

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE  
VITÓRIA - EMESCAM  
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**KAMILA BODART COELHO**

**ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE POR ANTICORPOS FRIOS NA VELHICE  
EXTREMA: RELATO DE CASO**

VITÓRIA  
2024

KAMILA BODART COELHO

**ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE POR ANTICORPOS FRIOS NA VELHICE  
EXTREMA: RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Renato Lirio Morelato

VITÓRIA

2024

**KAMILA BODART COELHO**

**ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE POR ANTICORPOS FRIOS NA VELHICE  
EXTREMA: RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do curso de graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Aprovada em 24 de maio de 2024

**BANCA EXAMINADORA**

Documento assinado digitalmente



RENATO LIRIO MORELATO

Data: 26/05/2024 16:17:50-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Renato Lirio Morelato MD DsC

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória –

EMESCAM

Orientador



Documento assinado digitalmente

INGRID ARDISSON COLODETE

Data: 25/05/2024 17:13:16-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Dra. Ingrid Ardisson Colodete MD

Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (ES)

**CAROLINE DELBONI NASCIMENTO**

Assinado digitalmente por:  
CAROLINE DELBONI NASCIMENTO  
Data: 26/05/2024 - 15:20:20h

VALID IDENTITY AS A SERVICE

---

Dra. Caroline Delboni Nascimento. MD

Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (ES)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por me permitir viver essa experiência que foi a graduação em medicina e pelo sustento durante todo o caminho.

Aos meus pais, Leni e Alessandra Coelho, minha gratidão por todo apoio durante essa jornada.

Agradeço ao meu orientador, Dr. Renato Lirio Morelato, o qual é exemplo para mim de profissional. Seu amor pela profissão e seu entusiasmo pelo conhecimento me inspiram. A ele, o meu muito obrigada por todo suporte.

E não poderia deixar de lembrar dos dois pacientes alvos deste estudo. Espero honrá-los através deste trabalho. À eles, minha eterna gratidão.

A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.

Arthur Schopenhauer

## RESUMO

**Introdução:** A anemia hemolítica autoimune por anticorpos frios é um distúrbio bastante incomum, com estimativas de incidência anual em aproximadamente 1 a 1,8 casos por milhão. Estudos demonstram uma idade média de diagnóstico entre o final dos 60 anos e o início dos 70 anos e sugerem uma prevalência quatro vezes superior em climas mais frios. **Objetivos:** Relatar casos de anemia hemolítica autoimune por anticorpos frios em dois idosos com idade superior a 90 anos que estiveram internados na enfermaria de geriatria do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. **Métodos:** Trata-se de um estudo qualitativo, descritivo, observacional, retrospectivo, tipo relato de caso baseado em dados obtidos em prontuário médico dos pacientes, com revisão de literatura. **Relato de caso:** Reportou-se o caso de dois pacientes, um do sexo feminino de 92 anos e outro do sexo masculino de 100 anos, os quais foram admitidos devido ao quadro de inapetência, perda ponderal, queda de estado geral, icterícia e palidez mucocutânea. O primeiro caso, em julho de 2020 e o segundo, em março de 2023. A investigação revelou o diagnóstico de anemia hemolítica autoimune por anticorpos frios. A paciente do caso 1 fez uso de rituximabe, apresentando melhora clínica e laboratorial, recebendo alta médica. O paciente do caso 2 não teve tempo oportuno para o uso da medicação e faleceu durante a internação. **Conclusão:** Observou-se a manifestação de uma doença muito pouco frequente, em pacientes com idade bastante avançada e moradores de região de clima quente, aspectos estes que destoam de dados da literatura. Fazer notável a ocorrência desse distúrbio em nossa região, para possível suspeição diagnóstica é importante, bem como seu manejo adequado, principalmente na população estudada, em que a idade e o perfil dos pacientes devem ser fatores considerados.

**Palavras-chave:** anemia hemolítica autoimune; idoso de 80 anos ou mais; saúde do idoso.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cold autoimmune hemolytic anemia is a fairly uncommon disorder, with estimates of the incidence at 1 to 1.8 cases per million per year. Studies demonstrate an average age of diagnosis between the late 60s and early 70s and suggest a four times higher prevalence in colder climates. **Objectives:** To report cases of cold autoimmune hemolytic anemia in two elderly people over the age of 90 who were hospitalized in the geriatrics ward of Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. **Methods:** This is a qualitative, descriptive, observational, retrospective, case report study based on data obtained from patients' medical records, with a literature review. **Case report:** The case of two patients was reported, one a 92-year-old female and the other a 100-year-old male, who were admitted due to inappetence, weight loss, decline in general condition, jaundice and paleness mucocutaneous. The first case, in July 2020 and the second, in March 2023. The investigation revealed the diagnosis of cold autoimmune hemolytic anemia. The patient in case 1 used rituximab, showing clinical and laboratory improvements, and was discharged from the hospital. The patient in case 2 did not have time to use the medication and died during hospitalization. **Conclusion:** The manifestation of a very infrequent disease was observed in patients of very advanced age and residents of regions with a hot climate, aspects that differ from data in the literature. Making the occurrence of this disorder in our region notable for possible diagnostic suspicion is important, as is its adequate management, especially in the population studied, in which the age and profile of the patients must be factors considered.

**Keywords:** anemia, hemolytic, autoimmune; aged, 80 and over; health of the elderly.

## LISTA DE SIGLAS

AGA	Avaliação Geriátrica Ampla
AHAI	Anemia Hemolítica Autoimune
ANA	Anticorpos Antinucleares
BI	Bilirrubina Indireta
BT	Bilirrubina Total
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DAF	Doença das Aglutininas Frias
DHL	Desidrogenase Láctica
HIV	Vírus da Imunodeficiência humana
HCM	Hemoglobina Corpuscular Média
HSCMV	Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória
HTLV	Vírus T-linfotrópico Humano
ICFER	Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção Reduzida
PCR	Proteína C Reativa
RDW	Red cell Distribution Width
TCC	Trabalho de Conclusão de Curso
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VCM	Volume Corpuscular Médio

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	10
1.1	OBJETIVOS	11
1.1.1	Objetivo primário	11
1.1.2	Objetivos secundários	11
<b>2</b>	<b>MÉTODO</b>	12
2.1	TIPO DE ESTUDO	12
2.2	LOCAL E ÉPOCA DA INVESTIGAÇÃO	12
2.3	POPULAÇÃO E AMOSTRA	12
2.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	13
2.5	DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS DO ESTUDO	13
2.6	ASPECTOS ÉTICOS	13
2.6.1	Fatores de riscos e benefícios	14
<b>3</b>	<b>RELATO DE CASO</b>	15
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	19
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	30
	<b>REFERÊNCIAS</b>	31
	<b>ANEXOS</b>	34
	ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	35

## 1 INTRODUÇÃO

A anemia hemolítica autoimune (AHAI) é caracterizada pela produção de anticorpos direcionados contra seus próprios glóbulos vermelhos, causando sua destruição. AHAI é um distúrbio bastante incomum, com estimativas da incidência em 1-3 casos por 100.000 por ano. Os casos de anemia hemolítica autoimune geralmente são classificados de acordo com a reatividade característica à temperatura do autoanticorpo de glóbulos vermelhos. Autoanticorpos quentes reagem mais fortemente perto de 37°C e exibem menor afinidade em temperaturas mais baixas. Autoanticorpos frios, por outro lado, ligam-se aos eritrócitos mais fortemente perto de 0-4°C e normalmente mostram pouca afinidade em temperaturas fisiológicas.<sup>1</sup>

Por definição, AHAI primária não mostra associação aparente com um distúrbio subjacente. Já a distribuição da AHAI secundária estão associadas a malignidades hematológicas, tumores e neoplasias malignas, infecção por micoplasma, mononucleose infecciosa e hepatite C, dentre outras.<sup>2</sup>

A AHAI por autoanticorpos frios ou doença das aglutininas frias (DAF) é um processo hemolítico extravascular mediado pela presença de uma proteína IgM monoclonal. O processo é caracterizado por Coombs positivo específico para complemento do processo hemolítico. A terapia primária é dirigida à supressão das células da medula óssea responsáveis pela produção da proteína monoclonal IgM.

A AHAI por autoanticorpos frios é significativamente menos comum que a anemia hemolítica autoimune quente, representando aproximadamente um quinto a um quarto dos pacientes com AHAI em séries retrospectivas.<sup>3,4</sup> Sugere-se que há uma prevalência quatro vezes superior em climas mais frios. Estudos também demonstraram uma prevalência ligeiramente maior em mulheres e uma idade média de diagnóstico entre o final dos 60 anos e o início dos 70 anos.<sup>5,6</sup>

Apresentaremos o caso de dois pacientes que exibiram sinais e sintomas da AHAI por autoanticorpos frios após os 90 anos de idade, moradores da região sudeste do Brasil, cujo clima é tropical, e que tiveram pouco tempo de sobrevida após o diagnóstico.

## 1.1 OBJETIVOS

### **1.1.1 Objetivo primário**

Relatar casos de anemia hemolítica autoimune por anticorpos frios em dois idosos com idade superior a 90 anos que estiveram internados na enfermaria de geriatria do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

### **1.1.2 Objetivos secundários**

Descrever dois casos de anemia hemolítica autoimune por anticorpos frios em pacientes idosos. Ampliar o conhecimento sobre as manifestações clínicas e laboratoriais da anemia hemolítica autoimune por anticorpos frios em pacientes idosos. Colaborar com as informações científicas sobre anemia hemolítica autoimune em pacientes idosos.

## 2 MÉTODO

### 2.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo qualitativo, descritivo, observacional, retrospectivo, tipo relato de caso baseado em dados obtidos em prontuário médico dos pacientes, já arquivados no sistema computadorizado do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

Realizou-se uma breve revisão da literatura sobre a doença. Tanto a revisão bibliográfica, quanto a descrição do caso foram realizadas com apoio do banco de dados da literatura médica sobre relatos de casos, assunto em artigos de revisão, artigos originais nos bancos de dados Medline, Pubmed e Biblioteca virtual da saúde, utilizadas as palavras-chave dos descritores da saúde: anemia hemolítica autoimune; idoso de 80 anos ou mais; saúde do idoso.

Foram selecionados os artigos publicados em revistas nacionais e internacionais em português ou inglês com informações específicas sobre o assunto.

### 2.2 LOCAL E ÉPOCA DA INVESTIGAÇÃO

O estudo foi desenvolvido com informações contidas no prontuário eletrônico do sistema MV Soul do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, situado no endereço Rua Dr. João dos Santos Neves, 143 - Vila Rubim, Vitória - ES, 29025-023.

A época da investigação foi no final do segundo trimestre de 2023.

### 2.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

O estudo foi composto por dois pacientes internados no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória para investigação e que tiveram diagnóstico de anemia hemolítica autoimune por anticorpos frios após os 90 anos de idade. Com isso, estudou-se dois casos de anemia hemolítica autoimune por anticorpos frios em idosos. O primeiro caso, em um paciente do sexo feminino de 92 anos de idade. O segundo caso, em um paciente do sexo masculino com 100 anos de idade.

## 2.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram: paciente idoso, internado no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, com diagnóstico de anemia hemolítica autoimune por anticorpos frios após 90 anos de idade.

Foram excluídos todos os demais pacientes os quais tiveram diagnóstico de anemia hemolítica autoimune por anticorpos frios com idade inferior a 90 anos ou pacientes que tiveram anemia de outras etiologias independente da idade.

## 2.5 DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS DO ESTUDO

No estudo foram abordadas as seguintes variáveis qualitativas: sinais e sintomas que motivaram a internação, exames laboratoriais alterados, velocidade de progressão da doença, principais complicações e condutas realizadas.

## 2.6 ASPECTOS ÉTICOS

Nos procedimentos empregados foram assegurados a confidencialidade e a privacidade, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou comunidade, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico-financeiro.

Os pacientes dos casos não obtiveram a cura e ocorreu o desfecho em óbito. Neste caso, tornou-se inviável a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) dos pacientes. Além disso, não se teve mais contato com os familiares, o que dificulta obter qualquer tipo de informação. Retornar o contato direto com os familiares dos pacientes não seria benéfico, pois poderá gerar sofrimento dos familiares ao relembrar o desfecho dos pacientes. Por esses motivos, pediu-se a dispensa do TCLE.

O modelo de estudo proposto foi utilizado para elaboração deste Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) e para posterior publicação em revista científica. Sendo

assim, sua elaboração e coleta de dados ocorreu após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), o qual está inscrito sob número de parecer 6.556.457 (ANEXO A).

### **2.6.1 Fatores de riscos e benefícios**

Considerando tratar de um relato de caso em que as informações que foram utilizadas estavam arquivadas no sistema informatizado do hospital, os riscos tornam-se eventuais. As informações são sigilosas sobre os pacientes, os quais têm a garantia contra acesso indevido e a quebra de sigilo, e confidencialidade das informações, que foram monitoradas pelos pesquisadores responsáveis e pelo orientador do projeto.

Os benefícios estão configurados no enriquecimento do conhecimento científico e na visualização do tema, colocando em evidência a ocorrência da anemia hemolítica autoimune por anticorpos frios em grandes idosos. Os benefícios também podem advir do conhecimento sobre as formas de manifestação da doença em idosos, auxiliando na suspeição clínica e no diagnóstico precoce, além de evidenciar as principais complicações. Tudo isso poderá auxiliar na escolha de melhores condutas, promovendo benefícios ao paciente e proporcionando segurança aos profissionais de saúde na condução da doença nessa população. Além disso, esse estudo abre portas para que mais pesquisas sejam feitas nessa área.

### 3 RELATO DE CASO

#### CASO 1

M.F.C, 92 anos, sexo feminino, residente em instituição de longa permanência na região metropolitana de Vitória, Espírito Santo, no sudeste do Brasil. Foi admitida, em julho de 2020, devido ao quadro de inapetência, emagrecimento e queda de estado geral, o qual teve início há 1 mês. De história patológica pregressa, era portadora de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus tipo 2, ambas controladas, transtorno do humor e havia história de colecistectomia aberta dois meses anteriores à internação e de início de mirtazapina 10 dias antes da internação.

No dia da admissão a paciente apresentava-se icterícia ( 2+/4+) e hipocorada, afebril e com sinais vitais normais. Não foi notada nenhuma alteração de estado mental/ nível de consciência. Em exames laboratoriais de quatro dias anteriores à internação, observou-se anemia com hemoglobina de 5,8 g/dL, hematócrito de 16,4 %, volume corpuscular médio (VCM) 124 fL, CHCM 34 pg, RDW 23%, com presença de macrocitose 2+, anisocitose e esferócitos, leucócitos de 17.700; bilirrubina total aumentada de 3,8 mg/dL, às custas de bilirrubina indireta de 3,1 mg/dL. Exames de função hepática e função renal estavam dentro do valor da normalidade. Novos exames foram solicitados no dia da internação, os quais demonstraram uma queda de hemoglobina para 5 g/dL, leucócitos de 12.340, destes 4.660 (37%) sendo linfócitos. Coombs direto positivo, reticulócitos 15%, DHL 1.158 U/L, com ferro sérico, vitamina B12, ácido fólico e PCR com valores dentro da normalidade.

Sob orientação da equipe de oncohematologia do HSCMV, iniciou-se prednisona 1mg/kg uma vez ao dia e realizou-se transfusão de 2 concentrados de hemácias ainda no dia da admissão. Seguindo a investigação da anemia, durante a internação, solicitou-se a imunotipagem do soro e a eletroforese de proteínas, cujo resultado apontou para o diagnóstico de anemia hemolítica autoimune por anticorpos frios IgM e C3.

A paciente realizou pulsoterapia (do 4º ao 6º dia de internação), utilizou prednisona 2 mg/kg/dia (7º- 20º dia) e seguiu com 1mg/kg/dia após o 21º dia de internação. Também foi administrado rituximabe no 7º dia e no 19º dia. Além disso, foram feitos rastreios para neoplasias com exames laboratoriais, além de sorologia para as hepatites virais, sífilis, HIV e HTLV1, os quais não demonstraram alterações. Nos exames de imagem, foram achadas alterações das vias biliares, sendo sugerido pela cirurgia geral do hospital a investigação de colangiocarcinoma.

É válido ressaltar que na conduta de coleta de exames estava descrita a necessidade de colocar o tubo de coleta em banho-maria para evitar crioaglutinação.

Com um mês de internação, notou-se significativa melhora tanto nos exames laboratoriais quanto no exame físico da paciente. O valor de hemoglobina foi para 8 g/dL, a bilirrubina total estava de 1,4 mg/dL e a bilirrubina indireta era 0,6 mg/dL, DHL de 364 e 1% de reticulócitos e a paciente já não estava icterícia. Diante desse cenário, a paciente recebeu alta médica. Estava em planos a investigação de outras possíveis neoplasias após a alta e estava na espera do resultado da biópsia de medula óssea. A paciente faleceu 3 meses após a alta devido a complicações de oclusão arterial aguda em membro inferior.

## **CASO 2**

O.N, 100 anos, sexo masculino, natural e residente da região sul do estado do Espírito Santo, foi admitido no hospital, em março de 2023, devido a queda do estado geral. Quatro meses anteriores à admissão, iniciou quadro de fadiga, palidez, hiporexia, perda ponderal de aproximadamente 4 kg, colúria, acolia fecal com perda de funcionalidade progressiva para as atividades diárias com piora nos últimos dias. De história patológica pregressa, era portador de dislipidemia, fibrilação atrial, valvopatia e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) e fazia uso de rivaroxabana 20mg e atorvastatina 20mg. O paciente foi tabagista durante 53 anos com carga tabágica de 53 anos-maço e era etilista social.

Na admissão, o paciente apresentava-se icterício (2+/4+), hipocorado (2+/4+), em regular estado geral, hidratado, afebril e sinais vitais, tais como pressão arterial,

frequência cardíaca e saturação de oxigênio, dentro da normalidade. Não foi notada alteração de estado mental. O ritmo cardíaco era irregular e havia sopro pansistólico multifocal leve, sem demais alterações. Em exames laboratoriais iniciais, observou-se anemia macrocítica com hemoglobina de 6,5 g/dL (VCM 131,6 fL ; HCM 38,46 pg e RDW 21,5%) com presença de anisocitose (++) e poiquilocitose (+), bilirrubina total aumentada de 6,2 mg/dL, sendo bilirrubina indireta de 4,8 mg/dL, DHL 1.260 U/L, teste de Coombs direto positivo, reticulócitos 25,11% (419.300/mm<sup>3</sup>).

Com isso, foi solicitado a imunotipagem do soro e a eletroforese de proteínas.

Perfil de ferro, função hepática e renal, enzimas canaliculares, vitamina B12, ácido fólico, vitamina D estavam com valores dentro da normalidade. Também, solicitou-se exames sorológicos para hepatites virais, HIV e sífilis, os quais vieram negativos. Foram realizadas tomografia computadorizada de crânio, tórax e abdome, que não sinalizaram nenhum sítio evidente de neoplasia, não sendo observadas alterações que pudessem sugerir tal malignidade.

Com esses resultados, estabeleceu-se o diagnóstico de anemia hemolítica autoimune e, em conjunto do setor de oncohematologia, iniciou-se dexametasona 40 mg/dia. Após 7 dias de dexametasona o paciente apresentou discreta queda de bilirrubina (5,6 mg/dL), porém houve aumento do DHL (1.556 U/L) e a manutenção da anemia. Assim, foi aventada a hipótese de anemia hemolítica autoimune por anticorpos frios - posteriormente confirmada pelos exames - secundária à neoplasia. Contudo, devido a impossibilidade do tratamento curativo por conta da idade, foi encerrada a investigação das possíveis neoplasias. Assim, trocou-se a medicação para via oral e reduziu-se a dose, com prednisolona 2 mg/kg/dia, realizando desmame, já que dificilmente responderia a esta medicação, devido ao subtipo da anemia. Diante desse cenário, não foram realizados exames adicionais de investigação e priorizou-se o conforto. A família foi informada sobre o quadro clínico e prognóstico.

Com nove dias de internação, o paciente ainda apresentava-se icterico e hipocorado, porém agora em mau estado geral, apresentando períodos de confusão mental (delírio), hipoativo no leito, dispneico, utilizando máscara de oxigênio de alto fluxo e crepitações em bases bilateralmente, devido a ICFER descompensada possivelmente pelo uso de corticoide. Nos exames laboratoriais, ainda apresentava anemia

(hemoglobina de 6,5 g/dL), a bilirrubina total atingiu seu valor mais alto durante toda a internação ( BT 8,1 mg/dL e bilirrubina indireta de 5,6 mg/dL) e assim como o DHL com 1.837 U/L. Sob essas circunstâncias, o paciente foi a óbito.

## 4 DISCUSSÃO COM REVISÃO DA LITERATURA

A AHAI por autoanticorpos frios é um processo hemolítico extravascular mediado pela presença de uma proteína IgM monoclonal. As aglutininas frias são autoanticorpos capazes de aglutinar glóbulos vermelhos em um nível temperatura ideal de 3-4°C, mas também pode reagir a temperaturas mais altas, dependendo da amplitude térmica. Se a amplitude térmica exceder 28 a 30 graus centígrados vermelho as células aglutinarão nas partes acrais da circulação, mesmo em temperaturas ambientes amenas e muitas vezes, a fixação do complemento resultará em hemólise extravascular mediada pelo complemento.<sup>7</sup>

### Alterações laboratoriais

Seus achados compreendem a presença de anemia, a qual pode estar ausente se a hemólise for leve ou a reticulocitose for suficiente para compensar. O Volume Corpuscular Médio (VCM) pode ser baixo, normal ou alto dependendo do grau de reticulocitose e aglutinação de hemácias. A macrocitose espúria também pode ocorrer se a amostra for resfriada durante o processamento ou quando passar pelo analisador automatizado e é uma pista comum de aglutininas frias.<sup>8</sup> Se ocorrer aglutinação na amostra de hemograma antes da análise, a contagem de glóbulos vermelhos pode ser artificialmente baixa devido a microagregados, e pode haver um VCM inapropriadamente alto, dependendo do tipo de analisador. Esses resultados anormais são resolvidos se a amostra for repetida após o pré-aquecimento.<sup>9</sup> A aglutinação de hemácias pode ser aparente e, ocasionalmente, isso pode ser observado no tubo de coleta. Por esses motivos tem-se a importância de se manter o tubo em condições de temperatura adequada, de preferência em banho-maria antes da coleta dos exames, assim como foi reportado no caso 01. A contagem de leucócitos e de plaquetas são geralmente normais, embora possa haver leucocitose ou leucopenia se houver uma infecção ou distúrbio da medula óssea. Em relação a contagem de reticulócitos geralmente está aumentada se houver hemólise contínua/crônica. Esses achados foram vistos em ambos os casos em que os pacientes apresentaram em exames iniciais anemia com hemoglobina abaixo de 7 g/dL, com macrocitose (caso 1- VCM 124fL; caso 2 - VCM 131,6 fL) , anisocitose (caso 1 - RDW 23% e caso 2 - RDW 21,5%) e reticulócitos (caso 1 - 15% e caso 2 - 25,11%), além

da presença de esferócitos e poiquilocitose, levando a pensar em hemólise crônica. Esses resultados estão detalhados no Quadro 1.

Além disso, pode-se observar também na AHAI de anticorpos frios a alteração nos níveis de DHL, bilirrubina e haptoglobina. Quando há hemólise, o DHL e a bilirrubina estão aumentados e a haptoglobina está diminuída ou ausente. Nos casos reportados, o DHL era 1.158 U/L e 1.260 U/L, respectivamente. A bilirrubina total de 3,8 mg/dL e bilirrubina indireta 3,1 mg/dL do paciente do caso 1 e do caso 2, bilirrubina total de 6,2 mg/dL, sendo bilirrubina indireta de 4,8 mg/dL. Não havia dosagem de haptoglobina registrada em prontuário. Esses dados nos encaminham a pensar em uma anemia hemolítica.

Para determinar a presença de autoanticorpo nas membranas dos eritrócitos usa-se o teste direto de antiglobulina (Coombs direto). Na AHAI de anticorpos frios, o teste de Coombs direto é positivo para o componente C3d do complemento e geralmente negativo para imunoglobulina; um teste de Coombs poliespecífico será positivo. Se um anticorpo IgG acompanhar a aglutinina fria, o teste de Coombs também pode ser fracamente positivo para IgG; isso foi relatado em até um quarto dos pacientes.<sup>5,10</sup> Os níveis de complemento C3 e, em particular, C4 são frequentemente reduzidos, refletindo um consumo contínuo.<sup>5</sup> Contudo, os níveis séricos de complemento geralmente não são úteis na avaliação da DAF, pois são relativamente inespecíficos e podem depender do estado clínico do paciente.

O título de aglutininas frias deve ser medido em todos os pacientes com suspeita de DAF, em busca da proteína IgM monoclonal. O título de aglutinina fria reflete a força (concentração e avidéz) do anticorpo. O título é determinado testando diluições seriadas do soro do paciente quanto à sua capacidade de aglutinar hemácias. Os títulos típicos de aglutininas frias na DAF são bastante elevados.<sup>10</sup>

Em relação às propriedades térmicas, a faixa térmica da aglutinina fria reflete a faixa de temperatura na qual o anticorpo se ligará ao antígeno nos glóbulos vermelhos. A maioria das aglutininas frias clinicamente significativas têm uma amplitude térmica que excede 28 a 30°C.<sup>11</sup> Devido a isso é importante ressaltar que deve-se ter cuidado na coleta de sangue para análise de aglutinina fria. A amostra deve ser mantida entre 37

e 40°C até que o coágulo se forme e retraia e o soro seja removido. Caso contrário, a aglutinina fria poderá precipitar e ser inadvertidamente removida da amostra durante a preparação do soro.

Quadro 1 - Exames laboratoriais iniciais dos pacientes do caso com AHAI por anticorpos frios.

	<b>Paciente caso 1</b>	<b>Paciente caso 2</b>
<b>Hemoglobina</b>	5 g/dL	6,5 g/dL
<b>VCM</b>	150 fL	131,6 fL
<b>HCM</b>	34 pg	38,46 pg
<b>RDW</b>	23%	21,5%
<b>Leucócitos</b>	12.340	8.690
<b>Reticulócitos</b>	15%	25,11%
<b>DHL</b>	1.158 U/L	1.260 U/L
<b>Alteração no formato da hemácia</b>	Esferócitos	Poiquilocitose
<b>Coombs direto</b>	Positivo	Positivo
<b>Bilirrubina total</b>	3,8 mg/dL	6,2 mg/dL
<b>Bilirrubina Indireta</b>	3,1 mg/dL	4,8 mg/dL
<b>Função hepática e renal</b>	Dentro dos valores de normalidade	Dentro dos valores de normalidade
<b>Ferro sérico e vitaminas</b>	Dentro dos valores de normalidade	Dentro dos valores de normalidade
<b>Sorologias</b>	Negativas	Negativas

Fonte: Elaborada pelo autor (2024)

## **Crêterios Diagnósticos**

Diante disso, os critérios diagnósticos mais aceitos pela literatura incluem: 1) evidência de hemólise - contagem elevada de reticulócitos, DHL elevada, bilirrubina indireta elevada, haptoglobina baixa; 2) Teste Coombs direto positivo apenas para C3d (ou, em uma minoria, C3d mais IgG fraca); 3) Título de aglutinina fria  $\geq 64$  a 4 C. 4) Testes para distúrbios subjacentes que possam ser responsáveis pelas aglutininas frias - é apropriada especialmente em adultos mais velhos e naqueles que apresentam evidências de um distúrbio infeccioso, autoimune ou linfoproliferativo.<sup>12</sup>

Com isso, uma avaliação completa compreende exames como hemograma completo, esfregaço sanguíneo, DHL, haptoglobina, bilirrubina, Teste de Coombs direto, contagem de reticulócitos, dosagem de imunoglobulinas séricas e eletroforese com imunofixação, título de aglutininas frias, pesquisa de vírus da hepatite B e C, HIV, Anti-dsDNA, ANA, tomografia de tórax, abd men e pelve. Em pacientes com DAF, principalmente com idade superior a 60 anos e suspeita de infiltração medular, deve-se considerar exame de medula óssea. O screening infeccioso também deve ser feito em pacientes com sintomas sugestivos e idade avançada.<sup>1</sup>

A pesquisa de distúrbios adjacentes   necessária. Os casos de AHAI podem ser subdivididos com base na etiologia. Por definição, AHAI idiopática ou primária não mostra associação aparente com um distúrbio subjacente. Já a distribuição da AHAI secundária varia de acordo com a população estudada, mas aproximadamente metade está associada a malignidade hematológica, um terço a infecção e um sexto a distúrbios vasculares do colágeno. A maioria dos casos de AHAI secundária   de autoanticorpos quentes, mas a AHAI autoanticorpos frios também é relatada. As associações são tratadas na seguinte ordem: malignidades hematológicas, como leucemia linfocítica cr nica, linfoma não-Hodgkin e linfoma de Hodgkin; tumores como teratoma ovariano, timoma e neoplasias malignas; infecção por micoplasma, mononucleose infecciosa e hepatite C; desregulação imunológica, tal como lúpus eritematoso sist mico, imunodeficiência comum variável e colite ulcerativa; e Síndrome de Evans.<sup>2</sup>

Em ambos os pacientes relatados foram feitas essas pesquisas, porém elas foram limitadas pela impossibilidade de tratamento curativo. Diante da idade avançada e da expectativa de vida com qualidade, a indicação de exames mais invasivos foram ponderadas. A investigação com exames de imagem (tomografia) e laboratoriais foi realizada, porém diante da impossibilidade de cirurgia curativa não foram realizados exames adicionais. Ambos os pacientes possuíam dados que levaram a pensar na DAF secundária por alguma neoplasia.

### **Diagnósticos diferenciais**

Além disso, é importante descartar outros diagnósticos. Temos como diagnósticos diferenciais doenças cujos sintomas são induzidos pelo frio : fenômeno de Raynaud primário, o fenômeno de Raynaud associado a outros distúrbios subjacentes e a crioglobulinemia; e outras causas de anemia hemolítica, tais como AHAI quente, anemia hemolítica induzida por medicamentos, reações transfusionais hemolíticas e hemoglobinúria paroxística fria.

### **Sinais e sintomas**

Em relação aos principais sinais e sintomas da AHAI por anticorpos frios temos os sintomas induzidos pelo frio e sinais e sintomas relacionados a anemia hemolítica.

Sintomas induzidos pelo frio nas áreas acrais são extremamente comuns na DAF, afetando aproximadamente 90% dos indivíduos que vivem em climas mais frios, como na Escandinávia.<sup>5,6</sup> Esses sintomas podem variar de leves a incapacitantes e incluem o seguinte: acrocianose (descoloração roxa escura a cinza da pele em áreas acrais, como pontas dos dedos das mãos, pés, nariz e orelhas); livedo reticularis (um padrão vascular esbranquiçado, irregular e reticulado na pele com uma cor vermelho-azulada ou violácea); fenômeno de Raynaud (mudanças de cor bem demarcadas na pele dos dedos); ulceração cutânea ou mesmo necrose em casos graves; dor ou desconforto ao engolir alimentos ou líquidos frios. Contudo, esses sintomas estão relacionados à aglutinação de hemácias por IgM que se liga à sua superfície no frio. Logo, eles desaparecem com o aquecimento.

Além disso, podem ocorrer sintomas atribuíveis à anemia, muitas vezes em proporção à gravidade da anemia e à rapidez do seu desenvolvimento. Estes podem incluir dispneia aos esforços, dispneia em repouso, graus variados de fadiga e sinais e sintomas do estado hiperdinâmico. Alguns indivíduos podem desenvolver icterícia ou esplenomegalia leve relacionada à hemólise. Em relação à fadiga, muitos pacientes com DAF apresentam fadiga, que não parece estar exclusivamente relacionada ao grau de anemia, mas também pode ser causada diretamente pela ativação do sistema complemento com geração de produtos pró-inflamatórios.<sup>13,14</sup>

Os pacientes relatados não apresentaram de maneira evidente os sintomas induzidos pelo frio. Isso provavelmente se deve ao fato da temperatura necessária para a aglutinação das hemácias ser baixa e os respectivos pacientes não viverem em região de clima frio. Já os sintomas relacionados à anemia hemolítica foram observados. Ambos os pacientes apresentaram-se ictéricos, com palidez muco-cutânea, com relato de queda do estado geral e fadiga, como descrito no Quadro 2.

Quadro 2 - Principais sinais e sintomas iniciais da AHAI por anticorpos frios nos pacientes do caso.

Perda ponderal
Inapetência
Queda de estado geral
Icterícia
Palidez muco-cutânea

Fonte: Elaborada pelo autor (2024)

## Epidemiologia

A AHAI por autoanticorpos frios é significativamente menos comum que a anemia hemolítica autoimune quente, representando aproximadamente um quinto a um quarto dos pacientes com AHAI em séries retrospectivas.<sup>3,4</sup> Em revisões retrospectivas dos países nórdicos, a incidência foi estimada em aproximadamente 1 a 1,8 casos por milhão por ano e a prevalência em aproximadamente 13 a 16 por milhão. Uma série que incluiu quase todos os indivíduos afetados na Noruega e na Lombardia (Norte de Itália) encontrou prevalências de aproximadamente 20 por milhão e 5 por milhão, respectivamente, sugerindo uma prevalência quatro vezes

superior em climas mais frios. Estudos também demonstraram uma prevalência ligeiramente maior em mulheres e uma idade média de diagnóstico entre o final dos 60 anos e o início dos 70 anos.<sup>5,6</sup>

Os pacientes desse relato eram naturais e residentes da região sudeste do Brasil, cujo clima é tropical. Manifestaram sintomas relacionados a AHAI na 9ª e 10ª década de vida, destoando dos dados estatísticos. Dessa forma, observou-se a manifestação de uma doença muito pouco frequente, em pacientes com idade bastante avançada e residentes de uma região com clima pouco propício para a manifestação dessa doença.

## **Tratamento**

Nem todos os pacientes com DAF têm manifestações clínicas e não foi demonstrado que pacientes assintomáticos se beneficiem da terapia. Considera-se anemia sintomática aquelas que causam fadiga significativa ou sintomas circulatórios incômodos, sendo indicações de tratamento.<sup>13,15</sup> O tratamento visa minimizar os sintomas, manter um nível aceitável de hemoglobina e, se necessário, tratar os distúrbios subjacentes. Com isso, pacientes com DAF clinicamente importante, como sinais e sintomas de anemia hemolítica severa, sintomas induzidos pelo frio ou desordens que causam DAF secundária, o tratamento está indicado.

Para doença de aglutininas frias primária deve-se realizar avaliação completa para distúrbio linfoproliferativo clonal, evitar temperaturas frias até a recuperação e realizar tratamento direcionada a desordem clonal de células B, cuja terapia geralmente envolve rituximabe em combinação ou monoterapia. Tal tratamento visa atingir o clone patogênico de células B na medula óssea para reduzir a produção de aglutinina fria monoclonal.

Em um estudo com 89 pacientes com DAF tratados com uma variedade de terapias, a terapia à base de rituximab apresentou taxas de resposta de 83% (agente único) e 79% (terapia combinada). Essas taxas foram mais altas do que muitos dos outros agentes imunossupressores ou citotóxicos.<sup>10</sup>

A monoterapia com rituximab é uma boa opção para indivíduos que não toleram regimes de múltiplos agentes. As doses típicas de rituximab quando usado como agente único são baseadas naquelas usadas para tratar malignidades de células B como, por exemplo, 375 mg/m<sup>2</sup> semanalmente por quatro semanas.<sup>16,17</sup>

Geralmente, individualiza-se as decisões sobre a adição de um segundo agente, equilibrando o perfil de toxicidade e outros encargos com a gravidade da doença. Rituximab associado a bendamustina produz altas taxas de resposta e, muitas vezes, respostas completas que duram muitos anos. No entanto, as toxicidades podem ser maiores do que com a monoterapia de rituximab, limitando o uso dessa combinação em indivíduos frágeis.<sup>6,12</sup> Opta-se por rituximab mais bendamustina para pessoas com DAF primária crônica.<sup>14</sup> O rituximab pode ser administrado em uma dose de 375 mg/m<sup>2</sup> no dia 1, com bendamustina administrada em uma dose de 90 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1 e 2 por quatro ciclos com intervalo de 28 dias.<sup>6</sup>

A terapia é monitorada seguindo o nível de hemoglobina, marcadores de hemólise e nível de IgM. A frequência dos testes é individualizada dependendo da gravidade da anemia hemolítica.<sup>6</sup>

Para doença de aglutininas frias secundária, o tratamento depende da causa subjacente, a transfusão de sangue também está recomendada, caso seja necessária, sendo que deve-se usar bolsa de sangue aquecida. Além disso, deve-se evitar temperaturas frias até a recuperação. Evitar o frio exige vigilância constante para evitar salas ou ambientes frios, água e líquidos frios. Ao ar livre (ou em espaços interiores frios), o vestuário quente deve proteger as zonas acrais, isso inclui sapatos quentes, meias, luvas e lenços ou protetores de ouvido que protegem as extremidades, nariz e orelhas. Pode ser útil evitar alimentos ou líquidos frios se estes causarem sintomas. Quando hospitalizados, as soluções intravenosas e os hemoderivados devem ser aquecidos a uma temperatura apropriada antes da infusão. Para transfusões de sangue, a temperatura deve ser quente, mas não pode ultrapassar 40°C.<sup>12</sup>

Em relação às transfusões, elas podem e devem ser fornecidas quando indicadas. Alguns pacientes podem ter doença leve e necessitar de transfusões apenas no

contexto de hemólise grave precipitada por infecção ou durante os meses de inverno.<sup>3,12</sup>

As terapias padrão para anemia hemolítica quente, incluindo corticosteroides, esplenectomia e infusões intravenosas de imunoglobulina são normalmente ineficazes: essas terapias que tendem a afetar a interação entre os glóbulos vermelhos e o sistema fagocitário mononuclear, não pode superar a densidade substancial do complemento na superfície dos glóbulos vermelhos. Portanto é desencorajado na DAF.<sup>7</sup>

Sobre os distúrbios subjacentes, os quais podem causar DAF secundária, tais como infecções, desordens autoimunes e malignidades hematológicas, o manejo é individualizado de acordo com o distúrbio específico, de acordo com os padrões aceitos e o estado clínico do paciente.

Em relação ao prognóstico, a sobrevida média parece ser semelhante ou apenas ligeiramente diminuída em comparação com uma população de mesma idade.<sup>5,6,10</sup> Em estudos maiores, a sobrevida desde o momento do diagnóstico - com idade média de 68 anos - foi de 16 anos, com uma sobrevida estimada em cinco anos de 83 por cento.<sup>6</sup>

Os pacientes do caso iniciaram o tratamento com o uso de corticoide, pois ainda não havia o diagnóstico completo de AHA por anticorpos frios. Foi observado, então, a ineficácia do corticoide diante da hemólise nesses pacientes.

Pode-se apenas observar uma diferença de evolução a respeito do uso do rituximabe. No caso 1, a paciente fez uso de rituximabe em dois momentos e apresentou melhora clínica e laboratorial. No caso 2, não houve tempo hábil para o emprego dessa medicação e, assim, os últimos exames alcançaram os piores valores de toda internação. Os últimos exames desses pacientes estão expostos no quadro 03.

Quadro 03 - Últimos exames laboratoriais dos pacientes com AHAI por anticorpos frios

	<b>Paciente caso 1</b>	<b>Paciente caso 2</b>
Hemoglobina	8 g/dL	6,5 g/dL
Reticulócitos	1%	Sem informação
Bilirrubina total	1,4 mg/dL	8,1 mg/dL
Bilirrubina indireta	0,6 mg/dL	5,6 mg/dL
DHL	364 U/L	1.837 U/L

Fonte: Elaborada pelo autor (2024)

### **Manejo em pacientes com idade avançada - Riscos x Benefícios**

O estado clínico, a idade longa e as comorbidades foram alguns dos fatores considerados para o direcionamento da conduta realizada nos pacientes do caso. Não se pode ignorar a idade dos pacientes e a importância de levá-la em consideração para o direcionamento de condutas mais adequadas e respeitosas.

A idade cronológica por si só fornece relativamente pouca informação sobre a tolerância de um indivíduo ao tratamento de uma doença. Entre pacientes da mesma idade, existe uma grande heterogeneidade na capacidade de se submeter a terapias agressivas, por exemplo. Condições comórbidas identificáveis e alterações fisiológicas específicas de órgãos devido ao envelhecimento podem limitar a capacidade do paciente de tolerar algumas terapias.

Além disso, o processo de envelhecimento está associado à diminuição da reserva fisiológica, afetando múltiplos sistemas. Isso pode se manifestar como fragilidade e interferir no estado funcional do paciente, mesmo na ausência de comorbidades específicas. As manifestações de fragilidade incluem vários componentes como a perda de peso, fraqueza, imobilidade relativa e diminuição geral da atividade física.

Desse modo, faz-se necessário identificar o indivíduo idoso aparentemente frágil que provavelmente se beneficiará e tolerará a terapia padrão, bem como o indivíduo idoso

aparentemente apto que está propenso a experimentar efeitos colaterais indevidos e requer um plano de tratamento modificado. Assim, informações sobre questões específicas podem orientar intervenções que possam melhorar a capacidade de se submeter ao tratamento da doença em questão. Uma Avaliação Geriátrica Ampla (AGA) que analise todos os fatores que podem influenciar o resultado da terapia é útil para atender a essas necessidades.

A AGA é uma parte padrão da avaliação inicial geriátrica de um indivíduo mais velho. Vários estudos sugeriram uma ampla gama de possíveis benefícios do uso de AGA em pacientes com câncer. Estes incluem: Prever complicações e efeitos colaterais do tratamento<sup>18,19</sup>, reduzindo os efeitos colaterais graves do tratamento, prevenindo o declínio funcional durante o tratamento, estimulando a sobrevivência<sup>19</sup>, auxiliando nas decisões de tratamento do câncer<sup>20,21</sup>, identificação e tratamento de novos problemas durante o acompanhamento<sup>22,23</sup>, melhorar a saúde mental e o bem-estar e melhor controle da dor.<sup>24</sup>

Logo, o manejo do paciente com idade avançada se beneficia de uma boa avaliação geriátrica e não apenas o seguimento do tratamento padrão e para isso os questionários de AGA se mostraram bastante úteis.

Os pacientes relatados nos casos, internados na enfermaria de geriatria, foram submetidos a essa avaliação e, juntamente com a equipe de geriatria, oncohematologia, cirurgia geral do hospital e em concordância com a família, foi optado pelo manejo descrito. A avaliação do paciente individualmente foi primordial para nortear a tomada de decisão quanto ao uso da medicação e do tempo de uso, bem como na escolha de continuar ou não a investigação das possíveis causas da AHAI e até de que forma daria continuidade a essa investigação. No caso 1, a performance da paciente ainda permitia uma investigação de neoplasia, a qual seria feita após a alta. No caso 2, escolheu-se evitar exames adicionais de investigação que fossem invasivos, pois mesmo se descoberta a possível neoplasia, o tratamento curativo não seria viável. Porém, em nenhum momento o cuidado foi interrompido.

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os casos de AHAI descritos destoam um pouco das estatísticas e dados epidemiológicos descritos atualmente na literatura. Além da própria AHAI ser uma doença muito pouco frequente, os pacientes do caso exibiram sinais e sintomas da AHAI por autoanticorpos frios em idade muito avançada, residiam na região sudeste do Brasil, cujo clima é pouco propício para a manifestação dessa doença, e tiveram pouco tempo de sobrevida após o diagnóstico. Tudo isso corrobora a relevância deste relato.

Em ambos os casos havia a suspeita de ser AHAI por anticorpos frios secundária. A idade e o perfil dos pacientes foram fatores considerados em relação às escolhas no manejo da doença, no qual a Avaliação Geriátrica Ampla revela ser um excelente guia.

## REFERÊNCIAS

1. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *American Journal of Hematology* [Internet]. 2002 Mar 18;69(4):258–71. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajh.10062>.
2. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. *British Journal of Haematology*. 2017 Apr;177(2):208–20.
3. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, Radice T, Nichele I, Di Bona E, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood* [Internet]. 2014 Nov 6;124(19):2930–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25232059>.
4. Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK. Autoimmune haemolysis: an 18-year study of 865 cases referred to a regional transfusion centre. *BMJ*. 1981 Jun 20;282(6281):2023–7.
5. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, Beiske K, Hjorth-Hansen H, Ghanima W, Sørnbø JH, Tjønnfjord GE. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica*. 2006 Apr;91(4):460–6. PMID: 16585012.
6. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Randen U, Tvedt THA, Fattizzo B, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood* [Internet]. 2020 Jul 23;136(4):480–8. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/136/4/480/454782/Cold-agglutinin-disease-revisited-a-multinatio>.
7. Gertz MA. Updates on the Diagnosis and Management of Cold Autoimmune Hemolytic Anemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2022 Apr;36(2):341–52.
8. Bessman JD, Banks D. Spurious Macrocytosis, A Common Clue to Erythrocyte Cold Agglutinins. *American journal of clinical pathology*. 1980 Dec 1;74(6):797–800.
9. ZANDECKI M, GENEVIEVE F, GERARD J, GODON A. Spurious counts and spurious results on haematology analysers: a review. Part II: white blood cells, red blood cells, haemoglobin, red cell indices and reticulocytes. *Clinical and Laboratory Haematology*. 2007 Feb;29(1):21–41.
10. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood* [Internet]. 2013 Aug 15;122(7):1114–21. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/122/7/1114/32390/Cold-agglutinin-disease>.

11. Baines AC, Brodsky RA. Complementopathies. *Blood Reviews*. 2017 Jul;31(4):213–23.
12. Berentsen S. How I manage patients with cold agglutinin disease. *British Journal of Haematology*. 2018 Jan 24;181(3):320–30.
13. Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. *Blood*. 2021 Mar 11;137(10):1295–303.
14. Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune Hemolytic Anemias. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine*. 2021 Oct 7;385(15):1407–19.
15. Berentsen S, D'Sa S, Randen U, Matecka A, Vos JMI. Cold Agglutinin Disease: Improved Understanding of Pathogenesis Helps Define Targets for Therapy. *Hemato*. 2022 Sep 20;3(4):574–94.
16. Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth-Hansen H, Langholm R, Knutsen H, Ghanima W, Shammas FV, Tjønnfjord GE. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood*. 2004 Apr 15;103(8):2925–8. doi: 10.1182/blood-2003-10-3597. Epub 2003 Dec 30. PMID: 15070665.
17. Schöllkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, Mourits-Andersen HT, Nielsen JL, Christensen BE, Jensen BA, Pedersen BB, Taaning EB, Klausen TW, Birgens H. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leuk Lymphoma*. 2006 Feb;47(2):253–60. doi: 10.1080/10428190500286481. PMID: 16321854.
18. Hamaker ME, Prins MC, Stauder R. The relevance of a geriatric assessment for elderly patients with a haematological malignancy – A systematic review. *Leukemia Research*. 2014 Mar;38(3):275–83.
19. Ramjaun A, Nassif MO, Krotneva S, Huang AR, Meguerditchian AN. Improved –targeting of cancer care for older patients: A systematic review of the utility of comprehensive geriatric assessment. *Journal of Geriatric Oncology*. 2013 Jul;4(3):271–81.
20. Tucci A, Ferrari S, Bottelli C, Borlenghi E, Drera M, Rossi G. A comprehensive geriatric assessment is more effective than clinical judgment to identify elderly diffuse large cell lymphoma patients who benefit from aggressive therapy. *Cancer*. 2009 Oct 1;115(19):4547–53.
21. Kenis C, Bron D, Libert Y, Decoster L, Puyvelde KV, Scalliet P, et al. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. *Annals of Oncology [Internet]*. 2013 May 1;24(5):1306–12. Disponível em: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)37240-0/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)37240-0/fulltext)
22. Extermann M. A comprehensive geriatric intervention detects multiple problems in older breast cancer patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2004 Jan;49(1):69–75.

23. Chen H, Cantor A, Meyer J, Beth Corcoran M, Grendys E, Cavanaugh D, et al. Can older cancer patients tolerate chemotherapy? *Cancer*. 2003 Feb 3;97(4):1107–14.
24. Rao AV, Hsieh F, Feussner JR, Cohen HJ. Geriatric Evaluation and Management Units in the Care of the Frail Elderly Cancer Patient. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2005 Jun 1;60(6):798–803.

**ANEXOS**

## ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

ESCOLA SUPERIOR DE  
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE  
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -  
EMESCAM



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE POR ANTICORPOS FRIOS EM GRANDES IDOSOS: RELATO DE DOIS CASOS

**Pesquisador:** Renato Lirio Morelato

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 76108023.0.0000.5065

**Instituição Proponente:** IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE VITORIA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 6.556.457

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo qualitativo, descritivo, observacional, retrospectivo, tipo relato de caso baseado em dados obtidos em prontuário médico dos pacientes, já arquivados no sistema computadorizado do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

Os autores pretendem relatar dois casos de Anemia Hemolítica auto imune cujo quadro clínico destoam um pouco das estatísticas e dados epidemiológicos, exibindo sinais e sintomas da doença próximo ao centésimo ano de vida.

O modelo proposto será para elaboração de um Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) e posterior publicação em revista científica.

#### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Primário:**

Relatar casos de anemia hemolítica autoimune por anticorpos frios em dois idosos com idade superior a 90 anos que estiveram internados na enfermaria de geriatria do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

**Objetivo Secundário:**

- Descrever dois casos de anemia hemolítica autoimune por anticorpos frios em pacientes idosos.
- Ampliar o conhecimento sobre as manifestações clínicas e laboratoriais da anemia hemolítica

**Endereço:** EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190

**Bairro:** Bairro Santa Luiza

**CEP:** 29.045-402

**UF:** ES

**Município:** VITORIA

**Telefone:** (27)3334-3586

**Fax:** (27)3334-3586

**E-mail:** comite.etica@emescam.br

ESCOLA SUPERIOR DE  
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE  
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -  
EMESCAM



Continuação do Parecer: 6.556.457

autoimune por anticorpos frios em pacientes idosos.

- Colaborar com as informações científicas sobre anemia hemolítica autoimune em pacientes idosos.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos :

Considerando tratar de um relato de caso em que as informações que serão utilizadas estão arquivadas no sistema informatizado do hospital, os riscos tornam-se eventuais. As informações são sigilosas sobre os pacientes, os quais terão a garantia contra acesso indevido e a quebra de sigilo, e confidencialidade das informações, que serão monitoradas pelos pesquisadores responsáveis e pelo orientador do projeto.

Benefícios:

Considerando tratar de um relato de caso em que as informações que serão utilizadas estão arquivadas no sistema informatizado do hospital, os riscos tornam-se eventuais. As informações são sigilosas sobre os pacientes, os quais terão a garantia contra acesso indevido e a quebra de sigilo, e confidencialidade das informações, que serão monitoradas pelos pesquisadores responsáveis e pelo orientador do projeto.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Autores solicitam dispensa de TCLE:

justificativa: Os pacientes dos casos não obtiveram a cura e ocorreu o desfecho em óbito. Neste caso, torna-se inviável a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) dos pacientes. Além disso, não se tem mais contato com os familiares, o que dificulta obter qualquer tipo de informação. Retornar o contato direto com os familiares dos pacientes não seria benéfico, pois poderá gerar sofrimento dos familiares ao relembrar o desfecho dos pacientes.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- 1- Cronograma: atentar para conformidade de etapas, há diferença entre Projetos as descrições apresentadas
- 2- Orçamento: atentar para conformidade entre os projetos apresentados
- 3- TCLE: solicitado dispensa
- 4- Folha de rosto: sem considerações
- 5- Carta de Anuência: sem considerações

**Recomendações:**

- 1) Informar no item orçamento para projeto os gastos previstos: projeto detalhado e plataforma

**Endereço:** EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190

**Bairro:** Bairro Santa Luiza

**CEP:** 29.045-402

**UF:** ES

**Município:** VITORIA

**Telefone:** (27)3334-3586

**Fax:** (27)3334-3586

**E-mail:** comite.etica@emescam.br

ESCOLA SUPERIOR DE  
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE  
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -  
EMESCAM



Continuação do Parecer: 6.556.457

2) Cronograma do projeto detalhado não está prevendo as mesmas etapas do cronograma da plataforma ( coleta / análise de dados )

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Fica como recomendação as orientações acima.

Trabalho aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto aprovado por decisão do CEP. Conforme a norma operacional 001/2013:

- riscos ao participante da pesquisa deverão ser comunicados ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- ao final de cada semestre e ao término do projeto deverá ser enviado relatório ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- mudanças metodológicas durante o desenvolvimento do projeto deverão ser comunicadas ao CEP por meio de emenda via Plataforma Brasil.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2234179.pdf	28/11/2023 20:37:25		Aceito
Folha de Rosto	ROSTO_AHAI.pdf	28/11/2023 20:36:16	Renato Lirio Morelato	Aceito
Declaração do Patrocinador	AN_ANEMIA_2.pdf	02/11/2023 07:03:56	Renato Lirio Morelato	Aceito
Declaração de concordância	AN_ANEMIA_1.pdf	02/11/2023 07:03:45	Renato Lirio Morelato	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	AHAI_RELATO_DE_CASO.docx	02/11/2023 07:03:18	Renato Lirio Morelato	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190

**Bairro:** Bairro Santa Luiza

**CEP:** 29.045-402

**UF:** ES

**Município:** VITORIA

**Telefone:** (27)3334-3586

**Fax:** (27)3334-3586

**E-mail:** comite.etica@emescam.br

ESCOLA SUPERIOR DE  
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE  
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -  
EMESCAM



Continuação do Parecer: 6.556.457

VITORIA, 05 de Dezembro de 2023

---

**Assinado por:**  
**rubens josé loureiro**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190

**Bairro:** Bairro Santa Luiza

**CEP:** 29.045-402

**UF:** ES

**Município:** VITORIA

**Telefone:** (27)3334-3586

**Fax:** (27)3334-3586

**E-mail:** comite.etica@emescam.br