

# Oncologia e Hematologia

## Capítulo 5

### ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOIMUNES: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL, ABORDAGEM IMUNOLÓGICA E TRATAMENTO

LUCAS DE MORAIS FRANCO<sup>1</sup>  
DÊNISON DAVID GOMES DO NASCIMENTO<sup>1</sup>  
NICOLE POIT<sup>1</sup>  
FERNANDA TORRES NICOLINI<sup>1</sup>  
EDUARDA DE MARTIN OLIVEIRA<sup>1</sup>  
MATHEUS SILVA ARAÚJO<sup>1</sup>  
LAIANA AGUIAR PEREIRA<sup>1</sup>  
PALOMA TELLES CARVALHO SANTOS<sup>1</sup>

MARINA ALVES BRANDÃO<sup>2</sup>  
MAITÊ CHRISTINA FARIAS<sup>3</sup>  
VINICIUS DALLOSTO<sup>4</sup>  
PÉROLA MILANI CREPALDI<sup>5</sup>  
AMANDA CIOATO SOTORIVA<sup>6</sup>  
GUILHERME VILAR DE OLIVEIRA<sup>7</sup>  
JULIA INNOCENTI DINHANE SALUM<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Discente – Medicina Universidade Nove de Julho.

<sup>2</sup>Discente – Medicina Universidade São Francisco.

<sup>3</sup>Discente – Medicina Universidade Paranaense.

<sup>4</sup>Discente – Medicina Universidade Luterana do Brasil.

<sup>5</sup>Discente – Medicina Universidade Estadual de Londrina.

<sup>6</sup>Discente – Medicina Universidade do Vale do Taquari.

<sup>7</sup>Discente – Medicina Universidade do Oeste de Santa Catarina.

<sup>8</sup>Discente – Medicina Faculdade de Medicina de Jundiaí.

**Palavras-Chave:** Anemia Hemolítica; Diagnóstico; Abordagem Imunológica.

## INTRODUÇÃO

As anemias hemolíticas autoimunes (AHAI) representam um grupo de doenças raras, mas potencialmente graves, nas quais o sistema imunológico produz autoanticorpos que atacam os próprios eritrócitos, levando à sua destruição precoce. Embora sua incidência seja relativamente baixa, as AHAI possuem impacto clínico relevante, com manifestações que variam de quadros assintomáticos até anemias graves e refratárias. O espectro clínico diverso e a sobreposição de sinais e sintomas com outras causas de anemia tornam o diagnóstico um desafio na prática médica.

A etiologia das AHAI pode ser primária (idiopática) ou secundária, associada a outras condições, como doenças autoimunes sistêmicas, neoplasias hematológicas, infecções ou uso de medicamentos. A classificação das AHAI baseia-se na natureza térmica dos autoanticorpos, quente, frio ou mista, sendo os autoanticorpos quentes, do tipo IgG, os mais comuns. Já os anticorpos frios, geralmente IgM, ativam o sistema complemento em temperaturas mais baixas, com mecanismos fisiopatológicos distintos. A correta identificação do subtipo é essencial para a condução terapêutica adequada.

O diagnóstico diferencial inclui outras causas de anemia hemolítica, como hemoglobinopatias, esferocitose hereditária, deficiência de G6PD e causas infecciosas. O teste de aglutinação direta (teste de Coombs) é uma ferramenta diagnóstica central, mas pode apresentar limitações em casos soronegativos ou de baixa afinidade dos autoanticorpos. Assim, a integração de dados laboratoriais, clínicos e imunológicos é imprescindível para um diagnóstico preciso.

A compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos nas AHAI tem se expandido nas últimas décadas. Evidências apontam para

uma perda da tolerância imunológica e desequilíbrio entre respostas imunes reguladoras e efetoras. Além disso, a ativação do sistema complemento e a interação entre células B, células T e fatores inflamatórios desempenham papel importante na fisiopatologia. Tais avanços abrem caminho para novas estratégias terapêuticas, voltadas não apenas à imunossupressão inespecífica, mas ao controle específico da resposta autoimune.

O tratamento das AHAI é direcionado conforme o subtipo clínico, gravidade e etiologia subjacente. Corticosteroides constituem a primeira linha para formas mediadas por autoanticorpos quentes, enquanto terapias como rituximabe, imunoglobulina intravenosa, imunossupressores e, em alguns casos, esplenectomia ou agentes antifatores do complemento são indicadas em situações refratárias. O manejo clínico deve ser individualizado, considerando os riscos de recidiva, toxicidade terapêutica e comorbidades. Diante do potencial de complicações e da diversidade de apresentações clínicas, o estudo aprofundado das AHAI torna-se fundamental para o desenvolvimento de condutas diagnósticas e terapêuticas mais eficazes.

## MÉTODO

A metodologia deste trabalho consistiu em uma revisão bibliográfica simples. Foram pesquisados artigos científicos, revisões e publicações disponíveis online, principalmente nas plataformas PubMed, SciELO e Google Acadêmico. A escolha dos materiais considerou publicações recentes, preferencialmente entre 2019 e 2025, que abordassem de forma clara os aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos das anemias hemolíticas autoimunes. Os termos usados na busca incluíram “anemia hemolítica autoimune”, “teste de Coombs” e “corticoides”. A análise do conteúdo foi feita de maneira qua-

litativa, selecionando os pontos mais relevantes para a compreensão geral do tema.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Principais manifestações clínicas iniciais das anemias hemolíticas autoimunes

Os sintomas das Anemias Hemolíticas Autoimunes (AHA) podem ser bastante heterogêneos. Os sintomas relacionados às anemias, tais como dispneia, fadiga e taquicardia, estão presentes em cerca de 75% dos casos, enquanto esplenomegalia e icterícia é vista em apenas 30% dos pacientes (SCHECKEL, 2022).

As anemias hemolíticas autoimunes (AHA), incluindo a anemia hemolítica autoimune por anticorpos quentes (WAHA), apresentam sintomas que refletem tanto a anemia quanto a hemólise acelerada. Os sintomas mais comuns são fadiga, dispneia e palpitações, cuja intensidade é proporcional ao grau de anemia.

Em casos de hemólise intravascular aguda e intensa, podem ocorrer dor torácica, letargia e confusão, configurando uma emergência médica (BRODSKY, 2019).

Outros achados clínicos frequentes incluem palidez e icterícia, ambas proporcionais à gravidade da anemia e da hemólise. Sinais cardiopulmonares, como taquicardia, edema periférico e elevação da pressão venosa jugular, podem estar presentes, especialmente em casos mais graves. Esplenomegalia pode ser observada, principalmente em pacientes com distúrbios linfoproliferativos subjacentes (LU, 2022).

Sintomas adicionais relatados incluem urina escura (devido à hemoglobinúria), febre e, menos frequentemente, dor abdominal. Em crianças e em contextos de doenças autoimunes associadas, manifestações como exantema, febre e sintomas neurológicos podem ocorrer, embora sejam menos típicos (BRODSKY, 2019).

Laboratorialmente, além da anemia, são característicos reticulocitose, aumento de lactato desidrogenase (LDH), bilirrubina indireta elevada, haptoglobina diminuída e teste de antiglobulina direto (Coombs) positivo (LU, 2022). A presença de esferócitos no esfregaço de sangue periférico é comum.

Portanto, os sintomas das anemias hemolíticas autoimunes incluem fadiga, dispneia, palpitações, palidez, icterícia, urina escura, taquicardia, sinais de insuficiência cardíaca em casos graves, esplenomegalia e, ocasionalmente, febre e manifestações neurológicas, sempre associados a evidências laboratoriais de hemólise (LU, 2022, SCHECKEL, 2022).

### Alterações laboratoriais sugestivas de hemólise imunomediada

A avaliação laboratorial é importante para realizar o diagnóstico e direcionar o tratamento das AHAs. Os principais testes diagnósticos utilizados são: hemograma completo, haptoglobina, lactato desidrogenase (LDH), contagem de reticulócitos, níveis de bilirrubina, teste de antiglobulina direto (TAD), teste de antiglobulina indireto e esfregaço de sangue periférico (TRIPATHI & CHUDA, 2024; BERENTSEN & BARCELLINI, 2021).

O hemograma completo apresenta valores da concentração de hemoglobina (Hb), hematócrito (Hct), contagem de hemácias e volume corpuscular médio (VCM). Alterações sugestivas de hemólise imunomediada são: diminuição da Hb (tipicamente entre 7-10 g/dL ou até mesmo inferior a 7 g/dL em 30% dos pacientes) demonstrando anemia em vários graus, geralmente normocítica normocrômica, mas pode ser macrocítica em alguns casos devido à reticulocitose. Além de apresentar queda do Hct, VCM normal ou aumentado e reticulocitose. O aumento na contagem de reticulócitos corresponde a uma tentativa de resposta compensatória da medula óssea hematopoiética à anemia, aumen-

tando a eritropoiese, produzindo uma grande quantidade de hemácias imaturas para tentar substituir as hemácias perdidas (TRIPATHI & CHUDA, 2024; FATTIZZO & BARCELLINI, 2022; SCHECKEL & GO, 2022; BERENTSEN, & BARCELLINI, 2021).

Na AHAI normalmente encontra-se uma contagem diminuída da proteína haptoglobina (inferior a 25 mg/dL), sendo baixa ou indetectável, visto que os glóbulos vermelhos liberam Hb livre no plasma e, durante a hemólise, a haptoglobina liga-se a essa Hb e é consumida. Também se observa um nível elevado de LDH (500 U/L-5.000 U/L), pois esta enzima é liberada na hemólise pelas hemácias danificadas. Já o grupo heme liberado na degradação da Hb é substrato para a produção de bilirrubina não conjugada, logo na AHAI pode-se encontrar níveis elevados de bilirrubina indireta (aumentada em 2 a 3 mg/dL). Alterações visuais da morfologia de eritrócitos como a presença de esferócitos ou microesferócitos encontradas no esfregaço de sangue periférico também são sugestivos de hemólise imunomediada (TRIPATHI & CHUDA, 2024).

Já os testes imunológicos específicos (TAD e teste de imunoglobulina indireto) detectam a patogênese autoimune da hemólise. O TAD, ou Teste de Coombs Direto, é um teste inicial para qualquer tipo de anemia hemolítica, o qual detecta imunoglobulinas ou proteínas do complemento que estejam aderidas à superfície de eritrócitos do paciente, se essas moléculas estiverem em quantidade detectável na membrana da hemácia, encontra-se uma aglutinação visível por reticulação de eritrócitos, o que indica a hemólise imunomediada. Esse teste deve ser realizado com antissoros monoespecíficos (anti-IgG, -IgA, -IgM, anticomplemento, -C) que permitirão a classificação da AHAI. O TAD pode permanecer negativo em 3 a 10% dos pacientes com hemólise imunomediada, dependendo

da técnica utilizada. Já o Teste de Antiglobulina Indireto, ou Teste de Coombs Indireto, é utilizado principalmente em casos de transfusão sanguínea para garantir que o sangue do doador com o soro do receptor sejam compatíveis e não ocorra reações adversas como a doença hemolítica do recém-nascido. Este teste detecta AHAI nessas situações para avaliar se há anticorpos eritrocitários no soro do paciente que podem reagir com antígenos das hemácias do doador (TRIPATHI & CHUDA, 2024; FATTIZZO & BARCELLINI, 2022; SCHECKEL & GO, 2022; BERENTSEN & BARCELLINI, 2021).

Outros achados sugestivos são: elevações leves da enzima aspartato aminotransferase (AST), aumento de ferritina em diversas condições hemolíticas crônicas, aumento do receptor de transferrina solúvel alto em casos de anemia ferropriva, hemoglobínúria, hemossiderinúria e elevação da carboxiemoglobina, visto que o monóxido de carbono (CO) é produzido como um subproduto do metabolismo do heme (SCHECKEL & GO, 2022).

Lembrando que para análise dos testes laboratoriais deve-se atentar para como foi realizada a coleta e manuseio das amostras, ao uso de medicamentos pelo paciente, autoanticorpos e condições médicas subjacentes para evitar a alteração dos resultados, como a presença de falso-positivos ou interpretações errôneas (TRIPATHI & CHUDA, 2024).

### **Resultados do teste de Coombs direto e sua correlação com a suspeita clínica**

A destruição de hemácias por anticorpos direcionados contra elas é descrita como anemia hemolítica autoimune (AHAI) que se manifesta de forma aguda ou crônica. AHAI consiste num grupo de doenças cuja característica comum é a presença de autoanticorpos, que ocasionam a lise dos eritrócitos via sistema complemento

ou sistema reticuloendotelial (RAMOS *et al.*, 2022; THEIS *et al.*, 2022).

Com a ativação do sistema complemento ocorre a hemólise, ocasionando um quadro de anemia leve. As crises hemolíticas apresentam sintomas como dor nas costas, pernas, dor de cabeça, vômitos, diarreia, urina escura e hepatoesplenomegalia. Se a anemia hemolítica for grave, pode ocorrer febre, dor torácica, síncope ou insuficiência cardíaca. A hemólise ocorre principalmente no baço, sendo a esplenomegalia ligeira relativamente comum (RAMOS *et al.*, 2022).

Além de uma avaliação da história clínica, exames laboratoriais desempenham um papel fundamental no diagnóstico da AHAI. O teste de antiglobulina, também conhecido como teste de Coombs, é um procedimento laboratorial de imunologia usado para detectar a presença de anticorpos contra hemácias circulantes no corpo, que induzem a hemólise. Nesses casos, pode-se realizar testes de antiglobulina direto (TAD) ou testes de antiglobulina indireto (TAI). O TAD adiciona um reagente monoespecífico ou poliespecífico às hemácias lavadas para detectar IgG ligada e/ou complemento C3, porém possui especificidade limitada, pois só é positivo quando o número de IgG é superior a 200. O TAD busca a detecção de anticorpos ou componentes do complemento fixados às hemácias “in vivo” ou “in vitro” (DA SILVA MENDES *et al.*, 2020; RAMOS *et al.*, 2022; THEIS *et al.*, 2022).

O princípio é detectar a presença de anticorpos ligados diretamente às hemácias, o que ocorre pela lavagem de uma amostra de sangue coletada em solução salina para isolar as hemácias do paciente; esse procedimento remove anticorpos não ligados. Ou seja, os anticorpos que recobrem as hemácias podem ser identificados pela adição de anticorpos antiglobulina humana. A presença de aglutinação indica que o teste é positivo; as hemácias podem estar sensibiliza-

das por anticorpos ou por componentes do complemento. A positividade depende da distância entre as moléculas do anti-corpo na membrana, de modo que pode ser transitoriamente negativo e positivo em exames posteriores, ou vice-versa (MACETO *et al.*, 2024; THEIS *et al.*, 2022; RANGEL *et al.*, 2021).

Geralmente, o teste de Coombs direto (TCD) é utilizado para diagnóstico da anemia hemolítica. Quando positivo, o teste é patognomônico, ocorrendo em aproximadamente 90% dos casos. O soro de Coombs contém anticorpos contra IgG humana e contra frações do complemento C3, mas apresenta pouca atividade contra IgM e IgA. Assim, para completar o teste poliespecífico, é necessário outro teste com um reagente monoespecífico para IgG, IgM e IgA, a fim de detectar qual isótopo de imunoglobulina está revestindo as hemácias. Para se definir a especificidade do anticorpo devem ser aplicados testes de diluição, essa especificidade determina se a anemia é do tipo fria, quente ou mista (MACETO *et al.*, 2024; THEIS *et al.*, 2022).

A anemia hemolítica autoimune por anticorpos frios, ocorre a ligação dos anticorpos aos eritrócitos em temperaturas entre 4°C e 18°C, podendo levar à aglutinação dos eritrócitos na circulação sanguínea. Por conseguinte, o sistema complemento é ativado, provocando a hemólise. Esse tipo de AHAI geralmente apresenta uma anemia mais leve, marcada no teste de Coombs por IgM positivo e anti-C3 (GOUVÊA *et al.*, 2023; MACETO *et al.*, 2024).

Em contrapartida, a anemia hemolítica autoimune quente é caracterizada no teste de Coombs pela presença do anticorpo IgG. As células vermelhas sofrem hemólise mediada por IgG que ativa o sistema complemento. As reações ocorrem em temperatura de 37 °C e tem uma incidência maior de casos, por volta de 75%. A clínica dessa enfermidade cursa com uma anemia de moderada a grave. Nas anemias

hemolíticas autoimunes mistas, o TCD apresenta tanto IgM como IgG positivos, além da presença do complemento C3 (GOUVÊA *et al.*, 2023; SIQUEIRA *et al.*, 2025).

Apesar da avaliação extensiva, uma fração dos casos de AHAI permanece com TCD negativo, cerca de 5-10% dos casos. Diante disso, o diagnóstico pode ser feito após a exclusão de diversos distúrbios hemolíticos (anemias hemolíticas congênitas, hemoglobinúria paroxística noturna, microangiopatias trombóticas, noxae mecânica e tóxica) e com base na resposta à terapia com esteroides. A negatividade do TCD ocorre devido à baixa quantidade de anticorpos ou uma limitação técnica que não detecta todos os anticorpos corretamente, sendo necessário realizar testes mais específicos (BARCELLINI *et al.*, 2020).

Outro cenário são os falsos positivos do teste de Coombs direto, que ocorrem devido à presença de aloanticorpos em pacientes recentemente transfundidos, em reações transfusionais hemolíticas tardias e na doença hemolítica do recém-nascido. A coexistência de autoanticorpos e aloanticorpos foi relatada em cerca de 30% dos pacientes com AHAI, e sua presença é frequentemente mascarada por autoanticorpos, possivelmente causando reações hemolíticas graves em caso de transfusão de hemácias. Em casos complexos, a distinção entre aloanticorpos e autoanticorpos é aconselhável por meio de técnicas de imunoabsorção e por genotipagem estendida de hemácias (BARCELLINI *et al.*, 2020).

Portanto, um resultado positivo de antiglobulina direta (Coombs direto) serve como marcador laboratorial para a comprovação ou não da anemia hemolítica autoimune. Todavia, a leitura imunológica deve ser feita em conjunto com o raciocínio clínico e o contexto do paciente, considerando as possibilidades de resultados falso-negativos e falso-positivos. Em alguns casos, é necessário realizar testes mais específi-

cos ou considerar outras condições patológicas ou fisiológicas, a fim de garantir uma avaliação específica e segura (BARCELLINI *et al.*, 2020; DA SILVA MENDES *et al.*, 2020; MACETO *et al.*, 2024).

#### **Classificação imunológica: AHAI por anticorpos quentes, frios e formas mistas**

Dada a fisiopatologia da anemia hemolítica autoimune, esta pode ser classificada de acordo com a reatividade dos anticorpos em determinadas temperaturas: quente, frio e formas mistas, nas quais pode ocorrer os processos de opsonização e destruição das hemácias (RAMOS *et al.*, 2022; LORIAMINI; CSERTI-GAZDEWICH; BRANCH, 2024).

A anemia hemolítica autoimune com anticorpos quentes é definida pela presença de anticorpos, em sua maioria do tipo IgG, que atuam a temperaturas entre 37-40°. Sua hemólise é tipicamente extravascular, ocasionada pela fagocitose por macrófagos. É considerada a forma mais comum de AHAI, sendo responsável por cerca de 70 a 80% dos casos de AHAI, podendo ocorrer em qualquer idade, ocorrendo de forma mais comum em mulheres adultas. As suas manifestações dependem da velocidade do desenvolvimento e severidade da anemia, podendo ocorrer sintomas como fadiga, dispneia de esforço, achados típicos em pacientes com palpitações e taquicardia à tensão, e, raramente icterícia e urina escura em caso de hemólise grave. Aproximadamente metade dos casos de AHAI quente são tidos como idiopáticos e a outra metade é relacionada ao uso de alguns medicamentos e algumas doenças. (RAMOS *et al.*, 2022; LORIAMINI; CSERTI-GAZDEWICH; BRANCH, 2024).

Já no caso de AHAI fria, acontece em cerca de 20 a 30% dos casos de AHAI, e se caracteriza por ocorrer a destruição dos glóbulos vermelhos por anticorpos que atuam em temperaturas entre 4° e 18°. Estes podem levar à aglutinação

de glóbulos vermelhos na circulação sanguínea, o que pode causar acrocianose nas narinas, pontas dos dedos e lóbulos das orelhas. Esse mecanismo pode levar a uma ativação do sistema completo, o que pode acarretar em hemólise intra e/ou extravascular. Os anticorpos são em sua maioria do tipo IgM (NORONHA *et al.*, 2022; RAMOS *et al.*, 2022; LORIAMINI; CSERTI-GAZDEWICH; BRANCH, 2024).

Nos meses de inverno, pode ocorrer uma piora relativa da anemia com quadro de hemólise aguda com sintomas mais graves como hemoglobinúria e icterícia. Algumas crises hemolíticas podem ocasionar sintomas como cefaleia, diarreia e êmese (RAMOS *et al.*, 2022).

Já na AHAI mista: os dois tipos de autoanticorpos (quente e frio) coexistem. Ocorre em cerca de 5% dos casos de AHAI e tende a ser mais grave. Por ser uma forma rara, quando diagnosticada, são sugeridas investigações clínicas e laboratoriais a fim de identificar a possível existência de outras patologias. Na AHAI mista, o anticorpo IgG reage no teste de antiglobulina indireto, enquanto o anticorpo IgM é aglutinante, com baixa concentração, mas possuindo alta amplitude térmica ( $\leq 37^{\circ}\text{C}$ ). A síndrome é marcada por hemólise significativa, resultante de hemólise tanto intra quanto extra vascular. A doença pode ser grave, mas demonstra uma resposta favorável à terapia com esteroides. Dentre as AHAI mistas, 50% dos casos são idiopáticos, enquanto 25–42% dos casos estão associados ao lúpus eritematoso sistêmico (LES) (NORONHA *et al.*, 2022; RAMOS *et al.*, 2022; LORIAMINI; CSERTI-GAZDEWICH; BRANCH, 2024).

### **Diagnóstico diferencial e outras formas de anemia hemolítica**

O diagnóstico das anemias hemolíticas autoimunes (AHAIs) requer uma abordagem sistemática e criteriosa, dada a ampla gama de condições que mimetizam o quadro clínico de

hemólise. É essencial considerar no diagnóstico diferencial causas hereditárias, como esferocitose hereditária, deficiência de G6PD e hemoglobinopatias, bem como causas adquiridas não imunes, como hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), microangiopatias trombóticas, infecções e reações transfusionais tardias. O teste de antiglobulina direta (TAD ou teste de Coombs direto) continua sendo o principal exame inicial para a detecção de anticorpos ligados à superfície eritrocitária, sendo fundamental na distinção entre AHAI e outras formas de anemia hemolítica (SCHECKEL; GO, 2022).

O padrão de positividade do TAD pode auxiliar na diferenciação entre as formas mediadas por IgG (forma quente), C3 (forma fria) ou ambas (forma mista). A presença isolada de C3, por exemplo, sugere uma hemólise mediada por complemento, típica da síndrome hemolítico-fria, frequentemente associada a infecções virais ou linfoproliferativas. Já a combinação de IgG e C3 pode indicar uma forma mista, geralmente de curso mais agressivo. Quando há forte suspeita clínica de AHAI, mas com TAD negativo, recomenda-se utilizar técnicas mais sensíveis como a eluição ácida ou citometria de fluxo para detecção de anticorpos de baixa afinidade (LORIAMINI *et al.*, 2024).

A distinção com outras causas não imunes também é essencial. A HPN, por exemplo, pode ser identificada por citometria de fluxo demonstrando deficiência de CD55 e CD59 nos leucócitos. Já nas microangiopatias trombóticas, a presença de esquizócitos no esfregaço de sangue periférico, além de plaquetopenia e elevações acentuadas de desidrogenase láctica (DHL), apontam para a destruição mecânica intravascular. A deficiência de G6PD, que pode cursar com crises hemolíticas agudas desencadeadas por infecções ou medicamentos oxidantes, deve ser pesquisada especialmente em homens e em populações de risco. Esses dados la-

boratoriais — incluindo dosagem de haptoglobina, bilirrubinas, reticulócitos e esfregaço periférico — formam a base para um diagnóstico diferencial eficaz (TRIPATHI *et al.*, 2024).

O tratamento da AHAI varia conforme a classificação imunológica. Nas formas quentes, mediadas predominantemente por IgG, a corticoterapia com prednisona (1–2 mg/kg/dia) é o tratamento de primeira linha. Nos casos refratários ou de dependência de corticoide, opções como rituximabe, azatioprina, ciclosporina ou micofenolato mofetil têm se mostrado eficazes. Em situações de hemólise grave ou descompensada, pode ser necessário suporte transfusional, preferencialmente com hemácias fenotipadas, além da administração de imunoglobulina intravenosa em casos selecionados (BARCELLINI *et al.*, 2023).

Nas formas frias de AHAI, o manejo é mais específico: evitar exposição ao frio é essencial, e pacientes com sintomatologia significativa podem se beneficiar do uso de rituximabe como monoterapia ou associado a agentes como bendamustina. Essas estratégias têm se mostrado eficazes em reduzir a ativação do complemento e controlar a hemólise. Ainda mais desafiadoras são as formas mistas, em que há presença simultânea de anticorpos térmicos e frios, frequentemente associadas a maior gravidade clínica. Esses casos geralmente não respondem bem à corticoterapia isolada e requerem imunossupressão precoce com rituximabe e, em casos graves, agentes imunobiológicos adicionais (CUGNO *et al.*, 2025).

A identificação precisa do tipo de AHAI e a exclusão sistemática de causas não autoimunes são cruciais para orientar o tratamento e evitar intervenções desnecessárias. A integração de dados clínicos, laboratoriais e imunológicos, aliada ao uso racional de testes complementares, proporciona um manejo mais seguro, dire-

cionado e baseado em evidências para pacientes com hemólise autoimune.

#### **Associação com outras doenças: lúpus, linfoma, infecções virais e medicamentos**

A anemia hemolítica autoimune (AHAI) possui uma etiopatogenia multifatorial, podendo ser primária, associada a condições congênitas ou mutações gênicas, ou secundária, por doenças autoimunes, infecções, doenças linfoproliferativas e uso de medicamentos (FATTIZZO & BARCELLINI, 2022).

A associação entre anemia hemolítica autoimune (AHAI) e lúpus eritematoso sistêmico (LES) é bem estabelecida e tem implicações clínicas e prognósticas relevantes. A AHAI é considerada uma das manifestações hematológicas clássicas do LES, estando incluída nos critérios de classificação EULAR/ACR 2019 para o diagnóstico da doença (CABRERA & CASTIBLANQUE, 2025). Estudos recentes mostram que a prevalência de AHAI em pacientes com LES varia entre 8% e 12%, sendo mais frequente em pacientes com anticorpos antifosfolípidos (aPL) (BERNARDOFF *et al.*, 2022). Além disso, a AHAI é mais prevalente em pacientes com LES de início precoce (<50 anos) em comparação com aqueles de início tardio (DOUMETH *et al.*, 2025).

Clinicamente, a AHAI no contexto do LES pode variar de quadros leves, compensados por reticulocitose, até formas graves e potencialmente fatais, com hemoglobina  $\leq 7$  g/dL (GONZÁLEZ *et al.*, 2023). Fatores associados a maior risco de AHAI grave incluem sexo masculino e maior atividade da doença no diagnóstico do LES (GONZÁLEZ *et al.*, 2023). Apesar da gravidade potencial, estudos recentes sugerem que a ocorrência de AHAI, mesmo em sua forma severa, não está associada a aumento de mortalidade ou dano cumulativo em longo prazo em coortes multiétnicas (GONZÁLEZ *et al.*, 2023).

A AHAI pode ocorrer tanto em linfomas de células B quanto de células T, sendo mais frequente em subtipos específicos, como linfoma linfocítico de pequenas células/leucemia linfocítica crônica (CLL/SLL), linfoma de zona marginal, linfoma de células B não classificável e linfoma angioimunoblástico de células T (AITL) (ZHOU, JI-CHENG *et al.*, 2020). Em linfomas de Hodgkin, a incidência de AHAI é menor, mas sua presença está associada a doença mais avançada e pior prognóstico (PINCZÉS, LÁSZLÓ IMRE *et al.*, 2021).

A apresentação clínica da AHAI associada ao linfoma pode variar desde anemia leve até quadros graves, frequentemente com reticulocitose, icterícia, esplenomegalia e sinais de hemólise laboratorial. Em muitos casos, a AHAI pode preceder, coincidir ou surgir durante o curso do linfoma, inclusive após o início do tratamento onco-hematológico (PINCZÉS, LÁSZLÓ IMRE *et al.*, 2021). Em linfomas não Hodgkin, a infiltração medular pelo linfoma é comum em pacientes com AHAI, sendo recomendada a realização de aspirado e biópsia de medula óssea para diagnóstico, já que a infiltração pode ser detectada em apenas um dos métodos (ZHOU, JI-CHENG *et al.*, 2020).

A coexistência de AHAI e linfoma está associada a maior morbidade, resposta subótima à quimioterapia e pior sobrevida global, especialmente quando a AHAI está presente no diagnóstico do linfoma (ZHOU, JI-CHENG *et al.*, 2020). Em linfoma de Hodgkin, a presença de citopenias autoimunes, incluindo AHAI, está relacionada a maior mortalidade no curto prazo e pior prognóstico em cinco anos (PINCZÉS, LÁSZLÓ IMRE *et al.*, 2021). Em linfomas não Hodgkin, a sobrevida em cinco anos de pacientes com AHAI pode ser inferior a 20% (ZHOU, JI-CHENG *et al.*, 2020).

A associação entre infecções virais e anemia hemolítica autoimune (AHAI) é bem docu-

mentada na literatura recente, especialmente no contexto de infecções por SARS-CoV-2 (COVID-19) e vírus Epstein-Barr (EBV). A AHAI pode ser desencadeada por diferentes mecanismos imunológicos após infecções virais, resultando em apresentações clínicas variadas.

No caso da COVID-19, revisões sistemáticas recentes demonstram que a AHAI pode ocorrer em pacientes sem comorbidades hematológicas prévias, com predomínio do subtipo por aglutininas frias, mas também com casos de AHAI quente, mista e até síndrome de Evans (JACOBS & BOOTH, 2022). O início dos sintomas de AHAI geralmente ocorre cerca de 7 dias após o início dos sintomas virais. As manifestações clínicas são inespecíficas, incluindo fadiga, dispneia e febre, frequentemente mascaradas pelo quadro infeccioso de base (AYYAD, MOHAMMED *et al.*, 2025). Laboratorialmente, observa-se anemia grave (média de hemoglobina em torno de 6,5 g/dL), reticulocitose, hiperbilirrubinemia indireta e teste de antiglobulina direto (Coombs) positivo, com variação entre IgG e complemento (AYYAD, MOHAMMED *et al.*, 2025).

Além da COVID-19, o EBV é outro vírus classicamente associado à AHAI, principalmente em quadros de mononucleose infecciosa (MELONI *et al.*, 2025). A AHAI associada ao EBV pode ser mediada por anticorpos frios (aglutininas frias) em mais da metade dos casos, mas também pode ocorrer por anticorpos quentes ou mecanismos mistos. O quadro clínico pode variar de anemia leve a grave, com hemoglobinúria, icterícia e, em casos raros, evolução fatal. O tratamento pode ser expectante em casos leves, mas corticosteroides e transfusões são frequentemente necessários em quadros moderados a graves (MELONI *et al.*, 2025).

Do ponto de vista fisiopatológico, a infecção viral pode desencadear a produção de autoanticorpos contra antígenos eritrocitários por

mecanismos de mimetismo molecular, ativação policlonal de linfócitos B e desregulação de *checkpoints* imunológicos (AL-KURAI SHY, HAYDER *et al.*, 2022). Em casos de COVID-19, há evidências de que tanto a lesão direta dos eritrócitos pelo vírus quanto a resposta imune desregulada contribuem para a hemólise (AL-KURAI SHY, HAYDER *et al.*, 2022).

A anemia hemolítica autoimune induzida por medicamentos (DIIHA) é uma complicação rara, porém potencialmente grave, associada ao uso de diversos fármacos. Estudos recentes de farmacovigilância e coortes nacionais confirmam que mais de 130 medicamentos já foram implicados, com destaque para antineoplásicos, imunossupressores e antibióticos, além de agentes antifúngicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) como ibuprofeno, paracetamol, diuréticos (furosemida) e agentes de contraste iodados (iomeprol) (MAQUET, JULIEN *et al.*, 2024).

Clinicamente, a DIIHA pode se manifestar de forma aguda ou subaguda, com anemia de intensidade variável, icterícia, reticulocitose, elevação de bilirrubina indireta e teste de antioglobulina direto (Coombs) positivo, geralmente para IgG, C3d ou ambos. O quadro pode ser indistinguível de outras formas de anemia hemolítica autoimune, mas a história de exposição medicamentosa recente é fundamental para o diagnóstico (FATTIZZO & BARCELLINI, 2022).

Entre os medicamentos mais frequentemente associados à DIIHA em adultos, destacam-se agentes quimioterápicos como alemtuzumabe, daclizumabe, fludarabina, busulfan e bendamustina. Em crianças, entecavir, treosulfan, vinorelbina, pegademase e alemtuzumabe são os mais relatados (TANG, LINLIN *et al.*, 2024). Antibióticos, especialmente penicilinas e cefalosporinas, continuam sendo causas clássicas, mas novos sinais foram detectados para outros

antibióticos e antifúngicos (MAQUET *et al.*, 2024). Imunoterapias, como inibidores de checkpoint imunológico, também têm emergido como causa relevante de anemia hemolítica autoimune, com quadros potencialmente graves e necessidade de manejo específico (HWANG, *et al.*, 2022).

O diagnóstico é clínico-laboratorial, com exclusão de outras causas e correlação temporal com o uso do medicamento suspeito. A suspensão do fármaco é a principal medida terapêutica, frequentemente associada ao uso de corticosteroides em casos moderados a graves. Em situações refratárias, pode ser necessário o uso de imunossupressores adicionais ou rituximabe (FATTIZZO, B., & BARCELLINI, W., 2022).

### **Resposta clínica ao uso de corticoide como primeira linha de tratamento**

As anemias hemolíticas autoimunes (AH-AI) são ocasionadas pelo aumento da destruição prematura de eritrócitos por anticorpos da imunoglobulina G (IgG), com ou sem ativação do sistema do complemento (BARCELLINI; FATTIZZO, 2021). A apresentação mais prevalente é a anemia hemolítica quente (AHAIC), representando em torno de 70-80% de todos os casos e envolve o mecanismo de citotoxicidade celular dependente de anticorpos, bem como a fagocitose do sistema reticuloendotelial (FATTIZZO; BARCELLINI; 2022). Os autoanticorpos geralmente têm como alvo antígenos encontrados em todos os anticorpos e um teste de antioglobulina direto (TAD) é útil para o diagnóstico (LORIAMINI *et al.* 2024).

As terapias utilizadas para tratar a AHAI são baseadas em evidências limitadas, nas últimas duas décadas, esteróides, esplenectomia e imunossupressores têm sido os pilares do tratamento, sendo os corticoides a terapia de primeira linha mais utilizada e recomendada. Portanto,

está estabelecido que 80-90% dos pacientes com anemia hemolítica autoimune respondem ao tratamento de 3 a 4 semanas com prednisona na dose de 1 a 2 mg/kg por dia. A melhora terapêutica em pacientes responsivos a esteróides pode ser observada entre a primeira e terceira semana de tratamento, com melhora progressiva dos níveis de hemoglobina e redução dos marcadores de hemólise, como: bilirrubina indireta e lactato desidrogenase (LDH) (BARCELLINI; FATTIZZO; 2021).

Contudo, apesar da eficácia inicial, cerca de 20-30% dos pacientes apresentam recaídas durante o desmame do corticosteróide ou necessitam de doses prolongadas para manutenção da resposta, o que impõe risco significativo de toxicidade (JÄGER *et al.*, 2022). Os efeitos adversos, especialmente em uso prolongado, incluem supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, osteoporose, hipertensão, hiperglicemia e maior suscetibilidade a infecções. Diante disso, recomenda-se que, após a obtenção da resposta clínica, a redução gradual da dose seja iniciada o mais precocemente possível, geralmente após 2 a 4 semanas de resposta sustentada (BARCELLINI & FATTIZZO; 2021).

Pacientes com rápida redução gradual dos esteróides podem ter desempenhado papel importante na primeira e segunda recidiva. Além disso, é inadequado manter um enfermo com comorbidades/ complicações ocasionadas pela AHAI, somente em terapia exclusiva com esteróides sem considerar tratamento de segunda linha (FATTIZZO & BARCELLINI; 2022).

Portanto, embora os corticoides permaneçam sendo o pilar do tratamento inicial para AHAI, a administração deve ser cautelosa e monitorada, com avaliação clínica e laboratorial do paciente. Além disso, o objetivo da terapêutica deve ser equilibrar a supressão da hemólise e a minimização de efeitos colaterais,

principalmente evitar a toxicidade nos pacientes de risco.

### **Indicações de segunda linha: imunossupressores, imunoglobulina e rituximabe**

As anemias hemolíticas autoimunes (AHAI) podem ser classificadas em 2 tipos principais, a anemia hemolítica autoimune por anticorpos quentes e a anemia hemolítica autoimune por anticorpos frios (doença de aglutinina fria). Diante disso, existem tratamentos diferentes para cada subtipo de AHAI, visto que o tratamento mais eficaz para a AHAI por anticorpos quentes não necessariamente será igualmente eficiente para a AHAI por anticorpos frios. Ademais, a suplementação de vitaminas, eritropoetina recombinante, profilaxia de trombose, prevenção e tratamento de infecções é essencial como alicerce terapêutico (MICHALAK *et al.*, 2020).

Os principais tratamentos de segunda linha para AHAI incluem esplenectomia, plasmafereze e tratamento medicamentoso específico para cada classificação de AHAI.

A esplenectomia pode ser utilizada como um tratamento de segunda ou terceira linha da AHAI, sobretudo naqueles pacientes que são refratários às terapias de primeira linha ou se encaixam em casos mais graves da patologia, com hemoglobina (Hb) menor ou igual a 7,0 mg/dl (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024). Um estudo publicado na editora acadêmica e de pesquisa *Springer Nature* revela que, atualmente, a esplenectomia é a terceira linha de tratamento para AHAI quente.

A esplenectomia possui alguns benefícios, tais como reduzir o sequestro de hemácias que já haviam sido sensibilizadas anteriormente, reduzir a produção de anticorpos pelo baço e diminuir as doses de corticoides utilizadas, após a cirurgia. Porém, ainda não há estudos suficientes que demonstrem uma boa taxa de dimi-

nuição de recaídas após a cirurgia. Ainda nesse contexto, estudos demonstram que esse tratamento não se mostrou eficaz para a AHAI fria, pois nessa doença, a hemólise ocorre a nível intravascular e as hemácias que foram sensibilizadas são, em sua maioria, removidas pelo fígado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

De acordo com Michalak *et al.* (2020), dos 40-90% dos indivíduos com AHAI idiopática que obtêm uma resposta após a cirurgia, cerca de 80% têm recidiva. E, afirma-se ainda que essa cirurgia é invasiva e irreversível, aumentando os riscos de trombose e infecções por bactérias encapsuladas.

A plasmaferese é um tratamento utilizado com base na remoção dos anticorpos IgM da circulação e, por isso, é usada como tratamento de segunda linha em pacientes com AHAI fria aguda e grave, reduzindo a gravidade da reação hemolítica nesses indivíduos. Já na AHAI quente aguda grave, esse método ainda não está bem estabelecido e o seu uso é recomendado apenas como tratamento de terceira linha (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

A plasmaferese fica destinada somente para casos de hemólise, anemia grave, com Hb abaixo de 7g/dl e indivíduos com associação de sintomas neurológicos. Esse tratamento tem um efeito rápido devido ao tempo de produção de novos anticorpos e, por isso, o seu uso é limitado, não sendo eficiente para casos crônicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

O tratamento medicamentoso de segunda linha, em casos de AHAI quente, visa o uso de imunossuppressores. Essas drogas diminuem a produção de anticorpos e possuem taxas de respostas de 40 a 60% e elas são indicadas em casos de recidivas após o uso dos tratamentos de primeira linha, com persistência de hemólise e hemoglobina abaixo de 10g/dl. O efeito dos imunossuppressores acontece dentro de um a quatro meses e, diversos estudiosos defendem o

uso concomitante de ácido fólico devido às altas taxas de eritropoiese na medula óssea, que acontecem devido às crises hemolíticas. Essa indicação se baseia no fato de que, sem o ácido fólico pode haver defeitos na produção de hemácias, atrapalhando as respostas clínicas e laboratoriais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

O Rituximabe é um anticorpo monoclonal anti CD20, que pode ser usado em monoterapia ou associado a outros imunossuppressores e glicocorticoides no tratamento de AHAI resistente à terapêutica com corticosteroides de primeira linha. Estudos recentes mostram que o uso de Rituximabe associado a glicocorticoides é mais eficaz em aumentar a taxa de resposta hematológica completa, do que quando o paciente utiliza apenas glicocorticoides (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024). Segundo Michalak *et al.* (2020), o Rituximabe, quando administrado em doses de 375 mg/m<sup>2</sup> uma vez por semana durante quatro semanas, viabilizou uma taxa responsiva de 70-80% no tratamento de segunda linha da AHAI.

Estudos recentes revelam que o Rituximabe deve ser tratado como um medicamento fundamental no tratamento de pacientes que apresentaram recidiva ou que não responderam bem à terapêutica com corticosteroides, sobretudo em razão das diminuições das taxas de recidivas observadas em tratamentos de segunda linha. Ademais, o Rituximabe demonstrou-se seguro e efetivo na manutenção da remissão a longo prazo da AHAI (RIZWANULLAH *et al.*, 2025).

A ciclofosfamida é o medicamento mais utilizado em pacientes resistentes ao tratamento de primeira linha com corticoides para AHAI (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

A ciclosporina é um medicamento que tem boas taxas de tolerância pelos pacientes e tem baixa toxicidade, porém ainda há necessidade de mais estudos sobre o seu uso na AHAI como

tratamento de segunda linha (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

Além da esplenectomia, plasmaferese e imunossuppressores, ainda há como opção de tratamento de segunda linha, o uso de imunoglobulinas. A imunoglobulina humana ainda necessita de mais estudos controlados para comprovar a sua segurança e eficácia. Entretanto, esse tratamento pode ser recomendado para pacientes que não obtiveram respostas ao tratamento de primeira linha ou que estão sob o risco iminente de morte devido a rápida evolução da anemia grave. Além disso, a imunoglobulina pode ser efetiva para pacientes idosos, que não respondem ao tratamento de primeira linha ou aos demais medicamentos e que não estão eleitos para realizarem a esplenectomia. Essa alternativa de tratamento deve ser realizada em sequência a cada 3 semanas, quando houver casos de respostas transitórias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

Os tratamentos com base em corticoides e a esplenectomia não são eficazes na AHAI fria. Entretanto, ciclofosfamida e clorambucil são eficazes como segunda linha na AHAI fria do tipo idiopática, porém alguns estudos mostraram que há casos que foram tratados com clorambucil e demonstraram uma toxicidade associada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

O eculizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que inibe a proteína C5 do complemento. O uso desse imunossupressor demonstrou, em estudos não randomizados em pacientes com AHAI fria, uma redução na necessidade de transfusão sanguínea e uma diminuição na magnitude da hemólise. E, além disso, também há relatos de que esse medicamento conseguiu inibir, de forma efetiva, a hemólise em casos graves de AHAI primária que não obtiveram respostas aos tratamentos com glicocorticoides, imunoglobulina intravenosa, mico-

fenolato de mofetila e Rituximabe (MICHALAK *et al.*, 2020).

O medicamento Sirolimus, apesar de ser mais comumente utilizados após transplantes em crianças, demonstrou ser uma imunossupressor eficiente na terapêutica da AHAI refratária (MICHALAK *et al.*, 2020). Também, a droga imunossupressora bortezomibe, um inibidor potente e seletivo do proteassoma demonstrou resultados promissores em doenças autoimunes ao atingir as células produtoras de anticorpos, incluindo células plasmáticas de vida longa (BERENTSEN *et al.*, 2023), junto com outros medicamentos apresentou uma resposta eficaz em pacientes com AHAI quente refratária. Similarmente, o Daratumumab, um anticorpo monoclonal anti CD38, também se mostrou com uma resposta rápida e fundamentada no tratamento de AHAI resistente após transplante de células-tronco hematopoiéticas (MICHALAK *et al.*, 2020). Já para a AHAI refratária, recomenda-se também o daratumumabe, segundo Jalink *et al.* (2024)

O fostamatinib é um remédio inibidor de mediadores celulares de fagocitose e que vem sendo estudado para tratar AHAI, pois como ele inibe a tirosina quinase esplênica, ele conseguiu aumentar as taxas de hemoglobina para maior do que 10g/dl ou em 2g/dl ou mais em 11 do 24 pacientes com AHAI quente. Apesar de ainda estar na fase dois dos estudos, esse medicamento poderá ser uma opção de terceira linha (BERENTSEN *et al.*, 2023).

Em conclusão, sabe-se que ainda há muitos fármacos em fases de estudos para o tratamento de segunda linha da AHAI fria e quente e, com o avanço do entendimento da fisiopatologia da AHAI, novas terapêuticas surgem com o intuito de melhorar a qualidade de vida e prolongar a vida dos pacientes. E, segundo Michalak *et al.* (2020) os principais alvos para essas novas terapias são os linfócitos B, T e a cascata do com-

plemento, assim como a tirosina quinase esplênica em macrófagos e o fragmento cristalizável neonatal do receptor (FcRn). Sendo assim, Rizwanullah *et al.* (2025) afirma que pesquisas prospectivas adicionais devem ser conduzidas para definir melhores abordagens de tratamento que melhorem os resultados dos pacientes.

#### **Avaliação de desfechos clínicos: remissão, recidiva e complicações associadas**

A análise dos desfechos clínicos nas anemias hemolíticas autoimunes abrange a resposta terapêutica inicial, remissão sustentada, taxas de recidiva e a ocorrência de complicações associadas. A remissão completa caracterizada pela normalização dos níveis de hemoglobina e ausência de sinais laboratoriais de hemólise é observada em cerca de 30 a 40% dos pacientes com AHAI do tipo quente após um ano de tratamento com corticosteroides. No entanto, a resposta inicial ao tratamento é mais frequente, alcançando até 80% dos casos. A inclusão precoce de rituximabe como terapia de primeira linha tem demonstrado dobrar as taxas de resposta sustentada, conforme evidenciado por ensaios clínicos randomizados e metanálises recentes (BERENTSEN *et al.*, 2021).

A recidiva permanece um desafio clínico importante, especialmente em pacientes com formas graves da doença (hemoglobina  $\leq 6$  g/dL), com incidência cumulativa crescente ao longo dos anos. Estudos apontam que aproximadamente 30% dos pacientes tratados com rituximabe apresentam recidiva em até três anos. Entre os principais fatores de risco para recidiva estão a presença de anemia grave no diagnóstico, variantes mistas ou atípicas da AHAI, e a necessidade de múltiplas linhas terapêuticas (LIU *et al.*, 2021).

Complicações associadas às AHAI incluem trombose venosa profunda (com risco absoluto entre 15 e 30%), infecções graves especialmen-

te em pacientes esplenectomizados, insuficiência renal aguda, e eventos infecciosos relacionados ao uso prolongado de imunossupressores. O risco trombótico é particularmente elevado em casos de hemólise intravascular intensa e no período pós-esplenectomia. A mortalidade, por sua vez, está fortemente associada a complicações infecciosas, falência renal e presença da síndrome de Evans (BERENTSEN *et al.*, 2021).

## **CONCLUSÃO**

As Anemias Hemolíticas Autoimunes (AHAI) são desordens hematológicas complexas, caracterizadas pela destruição prematura das hemácias mediada por autoanticorpos. O quadro clínico é variado, podendo evoluir de formas leves e compensadas até emergências médicas graves, o que exige diagnóstico precoce e manejo rápido. A combinação da avaliação clínica com exames laboratoriais, como hemograma, marcadores de hemólise e teste de anti-globulina direta (Coombs), é fundamental para o diagnóstico e a definição do subtipo imunológico, seja ele quente, frio ou misto.

O tratamento com corticosteroides permanece como a primeira linha de escolha, com taxas de resposta inicial que alcançam até 80 a 90 por cento dos casos. Entretanto, a recorrência frequente e os efeitos adversos relacionados ao uso prolongado de corticoides tornam necessária a utilização de terapias de segunda linha, como rituximabe, imunossupressores, imunoglobulina e esplenectomia. Nos casos refratários, novas abordagens terapêuticas, como agentes-alvo que modulam a cascata do complemento ou a tirosina quinase esplênica, têm mostrado resultados promissores.

A presença de doenças associadas, como lúpus eritematoso sistêmico, linfomas, infecções virais e uso de medicamentos, exige investigação detalhada para identificar fatores desenca-

deantes e orientar o tratamento de forma individualizada. As complicações trombóticas, infecciosas e renais, além do impacto do uso prolongado de imunossupressores, reforçam a importância de um acompanhamento multidisciplinar.

Com os avanços diagnósticos e terapêuticos, o manejo das AHAI tem evoluído para uma

abordagem mais personalizada, capaz de reduzir complicações, melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida dos pacientes. A pesquisa contínua e o desenvolvimento de novas terapias direcionadas são fundamentais para aprimorar ainda mais os desfechos clínicos no futuro.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-KURAI SHY, H.M. *et al.* Hemolytic anemia in COVID-19. *Annals of Hematology*, v.101, n.9, p.1887–1895, 2022. DOI: 10.1007/s00277-022-04907-7.

AYYAD, M *et al.* Autoimmune hemolytic anemia in COVID-19 patients: a systematic review of 105 cases on clinical characteristics and outcomes. *Clinical Immunology*, v.277, p.110512, 2025. DOI: 10.1016/j.clim.2025.110512.

BARCELLINI, W. *et al.* The changing landscape of autoimmune hemolytic anemia. *Frontiers in Immunology*, v.11, p.946, 2020. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00946.

BERENTSEN, S.; BARCELLINI, W. Autoimmune hemolytic anemias. *The New England Journal of Medicine*, v.385, n.15, p.1407–1419, 2021. DOI: 10.1056/NEJMra2033982.

BERENTSEN, S. *et al.* The choice of new treatments in autoimmune hemolytic anemia: how to pick from the basket? *Frontiers in Immunology*, v.14, p.1180509, 2023. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1180509.

BRODSKY, R. A. Warm autoimmune hemolytic anemia. *The New England Journal of Medicine*, v.381, n.7, p.647–654, 2019. DOI: 10.1056/NEJMc1900554.

BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório preliminar PCDT Anemia Hemolítica Autoimune – CP51. Brasília: CONITEC, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2024/relatorio-preliminar-pcdt-anemia-hemolitica-autoimune-cp51>. Acesso em: 17 jul. 2025.

CUGNO, C. *et al.* Mixed autoimmune hemolytic anemia: a systematic review. *Frontiers in Immunology*, v.16, p.1223262, 2025. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1223262.

DOUMETH, S. A. *et al.* Blood-dominant disease in late-and-early-onset lupus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*, v.23, n.11, p.103652, 2024. DOI: 10.1016/j.autrev.2024.103652.

FATTIZZO, B.; BARCELLINI, W. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. *Blood*, v.137, n.10, p.1283–1292, 2021. DOI: 10.1182/blood.2019003808.

FATTIZZO, B.; BARCELLINI, W. Autoimmune hemolytic anemia: causes and consequences. *Expert Review of Clinical Immunology*, v.18, n.7, p.731–745, 2022. DOI: 10.1080/1744666X.2022.2089115.

GONZÁLEZ, L. A. *et al.* Predictors of severe hemolytic anemia and its impact on major outcomes in systemic lupus erythematosus: data from a multiethnic Latin American cohort. *Lupus*, v.32, n.5, p.658–667, 2023. DOI: 10.1177/09612033231163745.

GOUVÊA, A. P. *et al.* Diagnóstico de linfoma indolente através de anemia hemolítica autoimune por anticorpos frios. *Hematology Transfus Cell Ther*, v. 45, supl. 4, p. S420, out. 2023.

HWANG, S. R. *et al.* Immunotherapy-associated autoimmune hemolytic anemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, v.36, n.2, p.365–380, 2022. DOI: 10.1016/j.hoc.2021.11.002.

JACOBS, J. W. *et al.* COVID-19 and immune-mediated RBC destruction. *American Journal of Clinical Pathology*, v. 157, n. 6, p. 844–851, 2022. DOI: 10.1093/ajcp/aqab210.

LIU, A. P.; CHEUK, D. K. Disease-modifying treatments for primary autoimmune haemolytic anaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 3, p. CD012493, 2021. DOI: 10.1002/14651858.CD012493.pub2.

LORIAMINI, M *et al.* Autoimmune hemolytic anemias: classifications, pathophysiology, diagnoses and management. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 8, p. 4296, 15 abr. 2024. DOI: 10.3390/ijms25084296.

MAQUET, J. *et al.* Drug-induced immune hemolytic anemia: detection of new signals and risk assessment in a nationwide cohort study. *Blood Advances*, v. 8, n. 3, p. 817–826, 2024. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023009801.

MELONI, D. F. *et al.* Hemolytic anemia linked to Epstein-Barr virus infectious mononucleosis: a systematic review of the literature. *Journal of Clinical Medicine*, v.14, n.4, p.1283, 2025. DOI: 10.3390/jcm14041283.

MICHAŁAK, *et al.* Autoimmune hemolytic anemia: current knowledge and perspectives. *Immunity Ageing*, v. 17, n. 1, p. 38, 2020. DOI: 10.1186/s12979-020-00208-7.

NORONHA, T. R.; *et al.* Anemia hemolítica autoimune associada à neoplasia de células B CD5(-): um relato de caso. *Hematology Transfus Cell Ther*, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.047>.

PINCZÉS, *et al.* The impact of autoimmune cytopenias on the clinical course and survival of Hodgkin lymphoma. *International Journal of Hematology*, v. 113, n. 2, p. 175–182, 2021. DOI: 10.1007/s12185-020-03021-6.

RANGEL, R. L. G. *et al.* Diagnóstico laboratorial da anemia hemolítica autoimune. *Revista de Empreendedorismo e Gestão de Micro e Pequenas Empresas*, v. 6, n. 1, p. 180–201, 2021.

RAMOS, A. B. A. *et al.* Anemia hemolítica autoimune: uma revisão integrativa. *E-Acadêmica*, v. 3, n. 2, p. e8932258, 2022.

RIZWANULLAH, U *et al.* Long-term outcomes of rituximab therapy in autoimmune hemolytic anemia: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*, v. 17, n. 5, p. e83962, 2025. DOI: 10.7759/cureus.83962.

THEIS, S. R. *et al.* Coombs test. In: *STATPEARLS*. Treasure Island (FL): National Library of Medicine, 2022.

TANG, L. *et al.* Real-world disproportionality analysis of drug-induced immune hemolytic anemia in the FDA Adverse Event Reporting System. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 58, n. 4, p. 375–382, 2024. DOI: 10.1177/10600280231189897.

TRIPATHI, A. K.; CHUDA, R. Laboratory evaluation of immune hemolytic anemias. In: *STATPEARLS* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.

ZHOU, J. C. *et al.* Clinical analysis of 20 patients with non-Hodgkin lymphoma and autoimmune hemolytic anemia: a retrospective study. *Medicine*, v. 99, n. 7, p. e19015, 2020. DOI: 10.1097/MD.0000000000019015.