



CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO BIOMEDICINA
ALEXIA KELLY DANTAS BARROS
IVES ANDRÉ DA SILVA
RAFAELA DE MEDEIROS SOBRAL

**ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE EM PACIENTES COM LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO: UMA CORRELAÇÃO CLÍNICA**

JOÃO PESSOA

2023

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO BIOMEDICINA
ALEXIA KELLY DANTAS BARROS
IVES ANDRÉ DA SILVA
RAFAELA DE MEDEIROS SOBRAL

**ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE EM PACIENTES COM LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO: UMA CORRELAÇÃO CLÍNICA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado à FACULDADE
INTERNACIONAL DA PARAÍBA como
parte das exigências para obtenção do título de
bacharel em Biomedicina.

Orientador: Francisco Sandro Aureliano

Co-orientadora: Rephany Fonseca Peixoto

JOÃO PESSOA

2023

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	5
2.METODOLOGIA	6
3.RESULTADOS.....	6
4.DISSCUSSÃO.....	10
5.CONSIDERAÇÕES FINAIS	13
6.REFERÊNCIAS	13

RESUMO: A Anemia Hemolítica Autoimune (AHAI) é uma doença autoimune caracterizada pela destruição dos eritrócitos pelo próprio organismo, essa destruição é desencadeada por anticorpos que atacam as hemácias do próprio organismo, podendo ser classificados como frios ou quentes e também pode estar associada a outras doenças autoimunes como o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), doença inflamatória, crônica, multissistêmica e responsável por quadros clínicos diversificados, ambas não têm cura, contudo possuem tratamento e controle. Para elaboração deste estudo, realizou-se uma busca de artigos científicos em ambientes virtuais como SciELO, Google Acadêmico, PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde, além de bibliografia que abordasse o tema, foram pré-selecionados 63 artigos e 16 foram definidos para a elaboração deste estudo sistemático, destacando a relação entre AHAI e LES, com 50% dos estudos específicos sobre LES, 25% sobre AHAI e 25% abordando ambas as doenças. O estudo pretende discutir sobre a correlação fisiopatológica entre o LES e a AHAI e o desafio no diagnóstico de ambas, no entanto foi encontrado um fator em comum nas duas doenças, a hemólise autoimune evidenciada por exames como teste de Coombs direto positivo, contagem de reticulócitos, níveis elevados de desidrogenase láctica (LDH) e bilirrubina indireta e redução de haptoglobina. O diagnóstico da AHAI envolve exames como hemograma e observação de marcadores hematológicos como VCM, HCM e RDW, enquanto o LES requer critérios clínicos e imunológicos, incluindo anticorpos específicos (anticorpos antifosfolipídeos, anti-DNA e anti-Sm). Tanto o tratamento da AHAI quanto do LES inclui corticosteróides e imunossupressores, sendo prednisona um medicamento eficaz no controle de ambas as doenças. Desta forma, é possível destacar a importância do tratamento precoce para evitar complicações a médio e longo prazo e ressalta a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para lidar com as inter-relações entre a AHAI e o LES, contribuindo para um melhor entendimento e manejo dessas condições clínicas.

Palavras-chave: Anemia Hemolítica. Autoimune. Lúpus Eritematoso Sistêmico. Eritrócitos. Biomarcadores Laboratoriais. Diagnóstico

1.INTRODUÇÃO

A anemia hemolítica se dá pela destruição de eritrócitos que dura em média 120 dias, o que é chamado hemólise. Para compensar esta hemólise desenfreada, a medula produz de 6 a 8 vezes mais glóbulos vermelhos que o normal, que causa o aumento de reticulócitos na corrente sanguínea, essa destruição é causada por anticorpos que atacam as hemácias do próprio organismo. (HOFFBRAND; MOSS, 2018). Esses anticorpos podem ser classificados por temperatura fria ou quente. Anticorpos frios são da classe IgM e reagem melhor em temperaturas baixas até 30°C, já os anticorpos quentes que na grande maioria são da classe IgG, são conhecidos por reagirem em temperatura corporal de aproximadamente 37°C (CASTRO FERREIRA, 2020).

A Anemia Hemolítica Autoimune (AHAI) ainda pode ser classificada pela etiologia, que pode ser primária, apresentando-se isolada e sem relação com outra doença, a respeito da secundária, é associada a outras doenças linfoproliferativas, uso de fármacos ou neoplasias e outras doenças autoimunes. Um dos primeiros exames solicitados quando há suspeita de AHAI é o hemograma, onde serão observados os valores de hemoglobina, que está abaixo de 10 g/dL na maior parte dos casos moderados ou graves, hematócrito e marcadores hematológicos (BRASIL, 2018).

Além disso, outros elementos podem ser vistos no esfregaço sanguíneo como poiquilocitose, anisocitose e eritroblastos. Os índices HCM, VCM e RDW podem apresentar-se acima da referência e vai auxiliar o diagnóstico para anemia (BAIN, 2016). A anemia causada por anticorpos quentes está mais associada ao Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e outras doenças autoimunes, nestes casos, a AHAI é manifestação secundária (HOFFBRAND; MOSS, 2018).

No que se trata do LES como doença de base relacionada a AHAI, é uma doença autoimune complexa, inflamatória, crônica e multissistêmica com manifestações variáveis, entre elas epistaxe, febre, fadiga, perda de peso, mal-estar e alterações cutâneas, como manchas avermelhadas, principalmente em áreas mais expostas a luz solar (LOPES *et al.*, 2017). A causa do LES ainda é desconhecida, mas acredita-se que fatores genéticos e ambientais podem influenciar em seu desenvolvimento. O paciente pode ter períodos de exacerbações e remissões da doença. As estatísticas revelam que cerca de cinco milhões de pessoas no mundo são acometidas por LES, desses indivíduos 90% são mulheres em idade fértil e embora os avanços para melhoria do prognóstico tenham aumentado, a morbimortalidade do LES continua elevada

pois o diagnóstico geralmente é tardio devido aos sintomas e manifestações serem heterogêneas e de evolução variável (SOUSA *et al.*, 2021; CAMPOS, 2017).

O trabalho pretendeu contribuir para a compreensão da correlação das duas patologias para um diagnóstico mais preciso, de forma que possa ser levada em consideração a possibilidade de o paciente ter as duas condições simultaneamente, dando-lhe a oportunidade de tratamento mais adequado.

2.METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura, sistemática, baseada em dados publicados no período de 2013 a 2023. Para tal, foi feita uma busca por artigos científicos publicados em biblioteca virtual como Google Acadêmico, SciELO, PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A pesquisa bibliográfica foi realizada entre setembro e novembro de 2023. No contexto da pesquisa, foram usados os seguintes descritores: Anemia Hemolítica Autoimune, Lúpus Eritematoso Sistêmico e Marcadores Laboratoriais para as Anemias e Lúpus.

Inicialmente, foi realizada a triagem dos títulos relacionados ao tema em questão. Esta seleção foi baseada nos títulos que abordassem a ideia principal relacionada à Anemia Hemolítica Autoimune em pessoas que vivem com Lúpus Eritematoso Sistêmico, e em seguida, foi feita a leitura detalhada dos resumos. Os critérios de inclusão foram artigos originais, estudos exclusivamente em humanos e materiais que entravam no período de 2013 a 2023 e que abordavam o tema proposto. Para exclusão deste trabalho, os artigos que não abordavam o tema ou apresentavam informações duplicadas, os que passassem do período escolhido foram eliminados e os que se enquadraram nos critérios foram lidos na íntegra, no entanto três artigos publicados antes de 2013 continham dados indispensáveis e foram incluídos no trabalho.

3.RESULTADOS

A partir da pesquisa bibliográfica realizada, 63 artigos científicos foram encontrados e pré-selecionados para a revisão. Dentre estes, 47 pesquisas foram excluídas por não atenderem aos critérios de inclusão. Desta forma, 16 artigos foram selecionados de acordo com os critérios estabelecidos e objetivos da pesquisa e após a leitura de seus resumos, foram lidos na íntegra e incluídos no estudo, conforme demonstrado no Quadro 01.

Quadro 01 - Descrição dos trabalhos selecionados

Nº ESTUDO	TÍTULO DO ARTIGO	AUTORES	PERIÓDICO/BASE DE DADOS	ANO	MÉTODO
01	<i>2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus.</i>	ARINGER, Martin <i>et al.</i>	<i>American College of Rheumatology</i>	2019	Revisão sistemática
02	<i>Hematological Disorders in Patients with Systemic Lupus Erythematosus.</i>	BASHAL, Fozya	<i>National Library of Medicine</i>	2013	Estudo explicativo
03	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia Hemolítica Autoimune	MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE.	PORTARIA CONJUNTA Nº 27, DE 26 DE NOVEMBRO DE 2018.	2018	Estudo descritivo
04	Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas Lúpus eritematoso sistêmico	MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE.	PORTARIA CONJUNTA No 21, DE 01 DE NOVEMBRO DE 2022.	2022	Estudo descritivo
05	Tratamento farmacológico no lúpus eritematoso sistêmico	CAMPOS, Jenifer Mariano; SILVA, Thais Mancini; ERRANTE, Paolo Ruggero	Revista UNILUS Ensino e Pesquisa, São Paulo	2017	Estudo explicativo
06	Diagnóstico e Tratamento da Anemia Hemolítica Autoimune: Uma Minirrevisão.	CASTRO FERREIRA, Fábio; CRISTINA MENDES, Isadora; SOUZA PIRES, Telma; <i>et al.</i>	Revista Médica de Minas Gerais	2020	Estudo descritivo

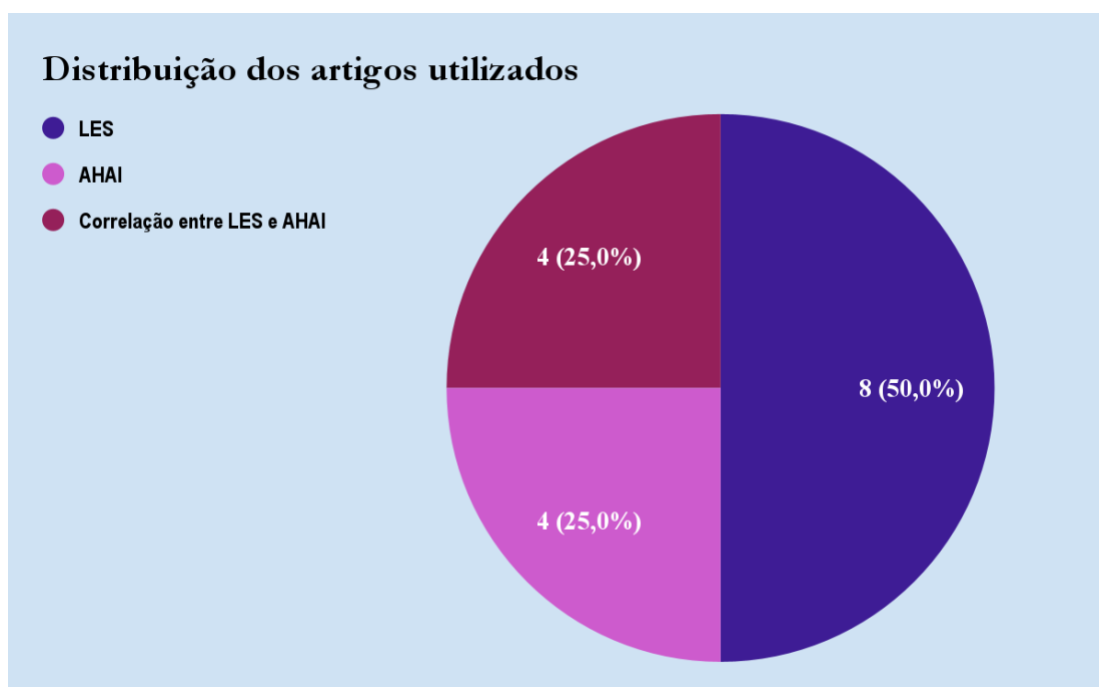
07	<i>Advances in Mechanisms of Systemic Lupus Erythematosus.</i>	DEMA, Barbara; CHARLES, Nicolas.	<i>Discovery Medicine</i>	2014	Pesquisa explicativa
08	<i>Retinal toxicity due to hydroxychloroquine: frequency in an Ophthalmology ambulatory</i>	FILHO, Aluisio R.G; SOUZA, Raquel de M.E; SANTOS, Fernando M. <i>et al</i>	Revista Brasileira de Oftalmologia	2018	Estudo transversal
09	<i>Hemolytic anemia in adults: main causes and diagnostic procedures.</i>	GUILLAUD, Constance; LOUSTAU, Valentine; MICHEL, Marc.	<i>Expert Review of Hematology</i>	2012	Estudo explicativo
10	<i>Warm antibody autoimmune hemolytic anemia</i>	KALFA; Theodosia A.	<i>Division of Hematology</i>	2023	Revisão exploratória
11	<i>Autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus.</i>	KOKORI, Styliani I. G.; IOANNIDIS, John P. A.; VOULGARELIS Michalis, <i>et al</i>	<i>The American Journal of Medicine</i>	2004	Estudo de coorte
12	<i>Outcomes of 847 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients in three age groups</i>	LOPES, S.R.M; GORMEZANO, N.W.S; GOMES, R.C. <i>et al</i>	<i>Sage Journals</i>	2017	Estudo multicêntrico retrospectivo
13	<i>Autoimmune hemolytic anemia as an initial presentation in children with systemic lupus erythematosus: two case reports.</i>	LU, Yan; HUANG, Xian-Mei.	<i>Journal of International Medical Research</i>	2022	Estudo de caso

14	Manifestações clínicas do lúpus eritematoso sistêmico: Abordagem diagnóstica e terapêutica na sala de urgência	MAGALHÃES, Marcela B.; DONADI, Eduardo A.; JR, Paulo Louzada.	Simpósio:URGÊNCIA AS EMERGÊNCIAS IMUNOLÓGICAS Capítulo III	2003	Estudo descritivo
15	<i>Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus.</i>	YU, Haitao; NAGAFUCHI, Yasuo; FUGIO, Keishi	<i>Biomolecules</i>	2021	Estudo sistemático
16	<i>Treatment of autoimmune hemolytic anemias</i>	ZANELLA, Alberto; BARCELLINI, Wilma	<i>Haematologica</i>	2014	Estudo misto

Fonte: Autoria Própria, 2023

Dos artigos selecionados, 50,0 % são específicos sobre o Lúpus Eritematoso Sistêmico, 25,0 % abordam exclusivamente a Anemia Hemolítica Autoimune e 25,0 % fazem correlação de dados clínicos de ambas doenças, conforme demonstrado no Gráfico 01.

Gráfico 01- Distribuição dos artigos utilizados



Fonte: Autoria Própria, 2023

4.DISSCUSSÃO

Por apresentar sintomatologia diversa e compatível com outras doenças, o processo do diagnóstico do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é mais complexo, o que pode levar a uma piora do quadro e assim, debilitar ainda mais o paciente, considerando o tempo que vai passar até o tratamento correto (DEMA; CHARLES, 2014). No que diz respeito a classificação do LES, a FAR (Faculdade Americana de Reumatologia) estabeleceu os parâmetros considerando as manifestações clínicas como domínios (YU; NAGAFUCHI; FUGIO, 2021).

Estes domínios se tratam de manifestações comuns no LES que vão desde febre como sintoma constitucional, psicose no domínio neuropsiquiátrico, alopecia e úlceras orais no domínio mucocutâneo, efusão e pericardite aguda como domínio seroso, implicações articulares no domínio musculoesquelético e nefrite lúpica classe II/V e/ou nefrite lúpica como domínio renal e por fim hemólise autoimune como domínio hematológico e esses são os 7 domínios clínicos do LES. Dentre as manifestações clínicas, é importante destacar também os domínios imunológicos como anticorpos antifosfolipídeos, complementos C3 e C4 e anticorpos específicos do LES como anti-Sm e anti-DNA. Para o fechamento do diagnóstico, é necessário que o paciente tenha pontuado ≥ 10 pontos dentro das manifestações da doença nesses 10 domínios, como demonstrou (ARINGER *et al*, 2019).

Em relação ao domínio imunológico, os anticorpos antifosfolipídeos são produzidos como uma reação autoimune a fosfolipídios, que são parte da estrutura das membranas das células do corpo e têm um papel importante na coagulação do sangue (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA, 2020). Já os complementos C3 e C4 são amplamente utilizados na avaliação da presença de complexos imunes biologicamente ativos e monitoramento da doença. Eles são considerados marcadores imunológicos na classificação da LES pela FAR quando estão em níveis baixos. Quando os níveis de C3 e C4 estão simultaneamente baixos eles possuem um maior peso de classificação do que quando de forma individual (YU; NAGAFUCHI; FUGIO, 2021).

Os anticorpos específicos anti-DNA e anti-Sm estão associados à atividade da doença no LES e podem prever o desenvolvimento de NE (nefrite lúpica), sendo o segundo mais específico, indica que a NE pode ser adquirida no futuro. O fator antinuclear (FAN), anteriormente considerado requisito obrigatório no diagnóstico do LES, foi definido como positivo na titularidade de 1:80 como critério de entrada para a classificação por ter baixa especificidade, no entanto tem uma sensibilidade elevada, que pode variar de 90% a 95% em

pacientes e pode estar relacionada com a detecção precoce da doença (YU; NAGAFUCHI; FUGIO, 2021).

A hemólise autoimune é uma das manifestações no domínio hematológico na classificação do LES, sendo comprovada com alta contagem de reticulócitos, aumento da bilirrubina indireta, desidrogenase láctica (LDH) elevada, teste Coombs direto positivo e redução dos níveis séricos de haptoglobina (ARINGER *et al*, 2019). Esses exames bioquímicos também são solicitados para comprovar o quadro de AHAI por anticorpos quentes, onde predomina a hemólise extravascular (BRASIL, 2018).

A destruição eritrocitária desenfreada causa reticulocitose que é definida por um valor absoluto de reticulócitos $\geq 120.000/\mu\text{L}$, característica observada na maioria dos pacientes. A redução de haptoglobina é um parâmetro sensível para hemólise ativa e normalmente o nível é quase indetectável ($<7 \text{ mg/dl}$) em casos severos, assim como níveis elevados de LDH e níveis reduzidos de haptoglobina têm alta especificidade para o diagnóstico de hemólise (GUILLAUD; LOUSTAU; MICHEL, 2012-2014)

Esta hemólise é provada com o teste de Coombs direto, cujo resultado positivo mostra a presença de anticorpos ligados aos eritrócitos, é patogênico quando positivo, o que ocorre em mais de 90% dos pacientes com AHAI, relatou (FAILACE, 2015). Os eritrócitos são revestidos por complemento C3 e IgG por ligação, o que vai ser especificado neste teste (HOFFBRAND; MOSS, 2018).

A Anemia Hemolítica Autoimune (AHAI), é uma doença autoimune que apresenta uma maior incidência em mulheres adultas, as manifestações clínicas podem variar entre os pacientes, apresentam desde fadiga, cefaleia e palpitações até dispneia. No exame físico, ainda podem surgir graus variados de icterícia e palidez, e esplenomegalia em alguns casos (CASTRO FERREIRA; 2020).

Quando apresenta correlação com LES podem apresentar condições hematológicas autoimunes concomitantes, como trombocitopenia, linfopenia e leucopenia e aumento da destruição periférica das plaquetas e na gravidade da AHAI, o paciente pode manifestar hepatoesplenomegalia, hemoglobinúria e problemas cardíacos porém há tratamento (BASHAL, 2013; LU; HUANG, 2022). Alguns pacientes com AHAI e LES ainda podem exibir trombose e envolvimento renal que parecem ser mais comuns além de hemólise como sintoma de apresentação do LES (KOKORI *et al.*, 2004)

Na AHAI, o nível de hemólise dos eritrócitos e a consequente perda de hemoglobina são preocupantes, por esta razão o objetivo do tratamento é repor essa hemoglobina. Na terapia medicamentosa são utilizados corticosteróides como prednisona ou imunossupressores sendo

alguns exemplos a azatioprina, ciclofosfamida, clorambucil, ciclosporina e micofenolato de mofetil (HOFFBRAND; MOSS, 2018). Se a AHAI for de origem secundária, a doença de base deve ser tratada também, seja pelo adiamento de fármacos que estão desencadeando efeitos adversos ou pelo tratamento de associados (BRASIL, 2018).

A prednisona é o tratamento de primeira linha, este corticoide costuma ser bem aceito pelos pacientes quando a doença é desencadeada por anticorpos quentes, sendo possível perceber alguma redução dos sintomas entre as três primeiras semanas de terapia (ZANELLA, BARCELLINI, 2014). Se a AHAI for por anticorpos frios, recomenda-se manter o paciente aquecido, principalmente as extremidades, porque temperaturas baixas pioram os sintomas da doença, nesse caso a esplenectomia não é útil, pois não traz nenhum benefício (CASTRO FERREIRA, 2020).

Deve-se manter o tratamento com esteróides por seis meses com redução gradual das dosagens, conforme orientação médica, no intuito de evitar uma possível recaída da doença (KALFA, 2023). Quando o paciente não responde aos corticoides pode ser realizado como tratamento de segunda linha a remoção do baço, local onde acontece a destruição das hemácias (ZANELLA, BARCELLINI, 2014). A esplenectomia pode ser necessária quando os corticosteróides não atingem o efeito desejado, mesmo quando são administradas dosagens elevadas ou quando o paciente é intolerante à medicação, no entanto, mesmo que o baço seja removido, os corticosteróides ainda poderão ser necessários (BRASIL, 2018).

Além de esteróides, também são recomendados suplementos vitamínicos como a vitamina B12, folato (vitamina B9), ferro e a vitamina C para promover a melhora da anemia. Nos casos em que, mesmo com a suplementação dessas vitaminas, a anemia continua piorando e atingindo valores muito baixos, será necessária a transfusão de concentrado de hemácias (CH) para que o paciente recupere o nível de hemoglobina no sangue (CASTRO FERREIRA; 2020).

No que se refere ao tratamento do LES, a abordagem terapêutica consiste no controle dos sintomas, que deve ser individual para cada caso. Além do tratamento farmacológico com corticóides como betametasona, dexametasona, metilprednisolona e prednisona e imunossupressores, o tratamento antimalárico com cloroquina e hidroxicloroquina também pode ser uma alternativa para pacientes com lúpus, pois reduz a carga antigênica, diminui o uso de corticoides e seus efeitos colaterais, contudo alguns estudos apontam que estes fármacos podem ser responsáveis por provocar danos à retina (BRASIL, 2022). A Academia Americana de Oftalmologia, em 2016 publicou novas recomendações de rastreamento dos maiores fatores de risco para desenvolvimento de toxicidade retiniana (FILHO, *et al*, 2018).

Antes de iniciar as medicações para lúpus, deve-se descartar qualquer suspeita de infecção oportunistas, portanto, o paciente com lúpus deve ser submetido a exame parasitológico de fezes e tratado com albendazol ou metronidazol independentemente do resultado. A prednisona, assim como na AHAI, também é usada para o LES, este medicamento possui ação imunossupressora e deve ser tomado idealmente pela manhã durante 6 semanas. A dosagem varia de acordo com os sintomas e a gravidade do paciente e deve ser reduzida gradativamente devido a sérias complicações e sequelas. Se os sintomas não melhorarem apenas com corticosteróides, o médico pode sugerir novas medicações como azatioprina e metotrexato (MAGALHÃES; DONADI; JR, 2003; BRASIL, 2022).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, foi possível estabelecer que há exames laboratoriais em comum para o monitoramento e diagnóstico de LES e AHAI, sendo a hemólise autoimune o fator semelhante entre ambas. Além disso, a AHAI e o LES atuam quando anticorpos danificam as células saudáveis causando danos ao próprio organismo. O tratamento que utiliza medicamentos como corticoides e imunossupressores que atuam diretamente na atividade imunológica apresentam melhores resultados, sendo recomendado o acompanhamento médico mesmo em períodos de remissão. Não possuem cura, no entanto têm tratamento que quando realizado de preferência o mais cedo possível, é efetivo no objetivo de reduzir os sintomas para evitar complicações e promover a qualidade de vida do paciente.

6. REFERÊNCIAS

ARINGER, Martin; COSTENBADER, Karen; DAIKH, David, *et al.* 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. **American College of Rheumatology: Empowering Rheumatology Professionals**, [s. l.], ano 2019, v. 71, ed. 9, p. 1400-1412, 9 set. 2019. DOI 10.1002/art.40930. Disponível em: <https://rheumatology.org/criteria>. Acesso em: 1 set. 2023.

BASHAL, Fozya. Hematological Disorders in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. **National Library of Medicine**, National Center of Biotechnology Information, 18 out. 2013. DOI 10.2174/1874312901307010087. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3816272/>. Acesso em: 12 nov. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde; Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia hemolítica autoimune**. Portaria SAS/MS nº 27, de 26 de novembro de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde; Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Lúpus Eritematoso Sistêmico**. Portaria SAS/MS nº 21, de 01 de novembro de 2022.

BAIN, Barbara J. **Células Sanguíneas um guia prático**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

CAMPOS, Jenifer M; SILVA, Thais M; ERRANTE, Paolo R. Tratamento farmacológico no lúpus eritematoso sistêmico. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**, São Paulo, v. 14, n. 35, p. 86, abr. 2017. Disponível em: <https://drive.google.com/drive/folders/19OusjT0jaqGoOHyEvztNGamMsDIP-NFZ>. Acesso em: 2 out. 2023.

CASTRO FERREIRA, Fábio; CRISTINA MENDES, Isadora; SOUZA PIRES, Telma, *et al.* Diagnóstico e Tratamento da Anemia Hemolítica Autoimune: Uma Minirrevisão. **Revista Médica de Minas Gerais**, [s. l.], v. 30, p. 1-6, 15 maio de 2020. DOI <https://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20200064>. Disponível em: <https://rmmg.org/artigo/detalhes/2724>. Acesso em: 15 set. 2023.

DEMA, Barbara; CHARLES, Nicolas. **Advances in Mechanisms of Systemic Lupus Erythematosus**. Discovery Medicine, [s. l.], 22 de maio de 2014.

FAILACE, Renato e colaboradores. **Hemograma – manual de interpretação**. 6ª edição, Porto Alegre, Artmed Editora S.A., 2015.

FILHO, Aluisio R.G; SOUZA, Raquel de M.E; SANTOS, Fernando M. *et al.* Retinal toxicity due to hydroxychloroquine: frequency in an Ophthalmology ambulatory. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, [s. l.], 26 jul. 2018. DOI: 10.5935/0034-7280.20180056. Disponível em: <https://www.rbojournal.org/article/toxicidade-retiniana-pela-hidroxicloroquina-frequencia-em-um-ambulatorio-de-oftalmologia/>. Acesso em: 22 out. 2023.

GUILLAUD, Constance; LOUSTAU, Valentine; MICHEL, Marc. Hemolytic anemia in adults: main causes and diagnostic procedures. **Expert Review of Hematology**, [s. l.], ano 2012, p. 229–241, 10 jan. 2014. DOI 10.1586/ehm.12.3. Disponível em: <https://doi.org/10.1586/ehm.12.3>. Acesso em: 2 nov. 2023.

HOFFBRAND, Victor; MOSS, Paul. **Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand**. 7. ed. rev. Porto Alegre: Artmed, 2018. 356 p. ISBN 9788582714515.

KALFA, Theodosia A. Warm antibody autoimmune hemolytic anemia. **Division of Hematology**, [s. l.], 2023. Disponível em: <https://watermark.silverchair.com/hem088389.pdf>

KOKORI, Styliani I. G.; IOANNIDIS, John P. A.; VOULGARELIS, Michalis, *et al.* Autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus. **The American Journal of Medicine**, [s. l.], ano 2000, v. 108, ed. 3, p. 198-204, 16 ago. 2004. DOI 10.1016/s0002-9343(99)00413-1. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00413-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00413-1). Acesso em: 12 nov. 2023.

LOPES, S.R.M; GORMEZANO, N.W.S; GOMES, R.C. *et al.* Outcomes of 847 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients in three age groups. **SageJournals**, [s. l.], v. 26,

ed. 9, 29 jan. 2017. DOI 10.1177/0961203317690616. Disponível em: <http://bit.ly/journals-sagepub>. Acesso em: 1 set. 2023.

LU, Yan; HUANG, Xian-Mei. Autoimmune hemolytic anemia as an initial presentation in children with systemic lupus erythematosus: two case reports. **Journal of International Medical Research**, [s. l.], v. 50, ed. 8, 4 jul. 2022. DOI 10.1177/03000605221115390. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/03000605221115390>. Acesso em: 15 set. 2023.

MAGALHÃES, Marcela B.; DONADI, Eduardo A.; JR, Paulo L. Manifestações clínicas do lúpus eritematoso sistêmico: Abordagem diagnóstica e terapêutica na sala de urgência. **Simpósio: URGÊNCIAS E EMERGÊNCIAS IMUNOLÓGICAS Capítulo III**, [s. l.], 2003. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/752>. Acesso em: 2 out. 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA. **labtestsonline.org.br**. 2020. Disponível em: <<https://labtestsonline.org.br/tests/anticorpos-antifosfolipides>>. Acesso em: 11 nov. 2023.

YU, Haitao; NAGAFUCHI, Yasuo; FUGIO, Keishi. Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. **Biomolecules**, [s. l.], ano 2021, v. 11, ed. 928, p. 1-16, 22 jun. 2021. DOI 10.3390/biom11070928. Disponível em: 10.3390/biom11070928. Acesso em: 18 set. 2023.

ZANELLA, Alberto; BARCELLINI, Wilma. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. **Haematologica**, [s. l.], 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.114561>. Acesso em: 2 out. 2023.