

BMJ Best Practice

Anemia hemolítica

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	7
Rastreamento	7
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	15
Tratamento	17
Abordagem passo a passo do tratamento	17
Visão geral do tratamento	20
Opções de tratamento	22
Novidades	30
Acompanhamento	31
Recomendações	31
Complicações	31
Prognóstico	32
Diretrizes	33
Diretrizes de diagnóstico	33
Diretrizes de tratamento	33
Nível de evidência	34
Referências	35
Imagens	38
Aviso legal	42

Resumo

- ◇ Apresenta-se com desenvolvimento agudo ou subagudo de fadiga ou icterícia, podendo incluir ortostase e esplenomegalia leve.
- ◇ Anemia, reticulocitose, haptoglobina baixa, lactato desidrogenase (LDH) alto e bilirrubina indireta elevada sugerem hemólise.
- ◇ O teste de antiglobulina direto (Coombs) é importante para diferenciar entre etiologias imunes e não imunes. A análise de esfregaço de sangue periférico é importante para identificar a causa subjacente.
- ◇ Os corticosteroides geralmente são usados como terapia de primeira linha em casos mediados imunologicamente. A descontinuação de agentes desencadeantes (por exemplo, medicamentos suspeitos) e os cuidados de suporte constituem a base do tratamento para muitos subtipos.
- ◇ A vacinação prévia contra organismos encapsulados é importante se a esplenectomia é possível.

Definição

A anemia hemolítica inclui algumas condições que resultam na destruição prematura de eritrócitos. As causas comuns incluem autoanticorpos, medicamentos e malignidade subjacente, mas a condição também pode resultar de algumas condições hereditárias, como as hemoglobinopatias.

Epidemiologia

A epidemiologia da anemia hemolítica varia de acordo com a causa subjacente. A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, por exemplo, é um defeito ligado ao cromossomo X no metabolismo enzimático, causando hemólise após doença ou após o uso de determinados medicamentos. Ela foi a primeira a ser descrita e constitui a deficiência mais comum de enzimas eritrocitárias que resulta na redução da expectativa de vida do eritrócito. Sua prevalência é de amplo espectro, de 50% entre judeus curdos a <1:1000 entre norte-europeus.[1] Ela é encontrada entre as populações da China e do Sudeste Asiático, mas é rara no Japão. A deficiência é muito comum na África Ocidental e sua prevalência entre homens negros é de 11%.[2] Ocorre em <10% de mulheres negras e, em menor frequência, nos povos da bacia do Mediterrâneo.[3]

A anemia hemolítica por anticorpos a quente é a anemia hemolítica mais comum com uma causa autoimune e afeta mais mulheres que homens. Ela pode surgir de maneira espontânea ou associada a doenças como lúpus eritematoso sistêmico (LES), linfoma ou leucemia linfocítica crônica.[4] [5] Os medicamentos são uma causa rara, mas bem-documentada, da anemia hemolítica. Estima-se a ocorrência em 1 entre 1 milhão de pessoas.[6]

Etiologia

Existem muitas causas de hemólise.

- As causas hereditárias recaem em 3 amplas categorias:
 - Defeitos hereditários dos eritrócitos (defeitos na membrana) – esferocitose hereditária, eliptocitose, piropoiquilocitose
 - Deficiências enzimáticas – deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, deficiência em piruvato quinase
 - Produção anormal de hemoglobina (Hb) – anemia falciforme, talassemia.
- A anemia hemolítica adquirida pode ser subdividida em etiologias imunes e não imunes:
 - Os autoanticorpos são a causa das anemias hemolíticas mediadas imunologicamente, geralmente como parte de outras condições autoimunes (por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico [LES], artrite reumatoide, esclerodermia) ou podem estar associados a um distúrbio linfoproliferativo (linfoma não Hodgkin, leucemia linfocítica crônica).
 - As anemias hemolíticas imunes podem ser divididas em anticorpos reativos ao calor ou ao frio, dependendo da temperatura na qual o anticorpo se liga mais avidamente aos eritrócitos.
 - As anemias hemolíticas aloimunes incluem a doença hemolítica do neonato ou por reação transfusional.
 - Muitos medicamentos são associados à hemólise, alguns por mecanismos mediados imunologicamente; outros, por mecanismos não mediados imunologicamente.

- Outras causas não mediadas imunologicamente da hemólise incluem infecção, trauma de várias formas (hemólise microangiopática, como coagulopatia intravascular disseminada [CIVD], púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica, hipertensão maligna, eclâmpsia, síndrome HELLP [hemólise, enzimas hepáticas elevadas, plaquetopenia] na gestação, valvas cardíacas protéticas mecânicas, hemólise da marcha, lesão térmica, lise osmótica), hiperesplenismo e doença hepática.
- A hemoglobinúria paroxística noturna é uma doença rara que resulta em um defeito adquirido na membrana do eritrócito e em hemólise subsequente.

Fisiopatologia

A anemia hemolítica resulta da destruição intravascular ou extravascular dos eritrócitos. A hemólise extravascular resulta da destruição acelerada de glóbulos vermelhos por células do sistema reticuloendotelial, em razão do ataque imunológico por anticorpos, como ocorre em uma anemia hemolítica autoimune a quente. A hemólise intravascular resulta da destruição de glóbulos vermelhos na vasculatura, em razão de lise mediada por complemento ou de trauma direto dos glóbulos vermelhos, causado por uma valva cardíaca protética ou por processo microangiopático.

A hemólise autoimune é mais frequente por causa da destruição extravascular dos glóbulos vermelhos revestidos por um autoanticorpo (Coombs positivo). Como seções da membrana do eritrócito são removidas pelas células reticuloendoteliais, os eritrócitos com uma área de superfície menor assemelham-se a esferócitos no esfregaço de sangue periférico. Em contraste, a ruptura traumática dos glóbulos vermelhos por processos microangiopáticos resulta na produção de fragmentos de glóbulos vermelhos (ou esquistócitos) no esfregaço. Isso também resulta na liberação de lactato desidrogenase (LDH) e de hemoglobina (Hb) dos eritrócitos na circulação, o que pode causar a hemoglobinúria. A Hb livre é ligada pela haptoglobina, o que resulta na redução da haptoglobina observada em muitos casos de anemia hemolítica. As causas hereditárias da anemia hemolítica, inclusive os defeitos na membrana, as mutações enzimáticas e as hemoglobinopatias, geralmente resultam em anemia devido à expectativa de vida significativamente reduzida dos eritrócitos e à remoção de glóbulos vermelhos senescentes pelo baço.

[Fig-1]

[Fig-2]

Classificação

Anemia hemolítica adquirida: imune ou não imune

Imune (teste de antiglobulina direto geralmente positivo):

- Anemia hemolítica autoimune por anticorpos a quente: o anticorpo (geralmente a imunoglobulina G [IgG]) liga-se mais avidamente à temperatura corporal normal. Esse tipo de anemia está associado a doenças subjacentes, como lúpus eritematoso sistêmico (LES), linfoma e leucemia linfocítica crônica.
- Anemia hemolítica autoimune por anticorpos a frio: o anticorpo liga-se ao eritrócito a uma temperatura abaixo da temperatura corporal. (geralmente a imunoglobulina M [IgM], mas pode ser a IgG). Essa anemia pode ser idiopática ou associada à infecção ou malignidade.
- Anemia hemolítica imune induzida por medicamentos.
- Anemia hemolítica aloimune: doença hemolítica do neonato ou por reação transfusional.

Não imune (teste de antiglobulina direto negativo):

- Infecção: malária, babesiose, bartonelose.
- Toxinas bacterianas: infecção por *Clostridium perfringens*.
- Induzida por medicamentos (por mecanismo não imune).
- Trauma: hemólise microangiopática, como coagulopatia intravascular disseminada (CIVD), púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica, eclâmpsia, síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas, plaquetopenia) na gestação; valva cardíaca protética mecânica; hemólise da marcha.
- Doença da membrana (adquirida): hemoglobinúria paroxística noturna, doença hepática.
- Lesão térmica.
- Lise osmótica.
- Hiperesplenismo.

Anemia hemolítica congênita

Doenças da membrana dos glóbulos vermelhos:

- Esferocitose hereditária
- Eliptocitose
- Piroptocitose

Defeitos nas enzimas eritrocitárias:

- Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase
- Deficiência em piruvato quinase

Hemoglobinopatias:

- Anemia falciforme
- Talassemia

Rastreamento

O rastreamento na população em geral não é prático. Para a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, pode ser válido em populações como os judeus curdos, que apresentam uma prevalência de 50% a 70%.[29] O rastreamento de célula falciforme é feito aquando do nascimento em alguns estados dos EUA. O rastreamento de parentes geralmente não é necessário, exceto quando demonstram evidência clínica de anemia.

Prevenção secundária

Os pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase devem evitar substâncias conhecidas por precipitar ataques, como naftaleno, favas, sulfonamidas, nitrofurantoína, salicilatos, nitritos, dapsona, ribavirina, fenazopiridina ou paraquat.

A vacinação contra organismos encapsulados, como o *Haemophilus influenzae* e o *Streptococcus pneumoniae*, deve ser realizada o mais rápido possível em casos que possam ser tratados com esplenectomia.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 20 anos, negra, apresenta-se ao seu clínico geral alegando fraqueza generalizada, febres e tontura há 2 semanas. Seus sintomas pioraram na semana precedente, com dor torácica na região inferior esquerda e dor abdominal no quadrante superior esquerdo. Foi obtida uma urinálise e a paciente foi tratada para uma infecção do trato urinário (ITU). Ela retorna ao clínico geral com a piora dos sintomas.

Outras apresentações

A apresentação de anemia hemolítica pode ser altamente variável, em razão da ampla variedade de causas subjacentes. Os sintomas comuns estão relacionados à anemia e incluem fadiga, dispneia e tontura. Embora os pacientes com hemólise autoimune possam não apresentar outros sintomas para direcionar o diagnóstico, outras causas podem ser identificadas pela história ou por avaliação laboratorial. A recente exposição a um novo medicamento é uma característica comum, relacionada a uma destruição de eritrócitos mediada por anticorpos ou à resposta associada à deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. Uma história de vida inteira de anemia e hemólise pode indicar uma causa congênita por um defeito na membrana do eritrócito ou por hemoglobinopatia.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Os pacientes podem apresentar características da causa subjacente da anemia hemolítica, bem como sinais de anemia, como fadiga, dispneia e tontura. A associação de sintomas com exposição ao frio pode sugerir a presença de aglutininas a frio.

História

A história completa deve ser colhida, inclusive sobre os medicamentos usados para determinar se há uma etiologia induzida por medicamentos. Determinar o momento de início pode estreitar o diagnóstico diferencial. Por exemplo, um início agudo indicaria uma causa adquirida, enquanto a cronicidade sugere uma causa hereditária.

Exame físico

O exame físico pode mostrar sinais de anemia, icterícia ou esplenomegalia, mas não há sinais específicos da doença.

Os achados físicos das causas subjacentes são diversos e incluem linfadenopatia em casos de doença linfoproliferativa (leucemia linfocítica crônica e linfoma não Hodgkin); sinais cutâneos e articulares específicos em doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico [LES], artrite reumatoide); febre em causas infecciosas, pressão arterial (PA) elevada em gestantes com pré-eclâmpsia ou síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas, plaquetopenia); e deformidades esqueléticas em anemia falciforme ou talassemia, em razão dos aumentos na hematopoiese e da expansão dos ossos durante a infância.

Exames laboratoriais

Os exames iniciais a serem realizados são hemograma completo e o perfil metabólico completo. A anemia com concentração média de hemoglobina corpuscular (CHCM) aumentada geralmente está presente na hemólise (em razão do volume corpuscular aumentado dos reticulócitos). A destruição de eritrócitos e a liberação da hemoglobina (Hb) resultam em lactato desidrogenase (LDH) elevado e em bilirrubina não conjugada. A urinálise mostrará hemoglobinúria em casos de hemólise intravascular. A haptoglobina deve ser solicitada e será baixa na presença de hemólise.

Em seguida, será necessário realizar um esfregaço de sangue periférico para confirmar a presença de reticulócitos. O resultado agregará informações diferenciais quanto à causa da hemólise. A presença de esquistócitos sugere um processo microangiopático (coagulopatia intravascular disseminada [CIVD], púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica, síndrome HELLP) ou um processo traumático (valva cardíaca protética mecânica, hemólise da marcha) como causa. A presença de esferócitos e eliptócitos pode indicar esferocitose hereditária e eliptocitose. Células vesiculares ou células "mordidas" indicam a presença de dano oxidativo na célula. Acantócitos estão presentes na doença hepática. Inclusões de eritrócitos podem ocorrer em infecções, tais como malária, babesiose e infecções por Bartonella.

[Fig-5]

[Fig-4]

Exames subsequentes para detectar a causa específica devem ser direcionados pelo diagnóstico suspeito pela avaliação clínica:

- Um teste de antiglobulina direto positivo (Coombs) está presente em causas imunes de anemia hemolítica.
- O anticorpo Donath-Landsteiner está presente se associado à exposição ao frio. A presença de complemento nos glóbulos vermelhos, mas teste de antiglobulina direto negativo, também sugere uma anemia hemolítica autoimune a frio.
- Deve ser solicitado um fator antinuclear (FAN) para avaliar o LES.
- A eletroforese de Hb detecta hemoglobinopatia.
- O teste para deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase inclui um teste do ponto fluorescente (teste de Beutler), seguido pelo ensaio definitivo da atividade de glicose-6-fosfato desidrogenase por espectrofotometria.
- A hemoglobinúria paroxística noturna é avaliada por citometria de fluxo para CD55/CD59.
- A função renal anormal na presença de hemólise sugere síndrome hemolítico-urêmica ou púrpura trombocitopênica trombótica.
- Testes da função hepática aumentada podem indicar doença hepática.

[VIDEO: Venopunção e flebotomia – Vídeo de demonstração]

Fatores de risco

Fortes

doenças autoimunes

- O lúpus eritematoso sistêmico (LES), a artrite reumatoide e a esclerodermia estão associados a uma maior incidência de anemia hemolítica autoimune (AHAI) a quente devido à produção de autoanticorpos.[4] [5] A incidência de anemia hemolítica clinicamente significativa foi descrita em até 10% de pacientes com LES.[7] Em menor escala, outras entidades, como a artrite reumatoide, a esclerodermia, a dermatomiosite e a doença inflamatória intestinal, apresentam uma incidência aumentada de formação de autoanticorpos.[8] [9]

distúrbios linfoproliferativos

- Os pacientes oncológicos, especificamente aqueles com leucemia linfocítica crônica (LLC), linfoma não Hodgkin (LNH) e distúrbios plasmocíticos, geralmente desenvolvem a AHA a quente.[8] As estimativas da incidência de AHA são de 11% em pacientes com LLC e de 3% em pacientes com LNH.[10] [11] Também existe uma associação entre a AHA e pacientes com LLC tratados com análogos de purina e em pacientes que recebem transfusões de sangue.[12]

valva cardíaca protética

- A hemólise é uma entidade bem-documentada em pacientes com valvas cardíacas protéticas mecânicas. A hemólise que ocorre é basicamente subclínica. No entanto, em 15% dos pacientes a hemólise pode ser grave. Os tipos de prótese que parecem causar uma hemólise mais grave são os dispositivos do tipo bola-gaiola e as valvas de folheto duplo.[13]
- A hemólise é incomum em valvas tissulares, como as valvas de origem suína, mas já foi observada como sinal inicial de rejeição da valva de origem suína.[14] [15]

origem familiar no Mediterrâneo, no Oriente Médio, na África Subsaariana ou no Sudeste Asiático

- As hemoglobinopatias (talassemia, anemia falciforme) são mais comuns em grupos originários nessas regiões.[16] [17]
[Fig-3]

história familiar de hemoglobinopatia ou de defeitos na membrana do eritrócito

- Sugerem causas hereditárias de hemólise, como uma deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, talassemia ou anemia falciforme.

hemoglobinúria paroxística noturna

- Doença rara que resulta em um defeito adquirido na membrana do eritrócito e em hemólise subsequente. Caracterizada por hemólise, aumento do risco de trombose e falência da medula óssea.[18]

exposição recente a cefalosporinas, penicilinas, derivados de quinina ou anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)

- Muitos medicamentos foram implicados em respostas imunes que resultam em hemólise.[19] [20] [21] As cefalosporinas, em particular, foram associadas à hemólise significativa, inclusive a casos fatais.[22] Se a anemia hemolítica for diagnosticada, possivelmente associada ao uso de medicamentos como evento provocador, deverá ser realizada uma investigação abrangente dos medicamentos do paciente.

exposição recente a naftaleno ou a favas

- Pode ser o fator desencadeante de hemólise na deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. O naftaleno é encontrado em bolas de naftalina.
- A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase é um defeito ligado ao cromossomo X no metabolismo enzimático que causa hemólise após doença ou após o uso de determinados medicamentos. Trata-se da deficiência mais comum de enzimas eritrocitárias que resulta na abreviação da expectativa de vida do eritrócito.

lesão térmica

- Pode causar hemólise pela ruptura dos glóbulos vermelhos por processos microangiopáticos.

Fracos**esforço excepcional**

- O trauma circulatório pode causar hemólise da marcha.

exposição recente a nitritos, dapsona, ribavirina ou fenazopiridina

- Os medicamentos podem induzir a destruição não imune de eritrócitos, geralmente por estresse oxidativo.

ingestão recente de paraquat

- Os herbicidas podem induzir a destruição não imune de eritrócitos, geralmente por estresse oxidativo.

malária

- A interação direta entre o organismo infeccioso e o eritrócito é responsável pela hemólise.
[Fig-4]

babesiose

- A interação direta entre o organismo infeccioso e o eritrócito é responsável pela hemólise.
[Fig-5]

bartonelose

- A interação direta entre o organismo infeccioso e o eritrócito é responsável pela hemólise.

leishmaniose

- A interação direta entre o organismo infeccioso e o eritrócito é responsável pela hemólise.

Infecção por *Clostridium perfringens*

- A produção de toxinas devido à fosfolipase C (alfatoxina) pode causar hemólise maciça em raras instâncias.[23]

Infecção por *Haemophilus influenzae* tipo B

- O polissacarídeo capsular liga-se à membrana do eritrócito e os pacientes infectados formam anticorpos para esse complexo.[24]

doença hepática

- Pode estar associada à esplenomegalia e à hemólise. A cirrose alcoólica, em particular, resulta em alterações estruturais na membrana do eritrócito e em hemólise subsequente.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores de risco incluem doenças autoimunes, distúrbios linfoproliferativos, valvas cardíacas protéticas mecânicas, origem familiar no Mediterrâneo, Oriente Médio, África Subsaariana ou Sudeste Asiático, história familiar de hemoglobinopatia ou defeitos na membrana do eritrócito, hemoglobinúria paroxística noturna, lesão térmica ou exposição recente a cefalosporinas, penicilinas, derivados de quinina, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), naftaleno ou favas.

palidez (comum)

- Sinal inespecífico de anemia.

icterícia (comum)

- Devida à bilirrubina aumentada pela destruição de eritrócitos.

Outros fatores de diagnóstico

fadiga (comum)

- Sinal inespecífico de anemia.

dispneia (comum)

- Sinal inespecífico de anemia.

tontura (comum)

- Sinal inespecífico de anemia.

esplenomegalia (comum)

- Sinal inespecífico. Pode estar presente na esferocitose hereditária, no linfoma não Hodgkin ou na hipertensão portal devido à cirrose.

infecções ativas (incomum)

- Destruição parasitária direta do eritrócito causada por agentes como a malária, a Babesia ou a Bartonella.
- Toxinas relacionadas a infecções podem produzir lise direta do eritrócito, como na sepse por Clostridium.
- Também existem associações a pneumococos, Escherichia coli e estafilococos.
- Podem estar presentes em infecções leves ou localizadas, bem como em infecções graves e sistêmicas.

urina escura episódica (hemoglobinúria) (incomum)

- Sugere hemoglobinúria paroxística noturna.

desencadeada por exposição ao frio (incomum)

- O anticorpo Donath-Landsteiner (aglutininas a frio) pode estar presente.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> • Primeiro teste a ser realizado. Também é importante solicitar uma concentração média de hemoglobina corpuscular (CHCM) e a contagem de reticulócitos na suspeita de anemia hemolítica. 	hemoglobina (Hb) baixa
CHCM <ul style="list-style-type: none"> • Pode indicar a presença de esferócitos e reticulócitos. 	aumentada
contagem de reticulócitos <ul style="list-style-type: none"> • Indica resposta apropriada da medula à anemia. O aumento deve ser de 4% a 5%, mas pode ser muito maior.[25] 	porcentagem aumentada de reticulócitos (>1.5%), contagem absoluta de reticulócitos e índice de reticulócitos
esfregaço de sangue periférico <ul style="list-style-type: none"> • Se formas anormais forem encontradas no esfregaço de sangue periférico, podem ajudar no diagnóstico de causas específicas de anemia hemolítica. Por exemplo, os esquistócitos indicam um processo microangiopático de destruição física na vasculatura. A presença de esferócitos e eliptócitos pode indicar esferocitose hereditária e eliptocitose. Na presença de doença hepática, os acantócitos sugerem anemia de acantócito. Células vesiculares ou células "mordidas" podem indicar a presença de dano oxidativo na célula. A presença de esferócitos, eliptócitos, esquistócitos ou de células "mordidas" ou acantócitos geralmente sugere doença hematológica subjacente.[26] [Fig-2] [Fig-1] • Inclusões de eritrócitos estão presentes em infecções, tais como malária, babesiose e infecções por Bartonella. [Fig-5] [Fig-4] 	formas anormais, como esquistócitos, esferócitos, eliptócitos, acantócitos, células vesiculares, células "mordidas", células em forma de lágrimas; as inclusões de eritrócitos podem ocorrer com malária, babesiose e infecções por Bartonella
bilirrubina (indireta) não conjugada <ul style="list-style-type: none"> • Catabolismo do heme aumentado. 	elevada, mas não >70 a 85 micromoles/L (5 mg/dL), a menos que a função hepática esteja comprometida

Exame	Resultado
lactato desidrogenase (LDH) <ul style="list-style-type: none"> Na ausência de outros danos teciduais, serve como marcador útil. A combinação de aumento sérico de LDH e diminuição da haptoglobina tem especificidade de 90% para o diagnóstico de anemia hemolítica, enquanto a combinação de LDH normal e haptoglobina >250 mg/L (25 mg/dL) tem sensibilidade de 92% para descartar a hemólise.[27] [28] 	alta
haptoglobina <ul style="list-style-type: none"> A haptoglobina liga-se à Hb livre, com valores plasmáticos baixos sugestivos de Hb livre aumentada. Pode ser difícil de interpretar na presença de doença hepatocelular e de estados inflamatórios, pois esses quadros alteram a produção de haptoglobina. Como a haptoglobina é um reagente de fase aguda, um alto nível pode ser o resultado de um baixo grau de hemólise ou de um processo inflamatório concomitante. 	baixa
urinálise <ul style="list-style-type: none"> A hemoglobinúria está presente na hemólise intravascular. 	positivo para sangue na tira reagente, sem eritrócitos

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
teste de antiglobulina direto (TAD ou Coombs) <ul style="list-style-type: none"> O teste é usado para detectar imunoglobulina G (IgG) ou complemento ligado à superfície dos glóbulos vermelhos. Os eritrócitos do paciente são lavados e misturados com antissoro para IgG e para a proteína do complemento C3d. A presença de IgG geralmente indica um anticorpo a quente, enquanto a presença de C3d sugere um anticorpo a frio. 	positivo sugere etiologia imune; negativo sugere etiologia não imune
creatinina, ureia <ul style="list-style-type: none"> Também pode ser elevada por efeitos tóxicos de medicamentos ou infecções. 	elevada quando há púrpura trombocitopênica trombótica ou síndrome hemolítico-urêmica
TFHs <ul style="list-style-type: none"> A cirrose alcoólica, em particular, está associada a alterações na membrana do eritrócito e à hemólise. 	elevados na doença hepática
anticorpo Donath-Landsteiner <ul style="list-style-type: none"> Considere se os sintomas estiverem relacionados à exposição ao frio e se o teste estiver disponível. 	presente em doença autoimune a frio
eletroforese de Hb <ul style="list-style-type: none"> Indicada para pessoas com ancestrais africanos, mediterrâneos ou asiáticos e/ou parentes com hemoglobinopatia. 	HbS presente na doença falciforme; níveis elevados de HbA2 e HbF na talassemia beta
citometria de fluxo para CD55/CD59 <ul style="list-style-type: none"> Testes para clone de hemoglobinúria paroxística noturna. 	anormal

Exame	Resultado
teste do ponto fluorescente com lâmpadas ultravioletas e espectrofotometria de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) <ul style="list-style-type: none"> • Pode ser acompanhada por teste genético específico. 	baixa atividade de G6PD
fator antinuclear (FAN) <ul style="list-style-type: none"> • Rastreamento para LES, associado à anemia hemolítica autoimune em até 10% dos casos. 	positivo para lúpus eritematoso sistêmico (LES)

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Anemia por sangramento	<ul style="list-style-type: none"> • A história e o exame físico geralmente identificam a fonte do sangramento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Haptoglobina, bilirrubina e lactato desidrogenase (LDH) normais. • Anemia microcítica. Deficiência de ferro. • O exame de sangue oculto nas fezes pode ser positivo.
Anemia por subprodução	<ul style="list-style-type: none"> • Decorre da produção diminuída de eritrócitos por várias causas, como falência da medula óssea (mielofibrose, síndrome mielodisplásica, mielossupressão, anemia aplásica), anemia de doença crônica e estados de deficiência (ferro, vitamina B12, folato). A avaliação clínica depende da causa subjacente. 	<ul style="list-style-type: none"> • A contagem de reticulócitos é baixa, com sinais de hemólise geralmente ausentes.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Reação transfusional	<ul style="list-style-type: none"> • Ocorrem reações agudas durante ou imediatamente após a transfusão de sangue. • Os sintomas de reações agudas podem incluir: calafrios; febre; cefaleia; palidez, dor no local da infusão; dor torácica, no abdome ou na coluna. Os sinais de reações agudas podem incluir: prurido, rubor, dispneia, urticária, hipotensão, hemoglobinúria, sibilância e estridor. • Pode existir história de exposições prévias a antígenos eritrocitários estranhos após a gestação, a transfusão prévia ou o transplante de órgãos, com reações transfusionais hemolíticas tardias. Os sintomas e sinais ocorrem dias a semanas após uma transfusão e incluem: palidez, icterícia, hemoglobinúria, púrpura e sangramento (coagulopatia intravascular disseminada [CIVD]). 	<ul style="list-style-type: none"> • O teste de antiglobulina direto (Coombs) pode ser positivo, com haptoglobina sérica baixa, como ocorre geralmente na hemólise. • A inspeção visual da amostra após a transfusão pode exibir uma cor rosa-avermelhada. • O teste pode mostrar incompatibilidade ABO entre o receptor e o doador. • Em casos de reação anafilática, os níveis séricos de imunoglobulina A (IgA) podem ser baixos e os anticorpos anti-IgA podem ser positivos.

Abordagem passo a passo do tratamento

Uma vez determinado o diagnóstico de anemia hemolítica, o paciente deve ser direcionado para consulta hematológica. Todas as etiologias de anemia hemolítica requerem algum grau de cuidados de suporte. Os cuidados de suporte incluem transfusões e suplementação de folato.

- A transfusão de eritrócitos concentrados pode ser usada para todos os subtipos, mas deve restringir-se à anemia sintomática. O nível absoluto difere com base na idade e nas comorbidades. Ele pode variar entre 60 g/L (6 g/dL) de hemoglobina (Hb), para um paciente jovem, e 100 g/L (10 g/dL) de Hb, para um adulto mais velho com cardiopatia.
- O ácido fólico é útil para pacientes que apresentam uma contagem alta de reticulócitos, pois ele é rapidamente esgotado quando há produção aumentada de glóbulos vermelhos.

Adquirida: Coombs positivo

Um resultado positivo no teste de Coombs (teste da antiglobulina direto) indica um processo de doença mediada imunologicamente. O tratamento para esses subtipos de anemia hemolítica consiste em cuidados de suporte, além da remoção do fator de agressão (infecção, medicamentos, etc.), se presente. Os corticosteroides podem reduzir a produção e a resolução de anticorpos. A esplenectomia remove o local da produção significativa de anticorpos e o local predominante da destruição de eritrócitos, caso os pacientes não respondam aos corticosteroides. Geralmente são usadas novas terapias direcionadas ao processo imune para casos refratários à esplenectomia num contexto de investigação.

1. Anemia hemolítica autoimune (AHAI), quente e frio

- Remoção do irritante, se presente, e uso de corticosteroides:
 - O tratamento de uma condição subjacente, quando presente, pode incluir o tratamento da infecção na AHAI a quente ou o tratamento de linfoma na AHAI a frio. O subconjunto de pacientes com AHAI a frio deve evitar a exposição ao frio e vestir roupas quentes mesmo em ambientes quentes.
 - O uso de corticosteroides tem como objetivo reduzir a produção de anticorpos. A AHAI a quente tem maior probabilidade de responder aos corticosteroides que a AHAI a frio, embora alguns casos de anticorpos a frio melhorem.
 - A remissão pode ser observada dentro de 1 a 3 semanas. Uma vez tratada a hemólise, os corticosteroides devem ser reduzidos gradualmente.
 - É necessária a monitoração rigorosa de recidivas durante algumas semanas reduzindo os corticosteroides mais lentamente perante possíveis sinais de recidiva.
- Esplenectomia:
 - A ser considerada em caso de resposta negativa aos corticosteroides.
- As opções de terapias em estudo podem incluir:
 - Rituximabe.[30] [31] [32] [33] 1[C]Evidence
 - Imunoglobulina intravenosa: não é recomendada como terapia padrão em diretrizes recentes,[35] mas foram observadas algumas respostas.[36]
 - Agentes citotóxicos.

- Tratamentos adjuvantes:
 - Os pacientes com AHAI a frio devem evitar o frio e vestir roupas quentes mesmo em temperaturas quentes.
 - Transfusões de eritrócitos concentrados e folato.
- A plasmaférese no corpo inteiro pode proporcionar melhora temporária na AHAI.

2. Anemia hemolítica imune induzida por medicamentos

- O medicamento desencadeante deve ser descontinuado. Alguns casos leves de anemia induzida por medicamentos podem remitir 2 a 3 semanas após a interrupção do agente desencadeante.
- Os corticosteroides podem ser usados se a suspensão do medicamento desencadeante não resultar em resolução no espaço de 3 semanas.
- A esplenectomia geralmente não é necessária.

3. Reação transfusional

- Esta causa de anemia hemolítica é bem diferente das outras abordadas e seu manejo vai além do escopo deste tópico.

Adquirida: Coombs negativo

Um teste de Coombs negativo (teste de antiglobulina direto) sugere um mecanismo de doença não imune. Portanto, os corticosteroides não são indicados na maioria desses subtipos. O tratamento dessas etiologias consiste basicamente em cuidados de suporte, além da remoção do agente desencadeante, se presente. Existe uma terapia mais direcionada quando a etiologia é a hemoglobinúria paroxística noturna, a púrpura trombocitopênica trombótica ou o hiperesplenismo.

1. Anemia hemolítica não imune induzida por medicamentos

- A terapia consiste na descontinuação dos medicamentos responsáveis e em cuidados de suporte até ao fim do processo hemolítico. Ao contrário da hemólise induzida por medicamentos mediados imunologicamente, os corticosteroides e a esplenectomia geralmente não são úteis. As novas terapias, cujo foco é o sistema imunológico, também não são indicadas.

2. Infecção não imune ou toxina bacteriana

- Os cuidados de suporte, aliados ao tratamento da infecção, são usados para combater essa causa de hemólise.

3. Hemólise da marcha

- Remite uma vez que o esforço físico excessivo é interrompido.

4. Hemólise da valva protética

- Geralmente é bem tolerada e, por isso, um agravamento muito significativo sugere uma possível disfunção da valva, o que requer avaliação urgente por um cardiologista.

5. Púrpura trombocitopênica trombótica

- Tratada com plasmaférese com a intenção de parar o processo causativo.

6. Hemoglobinúria paroxística noturna

- Uma tentativa inicial com corticosteroides é razoável, pois alguns pacientes terão episódios raros e poderão responder bem aos corticosteroides. Para doenças persistentes ou que não respondem aos corticosteroides, o eculizumabe, um novo anticorpo monoclonal, é aprovado para tratamento.[37] [38]

7. Doença hepática

- Pode causar hemólise por defeito na membrana adquirido ou esplenomegalia. A esplenectomia não é uma boa opção terapêutica para esplenomegalia resultante de hipertensão portal.

8. Lesão térmica, lise osmótica

- A terapia consiste em cuidados de suporte e na remoção do fator de agressão.

9. Hiperesplenismo não causado por hipertensão portal

- A esplenectomia pode resultar em diminuição significativa da hemólise.

Doenças hereditárias

O tratamento para essas doenças varia de acordo com a fisiopatologia. Cuidados de suporte como transfusões, conforme necessário, são adjuntos importantes, como ocorre com todas as etiologias da anemia hemolítica.

1. Doenças da membrana dos glóbulos vermelhos (esferocitose hereditária, eliptocitose, piropoiquilocitose)

- A esplenectomia geralmente resulta em diminuição significativa da hemólise.

2. Defeitos nas enzimas de glóbulos vermelhos (deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase [G6PD], deficiência em piruvato quinase)

- Deficiência de G6PD: os medicamentos desencadeantes comuns da deficiência de G6PD incluem as sulfonamidas, nitrofurantoína e salicilatos. Outros possíveis fatores desencadeantes incluem o naftaleno, as favas, os nitritos, a dapsona, a ribavirina, a fenazopiridina ou o paraquat. Eles devem ser evitados preventivamente e descontinuados caso estejam em uso.[39]
- Deficiência de piruvato quinase: o tratamento é primariamente de suporte, mas a esplenectomia pode ser considerada em casos graves.

3. Hemoglobinopatias (anemia falciforme, talassemia)

- Os cuidados de suporte constituem a terapia primária. As terapias adjuvantes em crises de células falciformes podem incluir oxigênio, controle da dor, hidratação agressiva e tratamento de estressores concorrentes (por exemplo, infecção).

[VIDEO: Canulação venosa periférica – Vídeo de demonstração]

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo (resumo)		
adquirida: Coombs positivo		
■ anemia hemolítica autoimune (AHA)	1a	remoção do fator de agressão ou tratamento da condição subjacente + cuidados de suporte
	mais	corticosteroides
	adjunto	plasmaférese no corpo inteiro
	2a	esplenectomia + cuidados de suporte
	adjunto	rituximabe antes da esplenectomia
	adjunto	plasmaférese no corpo inteiro
	3a	rituximabe
	adjunto	corticosteroides
	adjunto	plasmaférese no corpo inteiro
■ induzida por medicamentos (mediada imunologicamente)	1a	descontinuação do medicamento desencadeante + cuidados de suporte
	adjunto	corticosteroides
adquirida: Coombs negativo		
	1a	remoção de agentes desencadeantes + cuidados de suporte
■ com o agravamento da hemólise relacionada à valva protética	mais	avaliação cardiológica
■ com púrpura trombocitopênica trombótica	mais	plasmaférese
■ com hemoglobinúria paroxística noturna	mais	corticosteroide ou eculizumabe para doença resistente a corticosteroides
	adjunto	anticoagulação
■ com hiperesplenismo não causado por hipertensão portal	adjunto	esplenectomia
doenças hereditárias		

Agudo		(resumo)	
■	doenças da membrana dos glóbulos vermelhos	1a	esplenectomia + cuidados de suporte
■	deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase	1a	evitar os fatores desencadeantes + cuidados de suporte
■	deficiência em piruvato quinase	1a	cuidados de suporte
		adjunto	esplenectomia
■	hemoglobinopatias	1a	cuidados de suporte + tratamento específico para a doença com especialista

Opções de tratamento

Agudo

adquirida: Coombs positivo

■ anemia hemolítica autoimune (AHAI)

1a remoção do fator de agressão ou tratamento da condição subjacente + cuidados de suporte

Opções primárias

» **ácido fólico**: 1 mg por via oral uma vez ao dia

» Uma vez determinado o diagnóstico de anemia hemolítica, é assegurada uma consulta hematológica.

» O tratamento de uma condição subjacente, quando presente, pode incluir o tratamento da infecção na AHAI a quente ou o tratamento de linfoma na AHAI a frio.

» O subconjunto de pacientes com AHAI a frio deve evitar a exposição ao frio e vestir roupas quentes mesmo em ambientes quentes.

» A transfusão de eritrócitos concentrados pode ser usada para todos os subtipos, mas deve restringir-se à anemia sintomática.

» O limite absoluto de hemoglobina (Hb) difere com base na idade e nas comorbidades. Ele pode variar entre 60 g/L (6 g/dL) de Hb, para um paciente jovem, e 100 g/L (10 g/dL) de Hb, para um adulto mais velho com cardiopatia.

» O ácido fólico é necessário para promover a produção aumentada de eritrócitos.

mais corticosteroides

Opções primárias

» **prednisolona**: 1 mg/kg/dia por via oral até obtenção de resposta, seguido por uma redução lenta ao longo de 1-2 meses

OU

» **dexametasona**: 40 mg por via oral uma vez ao dia por 4 dias, repetidos mensalmente por 6 meses

» O uso de corticosteroides tem como objetivo reduzir a produção de anticorpos. Pode ser usada prednisolona oral ou, em alguns casos, dexametasona oral.[41] As respostas

Agudo

geralmente são observadas no intervalo de dias a semanas.

» Uma vez obtida a resposta, a dose é reduzida gradualmente ao longo de várias semanas para minimizar os efeitos adversos dos corticosteroides em longo prazo. É necessária a monitoração rigorosa de recidivas durante algumas semanas reduzindo os corticosteroides mais lentamente perante possíveis sinais de recidiva.

» Os efeitos adversos geralmente podem ser tratados durante um curto ciclo de terapia, mas não são bem tolerados com terapia crônica.

adjunto **plasmaférese no corpo inteiro**

» Pode proporcionar resposta temporária na AHAI.

2a **esplenectomia + cuidados de suporte**

Opções primárias

» **ácido fólico**: 1 mg por via oral uma vez ao dia

» A ser considerada em caso de resposta negativa aos corticosteroides. A esplenectomia remove o local da produção significativa de anticorpos e o local predominante da destruição de eritrócitos. Os cuidados de suporte, incluindo a transfusão de eritrócitos concentrados e a suplementação por ácido fólico, ainda poderão ser necessários após a esplenectomia.

adjunto **rituximabe antes da esplenectomia**

Opções primárias

» **rituximabe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O rituximabe é um anticorpo monoclonal anti-CD20 aprovado para o tratamento do linfoma não Hodgkin. Ele não é aprovado para nenhum subtipo de anemia hemolítica, mas demonstrou atividade significativa em pacientes refratários a outras terapias.^[33] **1[C]Evidence** É uma opção razoável antes da esplenectomia.

adjunto **plasmaférese no corpo inteiro**

» Pode proporcionar resposta temporária na AHAI.

3a **rituximabe**

Opções primárias

Agudo

■ **induzida por medicamentos (mediada imunologicamente)**

adjunto

» **rituximabe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O rituximabe é um anticorpo monoclonal anti-CD20 aprovado para o tratamento do linfoma não Hodgkin. Ele não é aprovado para nenhum subtipo de anemia hemolítica, mas demonstrou atividade significativa em pacientes refratários a outras terapias.[33] 1[C]Evidence É uma opção razoável para pacientes que não tiveram sucesso com a esplenectomia.[31]

» Pode ser usado como terapia de atendimento primário quando combinado com corticosteroides em pacientes com anemia hemolítica autoimune reativa a anticorpos a quente.[32]

corticosteroides**Opções primárias**

» **prednisolona**: 1.5 mg/kg/dia por via oral por 2 semanas seguido por um esquema de retirada gradual

» Rituximabe combinado com corticosteroide pode ser usado como terapia de atendimento primário em pacientes com anemia hemolítica autoimune reativa a anticorpos a quente.[32]

adjunto**plasmaférese no corpo inteiro**

» Pode proporcionar resposta temporária na AHAI.

1a**descontinuação do medicamento desencadeante + cuidados de suporte****Opções primárias**

» **ácido fólico**: 1 mg por via oral uma vez ao dia

» Alguns casos leves remitem 2 a 3 semanas após a remoção do medicamento desencadeante.

» Uma vez determinado o diagnóstico de anemia hemolítica, é assegurada uma consulta hematológica.

» A transfusão de eritrócitos concentrados pode ser usada para todos os subtipos, mas deve restringir-se à anemia sintomática.

» O limite absoluto de Hb difere com base na idade e nas comorbidades. Ele pode variar entre 60 g/L (6 g/dL) de Hb ou abaixo, para um paciente jovem, e 100 g/L (10 g/dL) de

Agudo

Hb ou abaixo, para um adulto mais velho com cardiopatia.

» O ácido fólico é necessário para promover a produção aumentada de eritrócitos.

adjunto

corticosteroides

Opções primárias

» **prednisolona**: 1 mg/kg/dia por via oral até obtenção de resposta, seguido por uma redução lenta ao longo de 1-2 meses

OU

» **dexametasona**: 40 mg por via oral uma vez ao dia por 4 dias, repetidos mensalmente por 6 meses

» Indicados se a anemia não remitir dentro de 3 semanas após a descontinuação do medicamento desencadeante. Podem ser considerados antecipadamente se a intensidade da anemia tiver exigido um número intolerável de transfusões de eritrócitos concentrados.

adquirida: Coombs negativo

adquirida: Coombs negativo

1a

remoção de agentes desencadeantes + cuidados de suporte

Opções primárias

» **ácido fólico**: 1 mg por via oral uma vez ao dia

» Existe uma terapia mais direcionada para algumas etiologias, mas, para o restante dos subtipos nesta categoria, os cuidados de suporte e a remoção de qualquer agente desencadeante são os pilares da terapia. Isso se aplica aos seguintes subtipos: induzida por medicamentos por mecanismo não imune (descontinuação do medicamento desencadeante); infecção ou toxina bacteriana (tratar a infecção); hemólise da marcha (remite quando o esforço físico exagerado para); doença hepática (a esplenectomia não é indicada); lesão térmica (remoção do fator de agressão térmico); e lise osmótica (remoção do fator de agressão osmótico).

» Uma vez determinado o diagnóstico de anemia hemolítica, é assegurada uma consulta hematológica.

» A transfusão de eritrócitos concentrados deve ser restrita à anemia sintomática. O limite absoluto de Hb varia de acordo com a idade e

Agudo

■ com o agravamento da hemólise relacionada à valva protética

mais

as comorbidades: entre 60 g/L (6 g/dL) de Hb ou abaixo, para um paciente jovem, e 100 g/L (10 g/dL) de Hb ou abaixo, para um adulto mais velho com cardiopatia.

» O ácido fólico é necessário para promover a produção aumentada de eritrócitos.

avaliação cardiológica

» A hemólise relacionada à valva protética geralmente é bem tolerada, portanto, um agravamento significativo sugere uma possível disfunção da valva, o que requer avaliação urgente por um cardiologista.

■ com púrpura trombocitopênica trombótica

mais

plasmaférese

» A púrpura trombocitopênica trombótica é tratada com plasmaférese com a intenção de parar o processo causativo.

■ com hemoglobinúria paroxística noturna

mais

corticosteroide ou eculizumabe para doença resistente a corticosteroides

Opções primárias

» **prednisolona**: 1 mg/kg/dia por via oral até obtenção de resposta, seguido por uma redução lenta ao longo de 1-2 meses

OU

» **dexametasona**: 40 mg por via oral uma vez ao dia por 4 dias, repetidos mensalmente por 6 meses

Opções secundárias

» **eculizumabe**: 600 mg por via intravenosa a cada 7 dias pelas primeiras 4 semanas, depois 900 mg sete dias após a quarta dose, seguidos por 900 mg a cada 14 dias daí em diante

» Uma tentativa inicial com corticosteroides é razoável, pois alguns pacientes terão episódios raros e poderão responder bem aos corticosteroides.[37]

» Para doenças persistentes ou que não respondem aos corticosteroides, o eculizumabe, um novo anticorpo monoclonal, é aprovado para tratamento.[37] [38] Caso o paciente não seja vacinado, a vacina meningocócica deve ser aplicada pelo menos 2 semanas antes do tratamento. Pacientes e médicos devem registrar-se no programa de farmacovigilância patrocinado pelo fabricante.

Agudo

	adjunto	anticoagulação
		» A anticoagulação com dosagem terapêutica de varfarina ou de heparina de baixo peso molecular pode ser considerada, particularmente para pacientes com alto risco de trombose (por exemplo, em razão de trombose anterior ou gestação).
■ com hiperesplenismo não causado por hipertensão portal	adjunto	esplenectomia
		» A esplenectomia pode resultar na diminuição significativa da hemólise, mas não é indicada para esplenomegalia resultante de hipertensão portal.

doenças hereditárias

■ doenças da membrana dos glóbulos vermelhos	1a	esplenectomia + cuidados de suporte Opções primárias » ácido fólico: 1 mg por via oral uma vez ao dia » Uma vez determinado o diagnóstico de anemia hemolítica, é assegurada uma consulta hematológica. » Inclui esferocitose hereditária, eliptocitose e piropoiquilocitose. » A esplenectomia geralmente resulta em diminuição significativa da hemólise.[42] » A transfusão de eritrócitos concentrados deve ser restrita à anemia sintomática. O limite absoluto de Hb varia de acordo com a idade e as comorbidades: entre 60 g/L (6 g/dL) de Hb ou abaixo, para um paciente jovem, e 100 g/L (10 g/dL) de Hb ou abaixo, para um adulto mais velho com cardiopatia. » O ácido fólico é necessário para promover a produção aumentada de eritrócitos.
■ deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase	1a	evitar os fatores desencadeantes + cuidados de suporte Opções primárias » ácido fólico: 1 mg por via oral uma vez ao dia » O naftaleno, as favas, as sulfonamidas, a nitrofurantoína, os salicilatos, os nitritos, a dapsona, a ribavirina, a fenazopiridina ou o paraquat devem ser evitados preventivamente e descontinuados caso estejam em uso.[39]

Agudo

■ **deficiência em piruvato quinase**

1a

» Uma vez determinado o diagnóstico de anemia hemolítica, é assegurada uma consulta hematológica.

» A transfusão de eritrócitos concentrados deve ser restrita à anemia sintomática. O limite absoluto de Hb difere com base na idade e nas comorbidades. Ele pode variar entre 60 g/L (6 g/dL) de Hb ou abaixo, para um paciente jovem, e 100 g/L (10 g/dL) de Hb ou abaixo, para um adulto mais velho com cardiopatia.

» O ácido fólico é necessário para promover a produção aumentada de eritrócitos.

cuidados de suporte**Opções primárias**

» **ácido fólico:** 1 mg por via oral uma vez ao dia

» Os cuidados de suporte são suficientes na maioria dos casos.

» Uma vez determinado o diagnóstico de anemia hemolítica, é assegurada uma consulta hematológica.

» A transfusão de eritrócitos concentrados deve ser restrita à anemia sintomática. O limite absoluto de Hb varia de acordo com a idade e as comorbidades: entre 60 g/L (6 g/dL) de Hb ou abaixo, para um paciente jovem, e 100 g/L (10 g/dL) de Hb ou abaixo, para um adulto mais velho com cardiopatia.

» O ácido fólico é necessário para promover a produção aumentada de eritrócitos.

adjunto

esplenectomia

» Pode ser considerada em casos graves.

■ **hemoglobinopatias**

1a

cuidados de suporte + tratamento específico para a doença com especialista**Opções primárias**

» **ácido fólico:** 1 mg por via oral uma vez ao dia

» Incluem a anemia falciforme e a talassemia. Um tratamento abrangente para hemoglobinopatia subjacente vai além do objetivo desta monografia; os cuidados de suporte constituem a principal terapia durante a hemólise. Uma vez determinado o diagnóstico de anemia hemolítica, é assegurada uma consulta hematológica.

Agudo

- » As terapias adjuvantes durante crises de células falciformes podem incluir oxigênio, controle da dor, hidratação agressiva e tratamento de estressores concorrentes (por exemplo, infecção).
- » A transfusão de eritrócitos concentrados deve ser restrita à anemia sintomática. O limite absoluto de Hb varia de acordo com a idade e as comorbidades: entre 60 g/L (6 g/dL) de Hb ou abaixo, para um paciente jovem, e 100 g/L (10 g/dL) de Hb ou abaixo, para um adulto mais velho com cardiopatia.
- » O ácido fólico é necessário para promover a produção aumentada de eritrócitos.

Novidades

Imunoglobulina intravenosa

A imunoglobulina intravenosa é usada na anemia hemolítica mediada imunologicamente, mas raramente resulta em uma resposta prolongada. Ela não é recomendada como terapia padrão pelas diretrizes do Canadá,^[35] mas foram observadas algumas respostas.^[36]

Agentes citotóxicos

Alguns agentes, como a ciclofosfamida, a vincristina e a azatioprina, foram usados na anemia hemolítica mediada imunologicamente, mas mostraram ser raramente eficazes.

Recomendações

Monitoramento

Os pacientes devem ter seu hemograma completo monitorado periodicamente para evidência de resposta e recidiva. A anemia hemolítica autoimune geralmente reaparece em adultos e, por isso, qualquer sintoma de anemia ou hemólise deve ser avaliado rapidamente. Os níveis glicêmicos dos pacientes com diabetes que tomam corticosteroides devem ser monitorados estreitamente.

Instruções ao paciente

Os pacientes que sofreram esplenectomia devem receber antibióticos profiláticos para febre. Nenhuma precaução é necessária para aqueles pacientes tratados com corticosteroides ou rituximabe, embora os níveis glicêmicos dos pacientes com diabetes devam ser monitorados estreitamente.

Os pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase devem evitar os fatores desencadeantes de hemólise, como o naftaleno, as favas, as sulfonamidas, a nitrofurantoína, os salicilatos, os nitritos, a dapsona, a ribavirina, a fenazopiridina ou o paraquat. Os pacientes que tiveram outros tipos de hemólise relacionados a medicamentos também devem evitar a exposição a medicamentos desencadeantes.

Os parentes de pacientes com formas hereditárias de hemólise devem ser testados para a doença caso apresentem anemia.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
complicações de transfusões múltiplas	longo prazo	alta
Com as transfusões repetidas necessárias para anemias hemolíticas crônicas, o desenvolvimento significativo de carga de anticorpos contra eritrócitos concentrados pode tornar a correspondência cruzada muito difícil.		
É importante restringir as transfusões à anemia sintomática.		
colelitíase	longo prazo	média
Improvável com processo hemolítico adquirido, mas comum em anemias hemolíticas hereditárias.		
tromboembolismo	longo prazo	média
Uma porcentagem significativa de pacientes com hemólise desenvolve tromboembolismo venoso. ^[43]		
A profilaxia anticoagulante deve ser considerada para todos os pacientes e, em particular, para aqueles com fatores de risco adicionais, como trombose anterior ou gestação.		

Prognóstico

Doenças adquiridas

As anemias hemolíticas autoimunes podem ser transitórias em crianças, mas costumam ser recorrentes em adultos. As anemias relacionadas ao distúrbio linfoproliferativo podem ser paralelas à evolução da doença subjacente. A hemólise relacionada a infecções ou toxinas geralmente remite com o devido tratamento ou com a remoção da causa subjacente. Se um medicamento for suspeito como sendo a causa, aconselha-se evitá-lo. Outras causas não resultam, necessariamente, em repetição de hemólise, se expostas, embora a progressão de uma doença linfoproliferativa possa estar associada à hemólise recorrente.

Doenças congênitas

Os defeitos na membrana do eritrócito geralmente melhoram com a esplenectomia. Os defeitos nas enzimas, como a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, persistem, sendo necessário evitar o uso de medicamentos desencadeantes. As hemoglobinopatias persistem e requerem cuidados de suporte em exacerbações repetidas.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia

Publicado por: British Society for Haematology

Última publicação em:
2016

Diretrizes de tratamento

Europa

Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia

Publicado por: British Society for Haematology

Última publicação em:
2017

The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia

Publicado por: British Society for Haematology

Última publicação em:
2016

América do Norte

Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions

Publicado por: National Advisory Committee on Blood and Blood Products of Canada; Canadian Blood Services

Última publicação em:
2007

Nível de evidência

1. Resposta clínica: há evidências de baixa qualidade, de um estudo retrospectivo de 36 pacientes com anemia hemolítica autoimune, refratários a outros tratamentos, de que a terapia com rituximabe esteja associada a uma resposta clínica (77% dos pacientes). Todos os pacientes que obtiveram uma resposta completa (61%) mantiveram essa resposta por >6 meses.[\[34\]](#)

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

Artigos principais

- Go RS, Winters JL, Kay NE. How I treat autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2017;129:2971-2979.
- Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106:3699-3709. [Texto completo](#)
- Arndt PA, Garratty G. The changing spectrum of drug-induced immune hemolytic anemia. *Semin Hematol*. 2005;42:137-144.
- Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. *N Engl J Med*. 2005;353:498-507.

Referências

1. Beutler E. Red cell enzyme defects. *Hematol Pathol*. 1990;4:103-114.
2. Heller P, Best WR, Nelson RB, et al. Clinical implications of sickle-cell trait and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in hospitalized black male patients. *N Engl J Med*. 1979;300:1001-1005.
3. Prchal JT, Gregg XT. Red cell enzymes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:19-23. [Texto completo](#)
4. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol*. 2002;69:258-271. [Texto completo](#)
5. Go RS, Winters JL, Kay NE. How I treat autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2017;129:2971-2979.
6. Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:73-79. [Texto completo](#)
7. Laurence J, Wong JE, Nachman R. The cellular hematology of systemic lupus erythematosus. In: Lahita RG, ed. *Systemic lupus erythematosus*. 2nd ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1992.
8. Wu Y, Perrotta PL, Snyder EL. Hematopoietic therapy. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005:2402.
9. Giannini S, Martes C. Anemia in inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2006;52:275-291.
10. Diehl LF, Ketchum LH. Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia. *Semin Oncol*. 1998;25:80-97.
11. Sallah S, Sigounas G, Vos P, et al. Autoimmune hemolytic anemia in patients with non-Hodgkin's lymphoma: characteristics and significance. *Ann Oncol*. 2000;11:1571-1577. [Texto completo](#)

12. Hoffman PC. Immune hemolytic anemia - selected topics. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006;13-18. [Texto completo](#)
13. Ismeno G, Renzulli A, Carozza A, et al. Intravascular hemolysis after mitral and aortic valve replacement with different types of mechanical prosthesis. Int J Cardiol. 1999;69:179-183.
14. Brown MR, Hasaniya NW, Dang CR. Hemolytic anemia secondary to a porcine mitral prosthetic valve leaflet dissection. Ann Thor Surg. 1995;59:1573-1574.
15. Enzenauer RJ, Berenberg JL, Cassell PF Jr. Microangiopathic hemolytic anemia as the initial manifestation of porcine valve failure. South Med J. 1990;83:912-917.
16. Steensma DP, Hoyer JD, Fairbanks VF. Hereditary red blood cell disorders in middle eastern patients. Mayo Clin Proc. 2001;76:285-293.
17. Ryan K, Bain BJ, Worthington D, et al. Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis. Br J Haematol. 2010;149:35-49. [Texto completo](#)
18. Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2005;106:3699-3709. [Texto completo](#)
19. Arndt PA, Garratty G. The changing spectrum of drug-induced immune hemolytic anemia. Semin Hematol. 2005;42:137-144.
20. Johnson ST, Fueger JT, Gottschall JL. One center's experience: the serology and drugs associated with drug-induced hemolytic anemia - a new paradigm. Transfusion. 2007;47:697-702.
21. Salama A. Drug-induced immune hemolytic anemia. Expert Opin Drug Saf. 2009;8:73-79.
22. Yiannakopoulou E. Cephalosporin induced haemolytic anaemia in surgical patients: Systematic review. Rev Clin Pharmacol Pharmacokinet. 2008;22:363-365.
23. Hubl W, Mostbeck B, Hartleb H, et al. Investigation of the pathogenesis of massive hemolysis in a case of Clostridium perfringens septicemia. Ann Hematol. 1993;67:145-147.
24. Shurin SB, Anderson P, Zollinger J, et al. Pathophysiology of hemolysis in infections with Haemophilus influenzae type b. J Clin Invest. 1986;77:1340-1348. [Texto completo](#)
25. Liesveld JL, Rowe JM, Lichtman MA. Variability of the erythropoietic response in autoimmune hemolytic anemia: analysis of 109 cases. Blood. 1987;69:820-826. [Texto completo](#)
26. Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. N Engl J Med. 2005;353:498-507.
27. Marchand A, Galen RS, Van Lente F. The predictive value of serum haptoglobin in hemolytic disease. JAMA. 1980;243:1909-1911.
28. Galen RS. Application of the predictive value model in the analysis of test effectiveness. Clin Lab Med. 1982;2:685-699.

29. Oppenheim A, Jury CL, Rund D, et al. G6PD Mediterranean accounts for the high prevalence of G6PD deficiency in Kurdish Jews. *Hum Genet.* 1993;91:293-294.
30. Zecca M, De Stefano P, Nobili B, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of severe, immune-mediated, pure red cell aplasia and hemolytic anemia. *Blood.* 2001;97:3995-3997. [Texto completo](#)
31. Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol.* 2008;141:149-169.
32. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2013;163:393-399.
33. Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, et al. Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: a meta-analysis of 21 studies. *Autoimmun Rev.* 2015;14:304-313.
34. Peñalver FJ, Alvarez-Larrán A, Díez-Martin JL, et al. Rituximab is an effective and safe therapeutic alternative in adults with refractory and severe autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol.* 2010;89:1073-1080.
35. Anderson D, Ali K, Blanchette V, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev.* 2007;21(suppl 1):S9-S56.
36. Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients. *Am J Hematol.* 1993;44:237-242.
37. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006;355:1233-1243. [Texto completo](#)
38. Paladio N. Eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [in Catalan]. Barcelona: Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research. 2009. <http://www.gencat.cat> (last accessed 14 August 2017). [Texto completo](#)
39. Elyassi AR, Rowshan HH. Perioperative management of the glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patient: a review of literature. *Anesth Prog.* 2009;56:86-91. [Texto completo](#)
40. Webster J, Osborne S, Rickard CM, et al. Clinically-indicated replacement versus routine replacement of peripheral venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Aug 14;(8):CD007798. [Texto completo](#)
41. Meyer O, Stahl D, Beckhove P, et al. Pulsed high-dose dexamethasone in chronic autoimmune haemolytic anaemia of warm type. *Br J Haematol.* 1997;98:860-862.
42. Hassoun H, Palek J. Hereditary spherocytosis: a review of the clinical and molecular aspects of the disease. *Blood Rev.* 1996;10:129-147.
43. Hoffman PC. Immune hemolytic anemia - selected topics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:80-86. [Texto completo](#)

Imagens

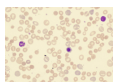


Figura 1: Esfregaço de sangue periférico com esferócitos, reticulócitos e um eritrócito nucleado

Do acervo de John Densmore, Departamento de Medicina, Universidade da Virgínia

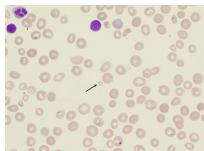


Figura 2: Esfregaço de sangue periférico com fragmentos de eritrócitos ou esquistócitos (seta)

Do acervo de John Densmore, Departamento de Medicina, Universidade da Virgínia



Figura 3: Micrografia eletrônica de varredura colorida digitalmente mostrando eritrócitos normais e um eritrócito de célula falciforme (à esquerda) em uma amostra de sangue de paciente com anemia falciforme

CDC/ Sickle Cell Foundation of Georgia: Jackie George, Beverly Sinclair

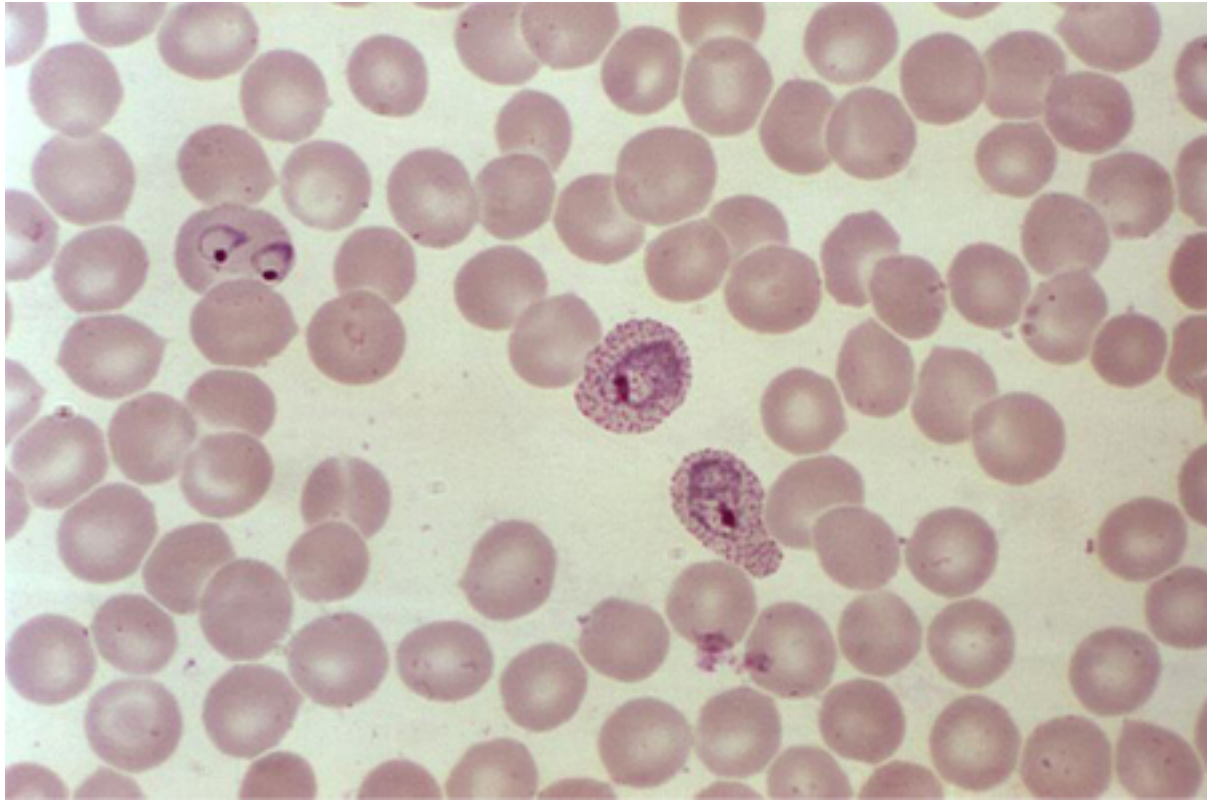


Figura 4: Fotomicrografia de esfregaço de sangue mostrando eritrócitos contendo parasitas Plasmodium vivax em desenvolvimento

CDC/ Dr. Mae Melvin

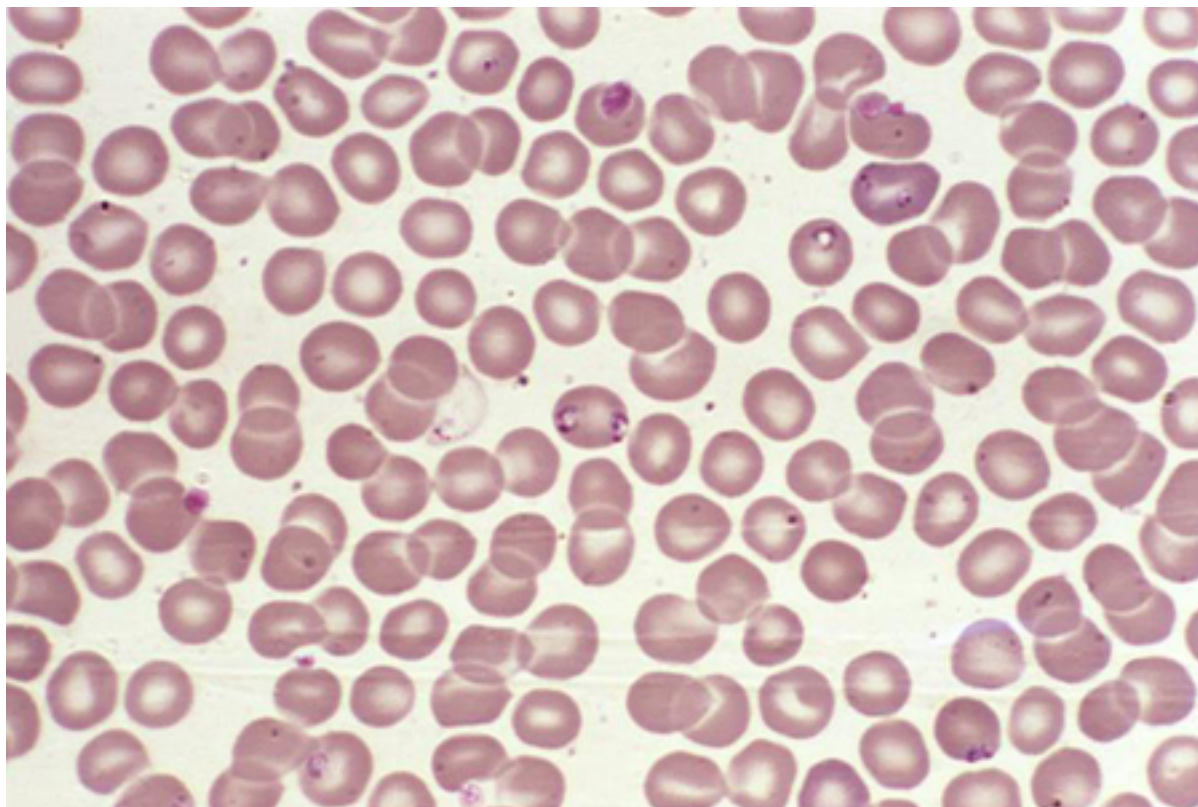


Figura 5: Fotomicrografia revelando a presença do que foi determinado serem vários parasitas intraeritrocitários Babesia sp. na forma de anel

CDC/ Dr. Mae Melvin

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

John Densmore, MD, PhD

Associate Professor of Clinical Medicine
Department of Medicine, University of Virginia, Charlottesville, VA
DIVULGAÇÕES: JD declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr John Densmore would like to gratefully acknowledge Dr Michelle Loch, a previous contributor to this monograph. ML declares that she has no competing interests.

// Colegas revisores:

Pasquale Niscola, MD

Hematology Unit
Sant'Eugenio Hospital, Rome, Italy
DIVULGAÇÕES: PN declares that he has no competing interests.

Alan Lichtin, MD

Staff Hematologist-Oncologist
Hematologic Oncology and Blood Disorders, Cleveland Clinic, Associate Professor, Internal Medicine,
Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Cleveland, OH
DIVULGAÇÕES: AL declares that he has no competing interests.