

PROTEÇÃO CONTRA O FRIO

É uma medida efetiva para os casos deste tipo de AHAI. O paciente deve ser orientado a se manter aquecido mesmo durante o verão. Proteção das extremidades com meias e luvas é altamente recomendada (4).

PLASMAFERESE

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

8.3 - HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA AO FRIO

A terapia desta AHAI envolve elementos do tratamento dos dois tipos descritos anteriormente. Como o mecanismo autoimune básico depende da produção de IgG, prednisona é a primeira linha de tratamento. As doses preconizadas são as mesmas da AHAI por anticorpos "quentes". 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 ciclofosfamida (100 mg/dia para adultos e 2 mg/kg para crianças). Esplenectomia não está indicada nesta situação, uma vez que a hemólise é intravascular(2).

8.4 - FÁRMACOS

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

- Ácido Fólico: comprimido de 5 mg.

8.5- ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Corticosteroides: dose inicial de 1 mg/kg/dia de prednisona. Para criança, a dose é similar. Quando os níveis de hemoglobina encontram-se superiores a 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(14). 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.
- 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.

8.6 - TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPTÃO

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 em elevação da 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 diminuem a capacidade funcional, a hemoglobina deve ser mantida em níveis que diminuam os sintomas (25).

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

- GLICOCORTICÓIDES (prednisona ou metilprednisolona)

Antes do início do tratamento, os pacientes devem ser monitorizados em relação a glicemia de jejum, potássio, colesterol total, triglicéridos 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 anti-diabéticos 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 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 2 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

- Engelfriet CP, Overbeeke MA, von dem Borne AE. Autoimmune hemolytic anemia. Semin Hematol. 1992 Jan;29(1):3-12.
- Gertz MA. Management of cold haemolytic syndrome. Br J Haematol. 2007 Aug;138(4):422-9.
- Pirofsky B. Clinical aspects of autoimmune hemolytic anemia. Semin Hematol. 1976 Oct;13(4):251-65.
- Berentsen S, Beiske K, Tjonnfjord GE. Primary chronic cold agglutinin disease: an update on pathogenesis, clinical features and therapy. Hematology. 2007 Oct;12(5):361-70.
- Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies: new and traditional approaches to treatment. Clin Adv Hematol Oncol. 2008 Oct;6(10):739-41.
- Ulvestad E, Berentsen S, Bo K, Shamma FV. Clinical immunology of chronic cold agglutinin disease. Eur J Haematol. 1999 Oct;63(4):259-66.
- Rosse WF, Adams JP. The variability of hemolysis in the cold agglutinin syndrome. Blood. 1980 Sep;56(3):409-16.
- Pirofsky B. Immune haemolytic disease: the autoimmune haemolytic anaemias. Clin Haematol. 1975;4:167-80.
- Petz LD. Autoimmune hemolytic anemia. Hum Pathol. 1983 Mar;14(3):251-5.
- Gibson J. Autoimmune hemolytic anemia: current concepts. Aust N Z J Med. 1988 Jun;18(4):625-37.
- Buchanan GR, Boxer LA, Nathan DG. The acute and transient nature of idiopathic immune hemolytic anemia in childhood. J Pediatr. 1976 May;88(5):780-3.
- Pirofsky B, Bardana EJ, Jr. Autoimmune hemolytic anemia. II. Therapeutic aspects. Ser Haematol. 1974;7(3):376-85.
- Zupanska B, Lawkowicz W, Gorska B, Kozłowska J, Ochocka M, Rokicka-Milewska R, et al. Autoimmune haemolytic anaemia in children. Br J Haematol. 1976 Nov;34(3):511-20.
- Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. Blood Rev. 2008 Jan;22(1):17-31.
- 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.
- Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. Am J Hematol. 2002 Apr;69(4):258-71.
- 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.
- Panceri R, Frascini D, Tornotti G, Masera G, Locasciulli A, Bacigalupo A. Successful use of high-dose cyclophosphamide in a child with severe autoimmune hemolytic anemia. Haematologica. 1992 Jan-Feb;77(1):76-8.

19. Emilia G, Messori 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.

20. Dundar S, Ozdemir O, Ozcebe O. Cyclosporin in steroid-resistant auto-immune haemolytic anaemia. Acta Haematol. 1991;86(4):200-2.

21. 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.

22. Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, Busse 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.

23. Majer RV, Hyde RD. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune haemolytic anaemia. Clin Lab Haematol. 1988;10(4):391-5.

24. 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.

25. Zupanska B, Sylwestrowicz T, Pawelski S. The results of prolonged treatment of autoimmune haemolytic anaemia. Haematologia (Budap). 1981 Dec;14(4):425-33.

26. Rackoff WR, Manno CS. Treatment of refractory Evans syndrome with alternate-day cyclosporine and prednisone. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1994 May;16(2):156-9.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

METILPREDNISOLONA, 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 do (s) medicamento (s) metilprednisolona, ciclofosfamida, ciclosporina e imunoglobulina humana, indicados para o tratamento da anemia hemolítica auto-imune.

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

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

- redução da hemólise, com elevação da 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 metilprednisolona, ciclosporina e imunoglobulina humana na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- ciclofosfamida não deve ser usada durante a gestação pelo risco de má formação do feto;
- efeitos adversos da metilprednisolona: retenção de líquidos, aumento da pressão arterial, problemas no coração, fraqueza nos músculos, problema nos ossos (osteoporose), problemas de estômago (úlceras), inflamação do pâncreas (pancreatite), dificuldade de cicatrização de feridas, pele fina e frágil, irregularidades na menstruação e manifestação de diabetes melito;
- efeitos adversos da ciclofosfamida: náuseas, 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 triglicéridos, 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 este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo 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 tratamento, desde que assegurado o anonimato.

O meu tratamento constará dos seguintes medicamentos:

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

Local: Data:		
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
<hr/> Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico Responsável:	CRM:	UF:
<hr/> 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: 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.