

**PROVEDOR(A)
ADMINISTRADOR(A)**

**⇒ PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE**

Diário Oficial da União Nº 228, Seção 1, segunda-feira, 25 de Novembro de 2013

Prezados Senhores,

**SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
PORTARIA No- 1.308, DE 22 DE NOVEMBRO DE 2013**

Ficam aprovados, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Anemia Hemolítica Autoimune, 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, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Atenciosamente,

Maria Fátima da Conceição
Superintendente Técnica
mkc



N.º 228 - Seção 1, segunda-feira, 25 de novembro de 2013

Ministério da Saúde

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA No- 1.308, DE 22 DE NOVEMBRO DE 2013

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

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a anemia hemolítica autoimune no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando as atualizações bibliográficas feitas após a Consulta Pública nº 38/SAS/MS, de 21 de outubro de 2010, e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas consequentemente publicado em portaria; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão de Incorporação de Tecnologias do SUS (CITEC), do Departamento de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e da Assessoria Técnica da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS/MS), resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo desta Portaria, 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, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou do seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da anemia hemolítica autoimune.

Art. 3º Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 708/SAS/MS, de 17 de dezembro de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 244, de 22 de dezembro de 2010, Seção 1, página 96.

HELVÉLCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE

1 Metodologia de busca e avaliação da literatura

Foi realizada busca na base de dados MedLine/Pubmed com os termos "Anemia, Hemolytic, Autoimmune" [Mesh] AND "Diagnosis" [Mesh] AND "Therapeutics" [Mesh], restringindo-se a

estudos em humanos, o que resultou em 345 artigos. Quando realizada a pesquisa em relação à terapêutica com os termos "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh] com restrição para ensaios clínicos randomizados, meta-análises e estudos em humanos, foram encontradas 19 publicações.

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

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

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

Na base Medline/Pubmed, utilizando-se os termos "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh] AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang])) foram encontrados 7 estudos.

A busca na base Embase, usando os mesmos termos e filtros, identificou 27 estudos. Não foram localizadas revisões sistemáticas da Cochrane sobre o tema.

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

2 Introdução

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

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

A AHA também pode ser classificada com base em sua etiologia. A AHA idiopática ou primária não apresenta correlação com a doença de base, já a secundária está associada a doenças linfoproliferativas, imunodeficiências, uso de medicamentos ou neoplasias.

As doenças linfoproliferativas são responsáveis por mais da metade dos casos de AHA secundária. Nos pacientes com doença idiopática, a prevalência é maior em mulheres, com pico entre a quarta e quinta décadas de vida(4).

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

2.1 AHA por anticorpos "quentes"

Os anticorpos que reagem à temperatura corporal são quase sempre IgG, raramente IgM ou IgA. Os anticorpos "quentes" são responsáveis por cerca de 70% a 80% de todos os casos de AHA, que pode ocorrer em qualquer idade, sendo mais comum em mulheres adultas. AHA a quente é classificada como secundária em cerca de 25% dos casos. Neoplasias linfoides e doenças do colágeno, como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e

imunodeficiências(5), são as doenças mais frequentemente associadas. Medicamentos tais como cefalosporinas, levodopa, metildopa, penicilinas, quinidina e anti-inflamatórios não esteroidais(3) também são classicamente descritos como causadores de AHAI a quente.

2.2 AHAI por anticorpos "frios"

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

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

Hemoglobinúria paroxística a frio é um subtipo raro de AHAI descrita inicialmente como manifestação de sífilis terciária. Em virtude do significativo declínio da ocorrência de sífilis terciária, os raros casos relatados nos últimos anos estão relacionados a infecções virais, especialmente em crianças. A patogênese resulta da formação do anticorpo policlonal de Donath-Landsteiner, um anticorpo IgG direcionado ao antígeno P da superfície da membrana eritrocitária.

Este anticorpo ativa diretamente a cascata de complemento, causando hemólise intravascular. Os anticorpos geralmente aparecem cerca de uma semana após o início das infecções e persistem por 1-3 meses.

As crises são precipitadas quando há exposição ao frio e estão associadas à hemoglobinúria, calafrios, febre e dor abdominal e nos membros inferiores. A doença usualmente tem curso autolimitado(8).

3 Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10)

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

4 Diagnóstico

4.1 Diagnóstico clínico

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

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

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

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

4.2 Diagnóstico laboratorial

Para o diagnóstico de AHAI devem ser realizados os seguintes exames complementares:

- hemograma com contagem de plaquetas: deve evidenciar anemia caracterizada por hemoglobina abaixo de 13 g/dL em homens e abaixo de 12 g/dL em mulheres. Plaquetopenia (contagem total de plaquetas abaixo de 150.000/mm³) associa-se à síndrome de Evans;
- teste de Coombs direto: deve ser positivo, caracterizando anticorpos ligados à superfície das hemácias;
- teste para comprovação de hemólise: caracteriza-se por aumento de reticulócitos e desidrogenase láctica (DHL), além de redução dos níveis séricos de haptoglobina. A bilirrubina indireta pode estar elevada nos pacientes com hemólise grave. Para o diagnóstico de hemólise, pelo menos um destes testes deve estar alterado, sendo a haptoglobina o mais sensível;
- identificação do anticorpo ligado à superfície das hemácias (realizada no teste de Coombs): na AHAI a quente, o exame usualmente revela IgG ligada às hemácias; na AHAI das aglutininas a frio, em geral revela C3 ligado às hemácias, sugerindo a presença de anticorpo da classe IgM(13); e
- pesquisa de autocrioaglutininas (crioaglutininas ou aglutinação a frio): é usualmente positiva nas AHAI das aglutininas a frio.

5 Critérios de inclusão

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

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

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

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

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

6 Critérios de exclusão

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

7 Casos especiais

A síndrome de Evans é uma doença incomum de adultos e crianças, com prevalência não definida, em que há uma combinação de AHAI e púrpura trombocitopênica idiopática, associada ou não a neutropenia. A maioria dos casos é idiopática, mas vários relatos descrevem

associação com lúpus eritematoso sistêmico, doenças linfoproliferativas e após transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas(1).

A síndrome é caracterizada por períodos de remissão e exacerbação.

O melhor tratamento para esta doença não está estabelecido, uma vez que ocorre resposta insatisfatória aos medicamentos utilizados tanto para AHAI quanto para púrpura trombocitopênica idiopática.

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

8 Tratamento

O tratamento tem por objetivo reduzir o grau de hemólise, acarretando elevação dos níveis de hemoglobina e melhora dos sintomas.

Nos casos de AHAI secundária, é importante realizar também o tratamento da causa-base, seja pela suspensão de fármacos que possam estar desencadeando o processo, seja pelo tratamento de doenças linfoproliferativas ou autoimunes associadas. A correta identificação do tipo de AHAI é fundamental, já que o tratamento e o curso da doença são distintos.

Vários autores indicam suplementação com ácido fólico, uma vez que o consumo medular dessa vitamina aumenta em razão da maior eritropoese que ocorre nos pacientes. A deficiência do ácido fólico pode resultar em crise megaloblástica, quando a medula não consegue fabricar hemácias adequadamente, acarretando anemia grave.

Há poucos estudos clínicos controlados para o tratamento da doença, sendo a maior parte das evidências de tratamento proveniente de série de casos(4,5,15-18).

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

8.1 AHAI por anticorpos "quentes"

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

Glicocorticoides

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

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

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

Esplenectomia

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

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

Imunossuppressores/Imunomoduladores

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

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

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

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

8.2 Doença das aglutininas a frio (crioaglutininas)

Neste tipo de AHAI, o tratamento é feito basicamente com proteção contra o frio. Na forma primária, as taxas de resposta ao tratamento são baixas, geralmente inferiores a 20%, de forma que indicação de tratamento farmacológico, geralmente com imunossuppressores ou citotóxicos, é feita apenas nos casos com maior prejuízo na qualidade de vida. Outra modalidade terapêutica é a plasmaférese.

Corticosteroides não são efetivos, assim como a esplenectomia. Nas formas secundárias o tratamento se dirige à doença de base.(7)

Agentes citotóxicos

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

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

Proteção contra o frio

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

Plasmaférese

Pode ser usada como tratamento adjuvante, para remover anticorpos IgM da circulação, levando a uma redução da hemólise. O efeito da plasmaférese é fugaz, pois o tempo médio necessário para a produção de novos anticorpos é de 5 dias, o que dificulta seu uso no tratamento crônico. Além disso, o procedimento necessita de preparo especial, como ambiente aquecido e aquecimento do sangue durante a fase extracorpórea. A plasmaférese deve ser reservada para casos de hemólise e anemia grave (he5moglobina abaixo de 7 g/dL) e para pacientes com sintomas neurológicos associados(1).

8.3 Hemoglobinúria paroxística a frio

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

A esplenectomia não está indicada nesta situação, uma vez que a hemólise é intravascular(2).

8.4 Fármacos

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

8.5 Esquemas de administração

- Glicocorticoides: dose inicial de 1 mg/kg/dia de prednisona.

Para criança, a dose é similar. Quando os níveis de hemoglobina encontram-se acima de 10 g/dL, as doses de prednisona podem ser reduzidas para 0,5 mg/kg/dia após 2 semanas. Mantendo-se controlados os níveis de hemoglobina, a prednisona deve ser diminuída lentamente no período de 3 meses(21). A dose de metilprednisolona indicada é de 100-200 mg/dia por até 14 dias. Para o tratamento da síndrome de Evans, ver Casos Especiais.

- Ciclofosfamida: 100 mg/dia, por via oral, ou 500-700 mg, por via intravenosa a cada 4-6 semanas. Para crianças a dose preconizada é de 2 mg/kg.
- Ciclosporina: 5-10 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 2 doses diárias.
- Imunoglobulina humana: 400-1.000 mg/kg/dia, por via intravenosa, por 5 dias A manutenção pode ser necessária e é feita a cada 21 dias.
- Ácido Fólico: 5-10 mg/dia, por via oral, 1 vez ao dia.

8.6 Tempo de tratamento - critérios de interrupção

Os pacientes com AHAI apresentam uma doença crônica com períodos de remissão e recidiva. O tratamento deve ser instituído quando os pacientes apresentarem crise hemolítica e desenvolverem

anemia conforme orientação(1,5).

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

8.7 Benefícios esperados

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

9 Monitorização

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

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

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

Glicocorticoides (prednisona ou metilprednisolona)

Antes do início do tratamento, os pacientes devem ser monitorizados em relação a glicemia de jejum, potássio, colesterol total, triglicerídios e aferição da pressão arterial. Durante o uso de corticosteroides, devem ser reavaliados clinicamente no mínimo de 3 em 3 meses e laboratorialmente no mínimo 1 vez ao ano. Hipertensão arterial deve ser tratada com anti-hipertensivos. Hiperglicemia deve ser tratada com dieta e, se necessário, com antidiabéticos orais ou insulina; hipopotassemia, com reposição de cloreto de potássio oral (600-1.200 mg/dia).

Ciclofosfamida

Deve ser realizado hemograma com contagem de plaquetas semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e, após, mensalmente ou se houver mudança nas doses.

Também deve ser realizado controle da função hepática (ALT/TGP, AST/TGO, GGT e bilirrubinas), na mesma periodicidade dos hemogramas nos primeiros 6 meses e depois trimestralmente. Em caso de surgimento de neutropenia (abaixo de 1.500/mm³), a dose do fármaco deve ser reduzida em 50%. Elevação das enzimas hepáticas (qualquer valor acima do limite superior da normalidade) deve levar à interrupção temporária do fármaco, com redução de 50% da dose após a normalização dos níveis.

Ciclosporina

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

Imunoglobulina humana

Os pacientes podem apresentar reações adversas relacionadas à infusão (febre, náusea, vômitos), devendo ela ser suspensa se ocorrer qualquer um destes sintomas. Este medicamento deve ser usado com cuidado em pacientes com condições que possam levar à perda de função

renal (idosos, doença renal prévia, diabetes melito, sépsis) por existirem relatos de casos de indução de insuficiência renal aguda.

Outra complicação relatada é anemia hemolítica. Para a monitorização destes efeitos adversos, devem ser realizados exames laboratoriais (nível sérico de creatinina, hemograma) e avaliação clínica de efeitos adversos relacionados a infusão e débito urinário.

10 Acompanhamento pós-tratamento

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

11 Regulação/controle/avaliação pelo gestor

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

12 Termo de esclarecimento e responsabilidade (TER)

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

13 Referências bibliográficas

- 1.Engelfriet CP, Overbeeke MA, von dem Borne AE. Autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol.* 1992;29(1):3-12.
- 2.Gertz MA. Management of cold haemolytic syndrome. *Br J Haematol.* 2007;138(4):422-9.
- 3.Pirofsky B. Clinical aspects of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol.* 1976;13(4):251-65.
- 4.Berentsen S, Beiske K, Tjønnfjord GE. Primary chronic cold agglutinin disease: an update on pathogenesis, clinical features and therapy. *Hematology.* 2007;12(5):361-70.
- 5.Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies: new and traditional approaches to treatment. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2008;6(10):739-41.
- 6.Ulvestad E, Berentsen S, Bø K, Shammas FV. Clinical immunology of chronic cold agglutinin disease. *Eur J Haematol.* 1999;63(4):259-66.
- 7.Berentsen S, Tjønnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Rev.* 2012;26(3):107-15.
- 8.Rosse WF, Adams JP. The variability of hemolysis in the cold agglutinin syndrome. *Blood.* 1980;56(3):409-16.
- 9.Pirofsky B. Immune haemolytic disease: the autoimmune haemolytic anaemias. *Clin Haematol.* 1975;4(1):167-80.
- 10.Petz LD. Autoimmune hemolytic anemia. *Hum Pathol.* 1983;14(3):251-5.
- 11.Gibson J. Autoimmune hemolytic anemia: current concepts. *Aust N Z J Med.* 1988;18(4):625-37.
- 12.Buchanan GR, Boxer LA, Nathan DG. The acute and transient nature of idiopathic immune hemolytic anemia in childhood. *J Pediatr.* 1976;88(5):780-3.

13. Pirofsky B, Bardana EJ. Autoimmune hemolytic anemia. II. Therapeutic aspects. *Ser Haematol.* 1974;7(3):376-85.
14. Rackoff WR, Manno CS. Treatment of refractory Evans syndrome with alternate-day cyclosporine and prednisone. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1994;16(2):156-9.
15. Ferrara F, Copia C, Annunziata M, di Noto R, Russo C, Palmieri S, et al. Complete remission of refractory anemia following a single high dose of cyclophosphamide. *Ann Hematol.* 1999;78(2):87-8.
16. Emilia G, Messora C, Longo G, Bertesi M. Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol.* 1996;93(2):341-4.
17. Dündar S, Ozdemir O, Ozcebe O. Cyclosporin in steroidresistant auto-immune haemolytic anaemia. *Acta Haematol.* 1991;86(4):200-2.
18. Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients. *Am J Hematol.* 1993;44(4):237-42.
19. Crowther M, Chan YL, Garbett IK, Lim W, Vickers MA, Crowther MA. Evidence-based focused review of the treatment of idiopathic warm immune hemolytic anemia in adults. *Blood.* 2011; 118(15): 4036- 40.
20. Zupanska B, Lawkowicz W, Górská B, Kozłowska J, Ochocka M, Rokicka-Milewska R, et al. Autoimmune haemolytic anaemia in children. *Br J Haematol.* 1976;34(3):511-20.
21. Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev.* 2008;22(1):17-31.
22. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol.* 2002;69(4):258-71.
23. Moyo VM, Smith D, Brodsky I, Crilley P, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 2002;100(2):704-6.
24. Panceri R, 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.
25. Consensus statement from the U.S. National Institutes of Health (NIH). Intravenous immunoglobulin: prevention and treatment of disease. *Int J Technol Assess Health Care.* 1991;7(4):643.
26. Majer RV, Hyde RD. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune haemolytic anaemia. *Clin Lab Haematol.* 1988;10(4):391-5.
27. Salama A, Mahn I, Neuzner J, Graubner M, Mueller-Eckhardt C. IgG therapy in autoimmune haemolytic anaemia of warm type. *Blut.* 1984;48(6):391-2.
28. Zupanska B, Sylwestrowicz T, Pawelski S. The results of prolonged treatment of autoimmune haemolytic anaemia. *Haematologia (Budap).* 1981;14(4):425-33.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
CICLOFOSFAMIDA, CICLOSPORINA E IMUNOGLOBULINA HUMANA

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

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

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

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

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

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

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

Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

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

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

- () ciclofosfamida
- () ciclosporina
- () imunoglobulina humana

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		

Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:

Assinatura e carimbo do médico		
Data: _____		

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias:

uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

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

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