§ 2º - É obrigatória a observância desse Protocolo para fins

de dispensação de medicamento nele previsto. § 3º - É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da anemia hemolítica auto-imune, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do Protocolo.

§ 4° - 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. 2º - Esta Portaria entra em vigor na data de sua pu-

ALBERTO BELTRAME

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTO-IMUNE

1 - METODOLOGIA DE BUSCA 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, metanálises e estudos em humanos, foram encontrados 19 publicações.

Na biblioteca Cochrane, utilizando-se o termo "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.

2 - INTRODUCÃO

Anemia hemolítica auto-imune (AHAI) é uma condição clínica incomum em que autoanticorpos se ligam à superfície dos eritrócitos, ocasionando sua destruição via sistema complemento ou sistema reticuloendotelial1

A AHAI é classificada de acordo com a temperatura de reatividade dos anticorpos aos eritrócitos. Na AHAI 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 AHAI a frio, os autoanticorpos "frios" se ligam aos eritrócitos em temperaturas entre 4-18°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 anticorpos (3) coexistem.

A AHAI também pode ser classificada com base em sua etiologia. A AHAI idiopática ou primária não apresenta correlação com 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 ÁHAI 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 - AHAI 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 AHAI, que pode ocorrer em qualquer idade, sendo mais comum em mulheres adultas. AHAI 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 infecções mais comumente associadas são pneumonia por micoplasma, usualmente causada pelo Mycobacterium pneumoniae, e mononucleose infecciosa causada pelo vírus Epstein-Barr. A forma mais comum, no entanto, é a idiopática, ocorrendo principalmente em indivíduos na sexta e sétima décadas de vida (4).

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 policional 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 1 semana após o início das infecções e persistem por 1-3 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 (7).

3 - CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- D59.0 Anemia hemolítica auto-imune induzida por droga

- D59.1 Outras anemias hemolíticas auto-imunes

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 (8). Na maioria dos pacientes, a anemia é moderada a grave (hemoglobina entre 6-10 g/dl), estando a sintomatologia relacionada com a velocidade com que ela se instala e a capacidade funcional do indivíduo. Os sintomas estão associados com a anemia, sendo dispneia, fadiga, palpitações e cefaleia os mais comuns. Ao exame físico, encontram-se variados graus de palidez e icterícia, e o baço geralmente está aumentado (1,9). 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

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 2-3 semanas após o início da infecção e se resolvem espontaneamente 2-3 semanas mais tarde (11).

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 inferior a 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 (12);

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

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 superiores a 1:40;

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 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 imunológica, associada ou não a neutropenía. 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 imunológica.

Inexistem estudos randomizados para o tratamento da síndrome de Evans. A maioria dos casos relatados recebeu corticosteróides(26). Inicia-se habitualmente com 1mg/kg/dia de prednisona com o objetivo de elevar os níveis hemoglobina acima de 10 g/dl e as plaquetas acima de 50.000/mm(3), realizando posteriormente redução lenta da base.

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 ensaios clínicos randomizados para o tratamento da doença, sendo a maior parte das evidências de tratamento proveniente de série de casos (4,5,15,19,20,22)

8.1 - AHAÍ POR ANTICORPOS "QUENTES"

Neste tipo de AHAI, podem ser usados corticosteroides e agentes imunossupressores. Além do tratamento medicamentoso, a esplenectomia também tem papel na abordagem dos pacientes.

CORTICOSTEROIDES

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 3 primeiras semanas (3,8,13).

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(13) 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(9,14).

AGENTES IMUNOSSUPRES SORES/IMUNOMODULA-

Este grupo de medicamentos reduz a produção de anticorpos, com taxas de resposta de 40%-60%. Imunossupressores estão indicados em casos de refratariedade a corticosteroides ou 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 1 e 4 meses, devendo o medi-

Ciclofosfamida é o imunossupressor mais comumente utilizado nos pacientes refratários a corticosteroides. Não há estudos clínicos randomizados avaliando seu uso em pacientes com AHAI, porém sua eficácia foi documentada em séries de casos(15-18).

camento em uso ser substituído por outro na ausência de resposta

Outro imunossupressor utilizado é 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 (19,20).

Imunoglobulina humana é ocasionalmente efetiva para pacientes que não responderam ao tratamento anteriormente descrito ou para aqueles com anemia de rápida evolução, grave e com risco iminente de óbito. Não há estudos controlados, não estando seu uso recomendado como primeira linha de tratamento (21). Uma série de casos relatada por Flores (22) demonstrou que apenas 1/3 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 casos refratários, para pacientes idosos que não suportariam uma esplenectomia e que não responderam aos demais fármacos e para pacientes internados com complicações clínicas associadas e anemia grave com risco de vida (23). À 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 3 semanas (24).

ESPLENECTOMIA

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 2 semanas após o procedimento. O princípio desta terapia é a remoção do principal sítio de hemólise extravascular. Em cerca de 50% dos pacientes submetidos à esplenectomia, o uso de corticosteroide ainda será necessário, porém em doses inferiores àquelas utilizadas anteriormente ao procedimento(14).

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 2 semanas antes do procedimento (5,25).

8.2 - DOENÇA DAS AGLUTININAS AO FRIO (CRIOA GLUTININAS)

Neste tipo de AHAI o tratamento é feito com medicamentos citotóxicos. Outras modalidades de tratamento incluem a proteção contra o frio e a plasmaferese

AGENTÉS CITOTÓXICOS

Medicamentos citotóxicos como a ciclofosfamida e a clorambucila são úteis para a redução na produção de anticorpos, tendo seu papel restrito nas formas associadas a doença linfoproliferativa(7), do âmbito da oncologia.

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).

PLASMAFÉRESE

Pode ser usada como tratamento adjuvante para remover anticorpos IgM da circulação, levando a uma redução da hemólise. O efeito da plasmaférese 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. Plasmaférese deve ser reservada para casos de hemólise e anemia grave (hemoglobina abaixo de 7 g/dl) e para pacientes com sintomas neurológicos associados

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

- 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 IN-

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 diminuam 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.

- 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 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 RESPONSABI-LIDADE - 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 Jan;29(1):3-12.
- 2. Gertz MA. Management of cold haemolytic syndrome. Br J Haematol. 2007 Aug;138(4):422-9.

 3. Pirofsky B. Clinical aspects of autoimmune hemolytic
- anemia. Semin Hematol. 1976 Oct;13(4):251-65.
- 4. 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.
- 5. Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies: new and traditional approaches to treatment. Clin Adv Hematol Oncol. 2008 Oct;6(10):739-41.
- 6. Ulvestad E, Berentsen S, Bo K, Shammas FV. Clinical immunology of chronic cold agglutinin disease. Eur J Haematol. 1999 Oct:63(4):259-66.
- 7. Rosse WF, Adams JP. The variability of hemolysis in the cold agglutinin syndrome. Blood. 1980 Sep;56(3):409-16.
- 8. Pirofsky B. Immune haemolytic disease: the autoimmune haemolytic anaemias. Clin Haematol. 1975;4:167-80.
- 9. Petz LD. Autoimmune hemolytic anemia. Hum Pathol. 1983 Mar;14(3):251-5.
- 10. Gibson J. Autoimmune hemolytic anemia: current concepts. Aust N Z J Med. 1988 Jun;18(4):625-37.
- 11. 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.
- 12. Pirofsky B, Bardana EJ, Jr. Autoimmune hemolytic anemia. II. Therapeutic aspects. Ser Haematol. 1974;7(3):376-85.
- 13. Zupanska B, Lawkowicz W, Gorska B, Kozlowska J. Ochocka M, Rokicka-Milewska R, et al. Autoimmune haemolytic anaemia in children. Br J Haematol. 1976 Nov;34(3):511-20.
- 14. Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. Blood Rev. 2008 Jan;22(1):17-31.
- 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 Feb:78(2):87-8.
- 16. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. Am J Hematol. 2002 Apr;69(4):258-71.
- 17. 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.
- 18. 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 Jan-Feb;77(1):76-8.

- 19. 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.
- 20. Dundar S, Ozdemir O, Ozcebe O. Cyclosporin in steroidresistant 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, 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.
- 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 refractaroy Evans syndrome with alternate-day cyclosporine and prednisone. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1994 May;16(2):156-9.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDA-

METILPREDNISOLONA, CICLOFOSFAMIDA, CICLOS-PORINA E IMUNOGLOBULINA HUMANA.

(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 pelo foram resolvidas 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 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 ma-
- 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

Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
Assinatura do paciente ou do responsáve	legal	
	ans.	T TT
Médico Responsável:	CRM:	UF:
Médico Responsável:	CRM:	UF:
Assinatura e carimbo do médico	CRM:	UF:

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.

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.