacientes, com uma recaída. Sobrevida geral= 72%	Estudo retrospectivo.
Yilmaz et al, 2019(7)	Estudo retrospectivo para avaliar as características clínicas e o tratamento de pacientes com AHAIq. N= 60 Experiência de 10 anos.	1ª linha – Corticoides. Recaída em 43.3% após média de 12 meses. 2ª linha após recaída – RTX e esplenectomia. Desfechos: - Resposta completa. - Resposta parcial.	Resposta completa = 54.5% e Resposta parcial = 40,2% com corticoide. Resposta geral da 2ª linha = 85%.	Estudo retrospectivo.
Jaime-Pérez et al, 2019(8)	Dados de vida real em centro de referência do México com avaliação da resposta ao tratamento da AHAIq N= 64	1ª linha – Corticoide. 1ª linha - RTX dose baixa 100 mg/semana por 4 semanas + dexametasona (n=18). 2ª linha – RTX dose baixa (n=8). Desfechos: - Resposta completa (RC)	Resposta geral= 76,7% ao corticoide monoterapia. Resposta geral= 100% ao RTX + corticoide. Tempo livre de doença com corticoide monoterapia em 6, 36 e 72 meses = 86,3%, 65,1% e 59,7%.	Desenho retrospectivo. Número amostral pequeno. AHAIq mais ativa já que estudo ocorreu em centro terciário.

ESTUDO	DESENHO	INTERVENÇÃO E DESFECHOS	RESULTADOS	LIMITAÇÕES
		<ul style="list-style-type: none"> - Resposta parcial (RP) - Sem resposta - Tempo livre de doença (TLD) 	<p>Tempo livre de doença com corticoide e RTX em 6,36 e 72 meses = 92,3%, 58,7% e 44,1%. 8 pacientes refratários a várias linhas de tratamento – administrado RTX baixas doses = resposta em 100% (3 com RC e 5 com RP). Resposta em 16 dias em média, com 75% de probabilidade de remissão sustentada em 103 meses.</p>	
<i>Fattizzo et al, 2019(9)</i>	<p>Estudo prospectivo para avaliar a eficácia de RTX em doses baixas na AHAIq e na CAD, tendo como base estudo anterior de 10 anos. n= 54 (20 do primeiro estudo e 34 adicionais) AIHA= 27 CAD= 20 (Outros com AHAI mista ou atípica). Seguimento médio de 53 meses.</p>	<p>AHAIq: RTX – 100 mg/semana por 4 semanas com corticoide. CAD: RTX – 100 mg/semana por 4 semanas com corticoide. Recaídas tratadas com diferentes medicamentos. Desfechos: <ul style="list-style-type: none"> - Resposta geral. - Resposta completa. - Tempo livre de doença/recaída (TLD). </p>	<p>Resposta ao tratamento em ~80% na AHAIq e em ~50% na CAD no estudo anterior de acompanhamento por 10 anos, com 50% de redução de corticoide. Mesmo resultado para o estudo atual: resposta geral acima de 80% Resposta completa aumenta de 46% em 2 meses para mais que 60% em 6 meses e mais. Tempo livre da doença dependente do tipo de AHAI. AHAIq – 64 meses (95% IC 26,6-102) Outras AIHA – 25 meses (95% IC 9,4-41,6) p= 0,004.</p>	<p>Não é um ECR. Análise prospectiva.</p>
<i>Ducasso u et al, 2017(10)</i>	<p>Estudo prospectivo para avaliar a eficácia e a tolerância do RTX, como segunda linha de tratamento na AHAI. Crianças. N= 61</p>	<p>2ª linha de tratamento: RTX – 375 mg/m²/semana por 4 semanas IV em 50 pacientes. Demais pacientes com menos ou mais doses, conforme o julgamento clínico.</p>	<p>Resposta em 75% dos pacientes. Permite a parada do corticoide. Resposta completa=40 Resposta parcial= 6 Tempo livre de doença – 48% em 6 anos.</p>	<p>Estudo prospectivo.</p>

ESTUDO	DESENHO	INTERVENÇÃO E DESFECHOS	RESULTADOS	LIMITAÇÕES
	Seguimento médio de 4 anos. Obs: Pacientes com AHAI isolada ou Síndrome de Evans.		Recaída em 43% (tratados com diferentes medicamentos). No final do seguimento - 33% continuavam em remissão completa. AHAI isolada: Resposta completa e tempo livre de doença apresentam diferença significativamente maior que na Síndrome de Evans ($p < 0,05$). 5 pacientes com síndrome de Evans morreram. 1 caso provavelmente relacionado ao uso de RTX.	
Fu et al, 2016(11)	Estudo retrospectivo de centro único para avaliar a eficácia e tolerância da comparação entre pulsoterapia com ciclofosfamida x RTX em dose baixa em adultos com AHAI refratária. N=49	Grupo A: Ciclofosfamida + corticoide. X Grupo B: RTX dose baixa + corticoide. Desfechos: - Resposta completa - Tempo livre de doença - Tolerância	Resposta completa Grupo A = 42,1% (8/19) X Resposta completa Grupo B = 78,9% (15/19). P= 0,04, após 6 meses de tratamento. Tempo livre de doença Grupo A = 87,9% em 6 meses e 82,7% em 12 meses X Grupo B= 92,1 em 6 meses e 86% em 12 meses (p=0,81 – diferença não significativa). Medicamentos bem tolerados.	Estudo retrospectivo. Número amostral pequeno em cada grupo.
Laribi et al, 2016(12)	Série de casos para avaliar eficácia e segurança do RTX em pacientes idosos com recaída de AHAIq resistente. N= 23	RTX - 375 mg/m ² /semana por 4 semanas. Pacientes haviam recebido de 1 a 5 tratamentos prévios. Desfechos: - Resposta geral	Resposta geral após 1º curso de RTX = 86,9% (20/23). RC= 39,1% RP= 47,8% 2 meses de seguimento. Sobrevida média geral= 87 meses.	Estudo retrospectivo de série de pacientes. Número amostral pequeno.

ESTUDO	DESENHO	INTERVENÇÃO E DESFECHOS	RESULTADOS	LIMITAÇÕES
	Seguimento médio de 31 meses.	- Resposta completa - Resposta parcial - Sobrevida geral	Sobrevida livre de progressão = 89% e 72% em 1 e 2 anos, respectivamente. Recaída= 40% após 6 meses. 7 pacientes que recaíram foram tratados de novo com RTX – com resposta de 57,1%. Tratamento bem tolerado.	
Reynaud et al, 2014(13)	Meta-análise de 21 estudos sobre a eficácia e segurança do RTX na AHAI. N= 21 (409 pacientes adultos e crianças). Incluídos: n= 12 estudos prospectivos. n= 8 estudos retrospectivos. n= 1 ECR Mais adultos e com AHAIq primária aqui representados.	2ª linha – RTX – 375 mg/m ² /semana por 4 semanas. 50% tratados com corticoide concomitante. Desfechos: - Resposta geral - Resposta completa - Recaidas - Eventos adversos graves.	Resposta geral= 73% (95% IC 64-81%, 20 estudos com 402 pacientes). Resposta completa= 37% (95% IC 26-49%, 20 estudos com 397 pacientes) - alta heterogeneidade entre estudos – I ² =72%, p< 0,0001). Resposta geral ~70 % para wAIHA - 79% (95% IC 60-90%, 11 estudos, 154 pacientes); para AHAI primária= 67% (95% IC 49-81%, 10 estudos, 161 pacientes); para AHAI secundária= 72% (95% IC 60-82%, 8 estudos, 66 pacientes). Resposta completa= 42% para wAIHA (95% IC 27-58%, 11 estudos, 154 pacientes); para AHAI primária= 32% (95% IC 1-51, 11 estudos, 176 pacientes); para AHAI secundária= 46% (95% IC 30-62%, 9 estudos, 87 pacientes); para CAD= apenas 21% (95% IC 6-51%, 7 estudos, 118 pacientes). Resposta completa após RTX em 2 a 4 meses = 70% (57-80%); 13 estudos, 203 pacientes.	Difícil comparar taxas de resposta de diferentes estudos. Falta randomização e concordância precisa dos desfechos. Qualidade dos estudos variam. Viés de publicação. Heterogeneidade dos estudos e das populações. Estudos com número amostral pequeno. Estudos sem tempo de seguimento longo.

ESTUDO	DESENHO	INTERVENÇÃO E DESFECHOS	RESULTADOS	LIMITAÇÕES
			Toxicidades= 14% (95% IC 9-21%). Bem tolerado. Mortes 4,6% (17/364) durante seguimento.	
<i>Barcellini et al, 2014(14)</i>	Estudo retrospectivo que avaliou a heterogeneidade clínica da AHAI primária e preditores de desfechos. Grupo de estudos GIMEMA. N= 308 Seguimento de 33 meses. AHAIq= 60% CAD= 27% Mista= 8% Atípica= 5	1ª linha para AHAIq = Corticoide Doença mista ou atípica= 2 ou mais linhas de tratamento (esplenectomia, imunossupressores e RTX). RTX em doses convencionais (n=55) e em baixas doses (n=19). Principalmente em pacientes com CAD ou doença atípica como 2ª ou mais linhas (25% dos casos). - Resposta completa (RC) - Resposta parcial (RP) - Morte - Ocorrência de infecções - Falta de resposta ou recaída	Resposta geral à 1ª linha= 75% com RC nos casos leves e 50% sem necessidade de mais tratamento (n=277) Rituximabe (n=74) - Doses convencionais: OR= 80% (RC= 44% e RP= 36%). - Doses baixas: OR= 84% (RC= 68% e RP= 16%), exceto para CAD que apresenta maiores taxas de RP. CAD= resposta geral de 80%, metade com resposta completa. Melhor usar doses convencionais de RTX para CAD. Esplenectomia (n=32), OR=75%, recidiva em 33% dos casos Azatioprina (n= 31), OR=71% (29% CR e 42% PR), ciclofosfamida (n=40) OR 72% (38% CR e 38% PR), ciclosporina (n=12) CR e PR em 42% e 17% dos casos, micofenolato de mofetila (n=2) 2CR	Grande heterogeneidade clínica; Estudo retrospectivo porém, com número amostral considerável.
<i>Roumier et al, 2014(15)</i>	Estudo de coorte retrospectivo de centro único para avaliar as	1ª linha= corticoides (n=58). Corticoides dependentes= 63% Necessidade de 2ª linha de tratamento= 56%	Remissão e sem tratamento após seguimento= 47% (n=28). Mortes= 8% (n=5). Resposta geral= 80%	Estudo retrospectivo.

ESTUDO	DESENHO	INTERVENÇÃO E DESFECHOS	RESULTADOS	LIMITAÇÕES
	características e desfechos da AHAIq em adultos. N=60 AHAIq primária= 35% AHAIq secundária= 65% Seguimento de 46 meses	RTX em n=19 (RTX – n=15 – 375 mg/m ² /semana/4 semanas). RTX n= 10 – 1.000 mg a cada 2 semanas de intervalo). RTX promissor como 2 ^a linha.	Recaída em 50% (n=10) após 14 meses em média.	
Barcellini et al, 2012(16)	Estudo retrospectivo multicêntrico, de fase II, braço único sobre a eficácia, segurança e a duração de resposta ao RTX em baixas doses a AHAI. N=23 AIHA primária. Seguimento em média de 15 meses.	RTX – 100 mg dose fixa por semana, por 4 semanas + corticoide como 1 ^a ou 2 ^a linhas de tratamento. Desfechos: -Resposta geral - Sobrevida livre de recaídas.	Resposta geral= 82,6% em 2 meses e 90% posteriormente. Melhor resposta na AHAIq (100%) x CAD (55,6%) em 2 meses. Sobrevida livre de recaída: Em 6 e 12 meses = 96% e 86%. Em 2 anos= 68%. AHAIq= 100% em 6 e 12 meses. CAD= 89% e 59%, respectivamente. P= 0,015. Em 2 anos= 81% x 40% para AHAI e CAD, respectivamente. Maior risco de recaída= CAD	Estudo retrospectivo. Número amostral pequeno.
Berentzen et al, 2010(17)	Estudo prospectivo multicêntrico para avaliar a alta taxa de resposta e a duração da remissão, após a combinação terapêutica de fludarabina e RTX para CAD crônica N=29 Adultos idosos.	RTX – 375 mg/m ² nos dias 1, 29, 57 e 85. + Fludarabina – 40 mg/m ² via oral nos dias 1-5, 29-34, 57-61 e 85-89.	Resposta geral= 76% (n=22). (RC= 21% - 6 e RP= 55% - 16). Sem resposta= 24% (7). Duração estimada de resposta maior que 66 meses. Toxicidade maior da combinação x RTX sozinho.	Não é ECR. Difícil ter ECR em doenças raras. Precaução quanto à interpretação dos resultados.

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; R-CHOP – RTX: ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona, R-CVP – RTX, ciclofosfamida, vincristina e prednisona. DRC – dexametasona, RTX e ciclofosfamida, AHAIq: Anemia Hemolítica Autoimune quente; RC: Resposta completa; CAD: Anemia hemolítica autoimune por anticorpos a frio (CAD – *cold agglutinin disease*); RP: Resposta Parcial; RG: Resposta geral, TR: Taxa de recidiva;

O Quadro I descreve os estudos selecionados para a síntese de evidências de rituximabe por desenho ou tipo.

Quadro I. Estudos selecionados para a síntese de evidências de rituximabe por desenho ou tipo.

TIPO DE ESTUDO	ESTUDOS
Revisão sistemática e meta-análise	Liu, 2021;(2) Chao, 2020;(5) Reynaud, 2014(13) Três ECR com MA
Diretrizes e Consensos	Ladogana, 2017(18); Jäger, 2019(19);Hill, 2017 (20). Três diretrizes ou consensos
Estudo Observacional	Berentsen, 2020(4) Um estudo observacional
Estudo casos Prospectivo	Arora, 2021(1); Fattizzo, 2019(9); Ducassou, 2017(10); Berentsen, 2010(17) Quatro estudos de caso
Estudo de casos Retrospectivo	Jia, 2020(3); López-Vidal, 2019(6); Yilmaz, 2019(7); Jaime-Pérez, 2019(8); Fu, 2016(11); Laribi, 2016(12); Barcellini, 2014(14); Roumier, 2014(15); Barcellini. 2012(16). Nove estudos retrospectivos

Parecer das agências de ATS e diretrizes internacionais

Adicionalmente, foi conduzida busca nas agências de avaliação de tecnologias em saúde, utilizando como termo para a busca “rituximab”, sendo localizado somente uma recomendação:

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) da Inglaterra e País de Gales avaliou que a evidência de alta qualidade para o tratamento de AIHA com rituximabe é limitada. Basearam-se na revisão com meta-análise de Reynaud de 2014 com apenas um ensaio clínico randomizado (Birgens, 2013) e 20 estudos pequenos, não controlados e heterogêneos, o que seria a melhor evidência disponível para o uso do medicamento. Esses estudos não controlados têm número amostral pequeno e tratam dois tipos diferentes de AIHA, em diferentes populações com desfechos não uniformes, tornando difíceis as comparações das respostas

relatadas e a possibilidade de se chegar a conclusões firmes de evidência. O uso de rituximabe para tratamento da AIHA não é aprovado em bula nesses países²¹.

Também foram encontrados 2 consensos e uma Diretriz.

No **Consenso Internacional** de Jäger de 2019, um grupo de especialistas avaliou o tratamento dos dois tipos de anemia autoimune, com anticorpos quentes (AIHAq) e com anticorpos frios (CAD)¹⁹.

O grupo orienta uso de prednisolona como primeira linha de tratamento para AIHAq, associando rituximabe nos casos graves e precocemente. A resposta geral ao tratamento dos ensaios clínicos randomizados foi de 75% com os dois medicamentos enquanto a monoterapia com rituximabe foi de cerca de 35%. Como segunda linha, o uso de rituximabe é recomendado, com resposta geral de 79%.

Para a anemia hemolítica por anticorpos a frio (CAD), orientam uso de rituximabe com ou sem bendamustina, como primeira linha de tratamento, obtendo uma resposta geral de 50%. Para a segunda linha de tratamento desse tipo de anemia hemolítica, orientam repetir rituximabe ou associar bendamustina ou fludarabina.

No **Consenso para diagnóstico e tratamento de crianças com AIHA**, o Grupo de Estudos de Célula Vermelha da Associação Italiana de hemato-oncologia pediátrica (Ladogan, 2017) recomenda o tratamento de primeira linha para wAIHA com corticoide e outras modalidades, conforme clínica apresentada (imunoglobulina, transfusão, plasmaférese). A segunda linha também é com corticoide. O rituximabe não foi utilizado para a AIHAq (18).

Para a CAD, como não há boa resposta ao corticoide, orientam uso de rituximabe como primeira linha, já que é eficaz e seguro. Há resposta em 45 a 60% dos casos, que pode aumentar com a associação com fludarabina.

Nas **Diretrizes de Hill at al**, de 2017, do diagnóstico e tratamento da AIHA primária, há uma divisão em terapia de resgate (emergência) e cuidado sem emergência. A investigação de possível causa para ser afastada e transfusão de sangue, conforme gravidade da anemia, devem ser realizadas na emergência, enquanto o tratamento de resgate da AIHAq pode incluir imunoglobulina IV, plasmaferese, metilprednisolona e esplenectomia. Para o tratamento de resgate da CAD, sugerem plamaferese, já que não há boa resposta aos corticoides.

Para o tratamento fora das situações de emergência, há recomendações preventivas de tromboembolismo venoso, osteoporose e proteção gástrica. Para o tratamento da AIHAq primária, a primeira linha são os corticoides e, se não houver resposta, sugerem como segunda linha de tratamento o rituximabe. Para a terceira linha de tratamento, sugerem em ordem alfabética, mostrando a não preferência por nenhuma terapia em particular: azatioprina, ciclosporina, danazol, micofenolato e esplenectomia. Para falha da terceira linha, citam alemtuzumabe, ciclofosfamida, transplante de células tronco.

Para o tratamento da CAD, recomendam que evitar exposições ao frio é essencial, já que ela é menos responsiva ao tratamento medicamentoso do que a AIHAq. Como primeira linha de tratamento, sugerem rituximabe e associação com fludarabina, se necessário. (20)

Referências

1. Arora et al. Autoimmune hemolytic anemia in children: Clinical presentation and treatment outcome. Asian Journal of transfusion Science; 2021.
2. Liu A-yP CD. Disease-modifying treatments for primary autoimmune haemolytic anaemia. Cochrane2021.
3. Jia MN, Qiu Y, Wu YY, Cai H, Zhou DB, Cao XX, et al. Rituximab-containing therapy for cold agglutinin disease: a retrospective study of 16 patients. Sci Rep. 2020;10(1):12694.
4. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Randen U, Tvedt THA, Fattizzo B, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. Blood. 2020;136(4):480-8.
5. Chao et al. Efficacy and safety of rituximab in autoimmune and microangiopathic hemolytic anemia: a systematic review and meta-analysis. Exp Hematol Oncol (2020) 9:6 ed2020.
6. López-Vidal H, Peña C, Gajardo C, Valladares X, Cabrera C ME. Anemia hemolítica autoinmune en Chile: un análisis retrospectivo de 43 pacientes / Autoimmune hemolytic anemia: review of 43 cases. Rev. méd. Chile; 2019. p. 836-41.
7. Yılmaz F, Kiper D, Koç M, Karslı T, Kılınç M, Gediz F, et al. Clinical Features and Treatment Outcomes of Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: A Retrospective Analysis of 60 Turkish Patients. Indian J Hematol Blood Transfus. 2019;35(3):523-30.
8. Jaime-Pérez JC, Aguilar-Calderón P, Salazar-Cavazos L, Gómez-De León A, Gómez-Almaguer D. Treatment of autoimmune hemolytic anemia: real world data from a reference center in Mexico. Blood Res. 2019;54(2):131-6.
9. Fattizzo B, Zaninoni A, Pettine L, Cavallaro F, Di Bona E, Barcellini W. Low-dose rituximab in autoimmune hemolytic anemia: 10 years after. Blood. 133. United States2019. p. 996-8.
10. Ducassou S, Leverger G, Fernandes H, Chambost H, Bertrand Y, Armari-Alla C, et al. Benefits of rituximab as a second-line treatment for autoimmune haemolytic anaemia in children: a prospective French cohort study. Br J Haematol. 2017;177(5):751-8.
11. Fu R, Yan S, Wang X, Wang G, Qu W, Wang H, et al. A monocentric retrospective study comparing pulse cyclophosphamide therapy versus low dose

rituximab in the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in adults. *Int J Hematol.* 2016;104(4):462-7.

12. Laribi K, Bolle D, Ghnaya H, Sandu A, Besançon A, Denizon N, et al. Rituximab is an effective and safe treatment of relapse in elderly patients with resistant warm AIHA. *Ann Hematol.* 2016;95(5):765-9.

13. Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, Ledochowski S, Durupt S, Michallet AS, et al. Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies. *Autoimmun Rev.* 2015;14(4):304-13.

14. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, Radice T, Nicelle I, Di Bona E, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood.* 2014;124(19):2930-6.

15. Roumier M, Loustau V, Guillaud C, Languille L, Mahevas M, Khellaf M, et al. Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients. *Am J Hematol.* 2014;89(9):E150-5.

16. Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, Imperiali FG, Battista ML, Di Bona E, et al. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies. *Blood.* 2012;119(16):3691-7.

17. Berentsen S, Randen U, Vågan AM, Hjorth-Hansen H, Vik A, Dalgaard J, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood.* 2010;116(17):3180-4.

18. Ladogana S, Maruzzi M, Samperi P, Condorelli A, Casale M, Giordano P, et al. Second-line therapy in paediatric warm autoimmune haemolytic anaemia. Guidelines from the Associazione Italiana Onco-Ematologia Pediatrica (AIEOP). *Blood Transfus.* 2018;16(4):352-7.

19. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev.* 2020;41:100648.

20. Hill Q.A, Stamps R, Massey E, Grainger J.D, Provan D and Hill A. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolityc anaemia. *British Journal of Haematology*, 2017, 176, 395-411.

21. NICE Guidance. Autoimmune haemolytic anaemia: rituximab. Evidence summary [ESUOM39] Published: 10 February 2015. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/esuom39.

APÊNDICE 2 - HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
Relatório Recomendação nº 941/2024	Atualização de Conteúdo	-	-
Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 27, de 26 de novembro de 2018	Primeira versão do documento	-	-



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



DISQUE
SAÚDE **136**