

Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas Hemoglobinúria
Paroxística Noturna

Nº 482

Setembro/2019



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2019

Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), tem como atribuição incorporar, excluir ou alterar o uso de tecnologias em saúde, tais como medicamentos, produtos e procedimentos, bem como constituir ou alterar Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDTs).

Os PCDTs são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

O objetivo de um PCDT é garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS, de forma a garantir sua sustentabilidade. Podem ser utilizados como materiais educativos para os profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDTs devem incluir recomendações de diagnóstico, condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia ou de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante provocada pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação reforçou a utilização da análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos PCDTs, explicitando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDTs, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu, na CONITEC, uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos PCDTs, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDTs vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria



de Atenção à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

Após concluídas as etapas de definição do tema e do escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento para contribuição de toda a sociedade, por meio de consulta pública pelo prazo de 20 dias, antes de sua deliberação final e publicação. A consulta pública representa uma importante etapa de revisão externa dos PCDTs.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDTs, pelos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como pela atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por 13 membros, um representante de cada secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) e Conselho Federal de Medicina (CFM). Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.



APRESENTAÇÃO

A proposta do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a Hemoglobinúria Paroxística Noturna foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC em sua 78ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O PCDT segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber opiniões sobre a proposta, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 78ª Reunião do Plenário, realizada nos dias 05 e 06 de junho de 2019, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável a estas Diretrizes Brasileiras.

CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 34/2019 foi realizada entre os dias 13/06/2019 e 02/07/2019. Foram recebidas 309 contribuições, sendo 239 de pessoa física e 70 de pessoa jurídica. Sobre a avaliação geral da diretriz, a maioria (55%) considerou a diretriz muito boa; 30% consideraram boa; 6% consideraram regular; 7% consideraram ruim; e 1% considerou muito ruim. A participação na consulta pública foi majoritariamente de profissionais da saúde e instituições de saúde, sendo 65% do sexo feminino, 69% autodeclarados brancos, 42% entre 40 a 59 anos de idade e 39% provenientes da Região Sudeste.



Todas as contribuições da consulta pública foram analisadas, compiladas, discutidas e respondidas. Abaixo seguem as respostas das principais contribuições realizadas nessa consulta:

Contribuições	Resposta
Critério de inclusão	
Solicitada a alteração dos critérios de inclusão para a inclusão da população menor que 14 anos.	Não foram realizadas alterações nesse documento. Não há estudos de eficácia (fase III) ou estudos de efetividade que avaliem o uso do eculizumabe em pacientes menores que 14 anos. Dessa forma, considera-se incerta a segurança de uso do medicamento para essa população, sendo mantido o critério de inclusão.
Solicitado o detalhamento da alta atividade da doença.	Não foram realizadas alterações nesse documento. Na página 15 deste PCDT foi definida a alta atividade da doença: “O paciente elegível ao tratamento com eculizumabe deverá apresentar a HPN na sua apresentação hemolítica e comprovação de alta atividade da doença – definida como lactato desidrogenase (LDH) \geq 1,5 vezes o limite superior e tamanho do clone $>$ 10%, além de pelo menos um dos critérios abaixo”.
Solicitada a alteração do critério de elegibilidade estabelecido neste protocolo para os critérios de dor abdominal, hemoglobinúria, fadiga, dispneia e disfunção erétil.	Não foram realizadas alterações nesse documento. Os critérios de elegibilidade foram estabelecidos de forma objetiva e mensurável. Os critérios sugeridos por meio da consulta pública estão contemplados indiretamente neste PCDT. Por exemplo, a fadiga é um sintoma associado à anemia, critério objetivo estabelecido neste protocolo. Além disso, os parâmetros sugeridos na consulta pública estão contemplados no monitoramento do PCDT, presentes nos questionário de avaliação da história clínica e de avaliação de qualidade de vida.
Solicitada a alteração do critério de elegibilidade de 10% do clone para 1% ou a retirada desse critério.	Não foram realizadas alterações nesse documento. A literatura relata que o tamanho do clone HPN está diretamente relacionado à manifestação clínica da doença. Considerando que o critério de elegibilidade do uso de eculizumabe aplica-se apenas a pacientes com alta atividade da doença, considera-se improvável que um clone menor que 10% seja elegível ao tratamento (BRODSKY, 2018; HILLMEN et al, 2010; HILL et al, 2010). Além disso, esse critério também foi validado pelos especialistas, representantes da associação médica e de pacientes durante o painel do PCDT HPN.
Solicitada a exclusão de histórico de eventos tromboembólicos como critério de elegibilidade.	Não houve alterações no documento. A inclusão do histórico de eventos tromboembólicos como um critério de elegibilidade foi utilizado no Guideline da Austrália (AUSTRALIAN GOVERNMENT, 2010) e foi validado em painel com especialistas, associações médicas e representantes de pacientes. Além disso, a retirada desse critério dificulta a inclusão dos pacientes no PCDT, uma vez que haveria



	redução das opções de critérios clínicos para elegibilidade do paciente.
Solicitada a inclusão dos pacientes com síndrome de falência medular moderada nos critérios de elegibilidade.	Houve alteração do documento. No critério de exclusão foi incluída a palavra GRAVE, conforme texto final: “Pacientes com diagnóstico de HPN concomitante a síndrome de falência medular grave ativa.” Com isso, ficou explícita a não exclusão dos pacientes com síndrome medular moderada deste PCDT.
Solicitada a inclusão da Hemoglobinúria como manifestação clínica da HPN.	Não foram realizadas alterações nesse documento. A literatura relata que a hemoglobinúria é uma manifestação clínica da HPN na minoria dos pacientes (BRODSKY, 2018) e foi consenso entre os especialistas que esse não é um critério de inclusão relevante nem específico para a doença.
Solicitado o esclarecimento do conceito de HPN subclínica.	Não foram realizadas alterações nesse documento. Na página 19 deste PCDT há a classificação da HPN segundo a condição clínica da doença. Dentre as classificações, a HPN subclínica está descrita e caracterizada por pacientes com poucos clones, sem evidências laboratoriais de hemólise.
Critério de exclusão	
Solicitado que pacientes com diagnóstico de HPN concomitante com anemia aplásica grave sejam avaliados de maneira independente, em termos de achados clínicos e gravidade, para determinar a necessidade do uso concomitante ou sequencial dos tratamentos.	Não foram realizadas alterações nesse documento. O PCDT não prevê nesse momento a inclusão de pacientes com HPN associada a outros distúrbios primários da medula óssea. As evidências científicas disponíveis acerca da eficácia, efetividade e segurança do eculizumabe para essa população ainda são incipientes.
Diagnóstico	
Solicitado o detalhamento do diagnóstico da Hemoglobinúria Paroxística Noturna, definindo um fluxo das linhagens das células avaliadas, assim como a inclusão de outras ferramentas diagnósticas (uso FLAER no diagnóstico da HPN).	Não foram realizadas alterações nesse documento. Este documento não teve o objetivo de responder todas as questões relacionadas à patologia, mas sim as que foram julgadas essenciais para o atendimento do paciente com hemoglobinúria paroxística noturna, em especial com alta atividade da doença. Já existe o detalhamento do diagnóstico. Este PCDT recomenda para o diagnóstico da HPN (página 17): “A Citometria de fluxo deve ser realizada em pelo menos duas linhagens de células sanguíneas, principalmente neutrófilos e monócitos. A linhagem vermelha pode ser empregada no diagnóstico em casos que não foi possível determinar a presença da doença utilizando a linhagem branca”. As ferramentas diagnósticas foram discutidas durante o painel de especialistas deste PCDT e as ferramentas descritas e já disponíveis no SUS foram consideradas suficientes para o diagnóstico da HPN. Além disso, o Flaer detecta clones abaixo de 1%, porém, como o critério de elegibilidade contempla pacientes com tamanho



	do clone > 10%, não se faz necessária a incorporação de novo teste diagnóstico.
Solicitado que a investigação da HPN em pacientes com anemia aplásica e síndrome mielodisplásica hipoplásica não seja limitada aos casos nos quais haja evidência de hemólise.	Não foram realizadas alterações nesse documento. A evidência de hemólise é um dos critérios de classificação da HPN hemolítica (DEZERN; BOROWITZ, 2018). Os pacientes sem evidência de hemólise, ou seja, com HPN subclínica, não foram alvo dessa diretriz.
Tratamento farmacológico	
Solicitado que a antibioticoprofilaxia durante o tratamento com eculizumabe seja definida pelo médico assistente.	Houve alteração no documento. A recomendação inicial da antibioticoprofilaxia preferencialmente com fenoximetilpenicilina potássica, e no caso da falta, a utilização de outro antibiótico do grupo das penicilinas disponível no SUS foi alterado para “Durante o tratamento também é recomendada a profilaxia com antibiótico disponível no SUS. A manutenção da antibioticoprofilaxia deve ser avaliada pelo médico responsável a fim de realizar o uso racional dos medicamentos, assim como promover a prevenção e controle da resistência dos antimicrobianos.”
Critério de Interrupção	
Solicitada a exclusão do critério de interrupção para o paciente que não obtiver a independência transfusional.	Não foram realizadas alterações nesse documento. Na página 25 deste documento foi determinada a interrupção do eculizumabe caso não seja observado benefício clínico associado ao tratamento, evidenciado por pelo menos um dos eventos: a) Necessidade de transfusão nos primeiros seis meses após a primeira dose do medicamento e/ou; b) Necessidade de mais do que três transfusões em um ano (HILLMEN et al., 2006). Esse critério foi estabelecido com base no desfecho primário avaliado no ensaio clínico fase III (THIUMPH), no qual foi avaliado se o eculizumabe estabiliza os níveis de hemoglobina e reduz a necessidade de transfusão de 87 pacientes dependentes de transfusão durante seis meses de tratamento. Houve redução da necessidade transfusional para todos os pacientes tratados com eculizumabe segundo o estudo. Lembrando que na proposta do PCDT a independência transfusional não significa zerar o número de transfusões sanguínea.
Solicitada alteração do critério de interrupção de ausência do benefício clínico (independência transfusional, redução da hemólise e diminuição da ocorrência de eventos tromboembólicos) para o critério de tamanho do clone.	Não foram realizadas alterações nesse documento. O critério de interrupção deve ser definido pela ausência de benefício clínico do paciente associado ao tratamento. Os desfechos considerados relevantes nos ensaios clínicos para observar a melhora do quadro clínico do paciente foram a independência transfusional e redução da hemólise intravascular. Considerando o mecanismo de ação do medicamento, no qual o eculizumabe impede a formação do complexo de ataque à membrana, o tamanho do clone não necessariamente está associado à melhora paciente.
Solicitada a exclusão do	Não foram realizadas alterações nesse documento. As



critério de interrupção para os pacientes que forem acometidos por síndrome de falência medular grave.	evidências científicas disponíveis acerca da eficácia, efetividade e segurança do eculizumabe para essa população ainda são incipientes. Adicionalmente, existem recomendações que orientam a interrupção do tratamento com eculizumabe e o tratamento da síndrome de falência medular grave inicialmente, para então, retornar ao tratamento da hemólise.
Solicitada a exclusão do critério de interrupção devido a hemólise, evidenciada por LDH 1,5 vezes maior que o limite superior de referência três meses a partir da primeira dose do medicamento.	Não foram realizadas alterações nesse documento. O critério de interrupção foi definido pela ausência de benefício clínico associado ao tratamento, neste caso evidenciada pela redução da hemólise intravascular, com consequente redução do LDH. Nos ensaios clínicos do medicamento que embasaram a elaboração do PCDT, o desfecho primário de eficácia foi a redução da hemólise, medida pelo nível de LDH, o que fundamenta o critério de interrupção descrito.
Solicitada a exclusão de ocorrência de evento tromboembólico dentro de três meses a partir da primeira dose do medicamento como critério de interrupção.	Não foram realizadas alterações nesse documento. A ausência de evento tromboembólico foi definida como o desfecho primário no ensaio clínico fase III (THIUMPH) e evidencia o benefício clínico do uso de eculizumabe. Devido a isso, ele foi considerado como critério de interrupção do tratamento com o medicamento. Nesse estudo o evento tromboembólico ocorreu apenas no grupo placebo.
Casos Especiais	
Sugestão de alteração dos critérios de inclusão para os pacientes que já fazem uso do eculizumabe.	Houve alteração do documento (inserido como nota de rodapé na página 26). O paciente que já faz uso do eculizumabe deverá apresentar a documentação que comprove a condição clínica anterior ao uso do medicamento, incluindo diagnóstico por citometria de fluxo e relatório médico com exames complementares que comprovem a alteração do quadro clínico do paciente em pelo menos um dos parâmetros descritos no critério de inclusão (histórico de trombose, anemia crônica, hipertensão arterial pulmonar ou história de insuficiência renal).
Considerações adicionais	
Solicitada a elaboração de critérios objetivos que definam remissão espontânea da doença.	Houve alteração do documento (inserido como nota de rodapé na página 25). A remissão espontânea da doença passa a ser definida como uma população indetectável de clones HPN, em pelo menos duas linhagens celulares, associada a cessação de hemólise intravascular e outras manifestações clínicas da doença.
Solicitado que a administração do eculizumabe não seja realizada apenas em centros de referência estabelecidos pelo Ministério da Saúde.	Não houve alteração do documento. É importante que a administração do eculizumabe seja realizada em centros de referência, devido a necessidade de infusão do medicamento, e por profissionais de saúde capacitados em administrar o medicamento e estarem sob supervisão de um médico com experiência no tratamento de pacientes com doenças hematológicas e/ou renais.



DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário realizada nos dias 04 e 05 de setembro de 2019, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Hemoglobinúria Paroxística Noturna. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 471/2019.



DECISÃO

PORTARIA CONJUNTA Nº 18, DE 20 DE NOVEMBRO DE 2019.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hemoglobinúria Paroxística Noturna.

A SECRETÁRIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE - SUBSTITUTA e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a hemoglobinúria paroxística noturna no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando os registros de deliberação nº 401/2018, 471/2019, 480/2019, 482/2019 e 484/2019 e os relatórios de recomendação nº 413 – Dezembro de 2018, 482 – Setembro de 2019, 490 – Outubro de 2019 e 491 – Outubro de 2019, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Hemoglobinúria Paroxística Noturna.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da hemoglobinúria paroxística noturna, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <http://portals.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna.



Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas na Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CLEUSA RODRIGUES DA SILVEIRA BERNARDO

DENIZAR VIANNA



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA

1 – INTRODUÇÃO: DEFINIÇÃO, CONTEXTO E FINALIDADE

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma doença rara, com incidência anual estimada de 1,3 novos casos por um milhão de indivíduos. Há pouca informação epidemiológica sobre a doença, não apenas por sua raridade, mas também pela dificuldade de diagnóstico. Essa condição clínica pode ocorrer em qualquer idade, mas a maioria dos pacientes é diagnosticada entre a terceira e a quinta décadas de vida. Afeta homens e mulheres na mesma proporção, sem relação hereditária comprovada (SOCIE *et al.*, 1996; PARKER *et al.*, 2005; MATHIEU *et al.*, 1995; WARE, HALL & ROSSE, 1991; BESA, 2007).

A HPN é causada por um defeito genético adquirido no gene da fosfatidilinositolglicana classe-A (*phosphatidylinositol glycan-class A*, PIG-A), localizado no braço curto do cromossomo X (TAKEDA *et al.*, 1993; ARRUDA *et al.*, 2010) das células tronco hematopoiéticas. Essas mutações são responsáveis pelo bloqueio precoce da síntese do fosfolípido glicosilfosfatidilinositol (*glycosylphosphatidylinositol* – GPI), responsável pela ancoragem de proteínas à membrana plasmática (KINOSHITA, 2016). Na sua diminuição ou ausência, múltiplas proteínas não se expressam na superfície celular, entre essas se encontram as proteínas reguladoras do Sistema de Complemento (SC), como o CD55 e CD59. A deficiência de GPI e da expressão de proteínas ancoradas à membrana plasmática determinam a fisiopatologia e as manifestações clínicas da HPN (ARRUDA *et al.*, 2010).

O SC está constituído por um conjunto de proteínas séricas que interagem umas com as outras e é ativado por 3 vias principais: a clássica, a alternativa e a via da lectina. Essas vias atuam com modelos de cascatas distintas e resultam na ativação das convertases de C3 e C5. A partir da ativação da convertase de C5, o SC atua da mesma maneira – via lítica - por meio da sua reação final, a ativação do CAM – complexo de ataque à membrana. A proteína CD55 inibe a formação e a estabilidade da convertase de C3, tanto na via clássica e na via da lectina - C4b2a, quanto na via alternativa - C3bBb. Na via alternativa, o CD55 - também chamado de *decay accelerating factor* (DAF) - impede a formação de C3b adicional, seja pelo bloqueio da associação do fator B com C3b, impedindo a formação da convertase de C3 adicional, ou pela dissociação de Bb de C3b na convertase de C3 que foi formada, interrompendo também, dessa maneira, a produção de C3b adicional, o que realimentaria o processo. O CD59 - *membrane inhibitor of reactive lysis* (MIRL), é uma glicoproteína que atua diretamente sobre o CAM,



impedindo a agregação de C9 e a consequente formação do poro lítico (PARKER, 2011). A ausência de CD59 torna os eritrócitos susceptíveis à lise mediada pelo CAM, explicando a manifestação clínica primária da doença: a hemólise intravascular crônica, com exacerbações. A hemólise crônica na HPN é ocasionada pela ativação de baixo grau, espontânea e contínua do C3, que ocorre na via alternativa. A CD59 é a proteína mais importante na proteção da lise celular, porque atua diretamente na fase final da via lítica. Ademais, existem formas de HPN com deficiência congênita de CD55 isolada, mas com expressão normal de CD59, que não hemolisam (BRODSKY, 2008; ZAGO *et al.*, 2013; ARRUDA *et al.*, 2010).

Em pacientes com clones maiores de HPN, há indícios de que a hemólise contribua para os episódios tromboembólicos, devido a uma correlação temporal entre os surtos hemolíticos e a maior incidência de tromboembolismo. Embora o mecanismo não esteja completamente elucidado, a hemólise pode estar envolvida na ativação e agregação plaquetária. Alguns estudos *in vitro* sugerem ainda que a via lítica possa ativar diretamente as plaquetas de pacientes com HPN. O receptor do ativador de plasminogênio tipo uroquinase (u-PAR) e o inibidor da via do fator tecidual, que dependem da âncora GPI para ligação com a membrana citoplasmática, também estão envolvidos no aumento do risco de trombose devido ao estímulo ao processo trombótico e redução da fibrinólise (DEZERN & BRODSKY, 2015).

O óxido nítrico (NO) é um importante regulador da fisiologia vascular e é produzido normalmente pela ação da sintetase endotelial do óxido nítrico, utilizando o oxigênio e a arginina na sua formação. O NO tem como ação a manutenção do tônus muscular e o controle da ativação plaquetária. Na HPN, grandes quantidades de hemoglobina livre, que possui enorme afinidade pelo NO, e arginase são liberadas na circulação pela hemólise de eritrócitos. Assim, a depleção do NO tecidual é causada pela sua retirada de circulação pela hemoglobina livre e também pela diminuição da arginina, que é um substrato para a sua síntese. A depleção do NO se manifesta clinicamente como astenia, dor abdominal, espasmo esofágico, disfagia, impotência sexual masculina e possivelmente trombose (ROTHER *et al.*, 2005; BRODSKY, 2008; DEZERN & BRODSKY, 2015).

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

- CID 10 - D59 Hemoglobinúria Paroxística Noturna (Marchiafava-Micheli).



3 – CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

3.1 - Critérios de Inclusão para o tratamento com eculizumabe

Estão contemplados neste Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) indivíduos maiores de 14 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de HPN realizado por citometria de fluxo. O paciente elegível ao tratamento com eculizumabe deverá apresentar a HPN na sua apresentação hemolítica e comprovação de alta atividade da doença – definida como lactato desidrogenase (LDH) $\geq 1,5$ vezes o limite superior e tamanho do clone $> 10\%$, além de pelo menos um dos critérios abaixo:

- Histórico de evento tromboembólico com necessidade de anticoagulação terapêutica (comprovado por exame de imagem), após afastadas outras causas de trombofilia adquiridas mais comuns, como síndrome de anticorpo anti-fosfolípide (SAAF) e neoplasias e/ou;
- Anemia crônica demonstrada por mais de uma medida de hemoglobina ≤ 7 mg/dL ou por mais de uma medida de hemoglobina ≤ 10 mg/dL com sintomas concomitantes de anemia, em que outras causas além da HPN foram excluídas e/ou;
- Hipertensão arterial pulmonar, evidenciada por ecocardiograma com PSAP > 35 , em que outras causas além da HPN foram excluídas e/ou;
- História de insuficiência renal, demonstrada por uma taxa de filtração glomerular ≤ 60 mL/min/1,73 m², em que outras causas além da HPN foram excluídas e/ou
- Gestação, evidenciada por beta-HCG > 6 mUI/mL, com história prévia de intercorrência gestacional.

3.2 - Critérios de Exclusão

- Pacientes com diagnóstico de HPN subclínica e/ou;
- Pacientes com diagnóstico de HPN concomitante a síndrome de falência medular grave ativa (anemia aplásica com dois ou mais dos seguintes marcadores: contagem de neutrófilos abaixo de $0,5 \times 10^9/L$, contagem de plaquetas abaixo de $20 \times 10^9/L$, reticulócitos abaixo de $25 \times 10^9/L$).

4 - METODOLOGIA

A elaboração deste PCDT seguiu as recomendações do Ministério da Saúde contidas em suas Diretrizes Metodológicas Elaboração de Diretrizes Clínicas (BRASIL, 2016). Adotando a metodologia preconizada pelo manual de revisões sistemáticas do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014), foram realizadas duas novas revisões sistemáticas: segurança do uso de



eculizumabe em gestantes com HPN e segurança do uso de eculizumabe para lactentes com HPN. Além disso, foi atualizada uma revisão sistemática sobre a eficácia, efetividade e segurança do eculizumabe em pacientes com HPN (BRASIL, 2018).

Para a avaliação da qualidade da evidência disponível na literatura, foi utilizado o sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), que classifica a qualidade da evidência ou o grau de certeza desta em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto) (SCHUNEMANN et al., 2014). Foram desenvolvidas tabelas com a sumarização das evidências na plataforma GRADEpro (GRADEpro, 2017). A partir disso, foram elaboradas as recomendações, a favor ou contra, para cada intervenção. A descrição detalhada do método de seleção de evidências e dos resultados obtidos encontra-se no apêndice 1 (seção “Metodologia para elaboração desta diretriz”).

5 – DIAGNÓSTICO DA HPN

5.1. Suspeita clínica e condutas diagnósticas iniciais

As causas mais comuns de anemias hemolíticas e tromboembolismos devem ser investigadas inicialmente, visto a baixa incidência de HPN. Na Figura 1 consta o algoritmo de diagnóstico de HPN a partir da suspeita clínica inicial.

Existem populações com sinais e sintomas clínicos específicos que possuem maior probabilidade de ter HPN, sendo elas (KEENEY; ILLINGWORTH; SUTHERLAND, 2017; DEZERN; BOROWITZ, 2018; HILLMEN *et al.*, 2010):

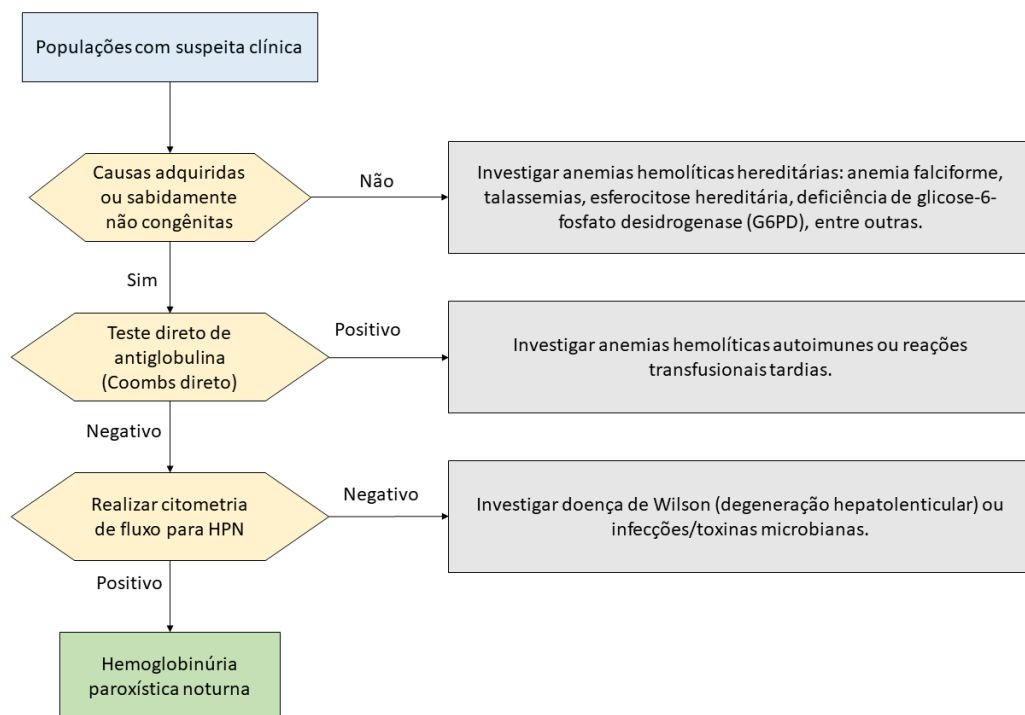
- 1) Pessoas com coombs negativo e marcadores laboratoriais de hemólise, como lactato desidrogenase (LDH) elevada, reticulocitose ou outros marcadores de hemólise, pacientes com hemoglobinúria quando causas mais comuns de anemia hemolíticas e hemólises foram excluídas.
- 2) Todos os pacientes com anemia aplásica ou síndrome mielodisplásica hipoplásica com evidência de hemólise.
- 3) Tromboses em locais incomuns, por exemplo, cérebro, portal-hepático e veias dérmicas, quando outras causas mais comuns de tromboembolismos (hereditárias ou adquiridas) foram excluídas, especialmente quando há evidência simultânea de hemólise; ou quando o indivíduo apresenta manifestações clínicas da HPN (dor abdominal, dor torácica, dispneia, disfagia, fadiga grave).



- 4) Trombozes em pacientes com citopenia, esta última determinada por valores de hemoglobina, contagem global de leucócitos ou contagem de plaquetas abaixo do limite inferior de referência - quando outras causas mais comuns de tromboembolismos foram excluídas.
- 5) Trombose em pacientes com menos de 55 anos em que outras causas mais comuns de tromboembolismos foram excluídas.
- 6) Pacientes em algum estadiamento de doença renal crônica ou com proteinúria, em que outras causas mais comuns foram excluídas.

Para todos os pacientes com suspeita de HPN é importante realizar o teste direto de antiglobulina (teste de Coombs direto), cujo resultado será negativo em caso de HPN. Mesmo havendo a possibilidade de ser realizado concomitantemente a outros exames laboratoriais, o teste de Coombs direto está destacado na Figura 1, dada sua importância no diagnóstico de HPN.

Figura 1: Fluxograma de diagnóstico da HPN



Fonte: Barcellini & Fattizzo (2015) adaptado e Costa, Fertrin e Conran (2013)



5.2. Citometria de fluxo

A citometria de fluxo (CF) é o método utilizado para avaliar a redução de GPI na superfície das células (KEENEY; ILLINGWORTH; SUTHERLAND, 2017). A CF de sangue periférico contribui para a determinação da ausência ou deficiência de proteínas ancoradas à GPI em células sanguíneas, após a marcação com anticorpos monoclonais com um emissor de fluorescência. Após a marcação, a emissão de cor é detectada por sensores do citômetro, tornando possível a classificação das células pela granulosidade/tamanho e pela expressão das proteínas de interesse (HILL *et al.*, 2017).

A CF deve ser realizada em pelo menos duas linhagens de células sanguíneas, principalmente neutrófilos e monócitos. A linhagem vermelha pode ser empregada no diagnóstico em casos que não foi possível determinar a presença da doença utilizando a linhagem branca. O tamanho do clone de HPN nas células eritrocitárias é tipicamente menor em pacientes que não trataram a hemólise e/ou não realizaram transfusão (KEENEY; ILLINGWORTH; SUTHERLAND, 2017; OLDAKER *et al.*, 2018).

6 - CLASSIFICAÇÃO DA HPN

A HPN pode ser classificada em três subtipos (DEZERN; BOROWITZ, 2018) (Quadro 2). Apesar dessa classificação contribuir para o manejo terapêutico dos pacientes, todos os três grupos apresentam algum grau de insuficiência medular e a classificação de um paciente pode mudar com o tempo e, por isso, os parâmetros devem ser acompanhados continuamente.

Quadro 2: Classificação da HPN segundo a manifestação clínica da doença

HPN Clássica	HPN associada a outros distúrbios primários da medula óssea	HPN subclínica
--------------	---	----------------



<ul style="list-style-type: none">• Evidência de clones HPN na ausência de outro distúrbio de falha da medula óssea;• Comumente possuem grande número de clones de leucócitos no momento do diagnóstico;• Geralmente manifestam hemólise intensa, evidenciada por alta LDH e presença de reticulócitos no plasma.• Tendem a ter uma contagem de plaquetas e neutrófilos próximos dos níveis fisiológicos e níveis normais de células na medula óssea.	<ul style="list-style-type: none">• Comumente associada à anemia aplásica e mielodisplasias;• Pessoas com anemia aplásica podem ter pequenas populações subclínicas de HPN por muitos anos, mas a expansão de clones frequentemente ocorre na fase de recaída da doença;• É importante monitorar o percentual de clones nessa população, visto que o mesmo pode permanecer estável, aumentar, reduzir ou desaparecer;• Pacientes com anemia aplásica e HPN são citopênicos, tendem a ter medula óssea hipocelular, contagem de reticulócitos relativamente baixa e menor número de granulócitos HPN.	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes com poucos clones de HPN e sem evidências clínicas ou laboratoriais de hemólise ou trombose.
--	---	--

Fonte: DEZERN; BOROWITZ, 2018; HILL *et al.*, 2017.

Além da classificação da doença por manifestação clínica, as hemácias podem ser classificadas pelo grau de ausência de proteínas ancoradas ao GPI na membrana citoplasmática – células HPN dos tipos I, II ou III. As células do tipo I têm níveis fisiológicos de GPI, enquanto o tipo II tem níveis reduzidos e o tipo III tem ausência completa da proteína (DEZERN; BRODSKY, 2015). Os eritrócitos do tipo II possuem uma sensibilidade modesta (3 a 5 vezes o valor normal) à lise pelo complemento, enquanto que o tipo III é pronunciadamente mais sensível à lise mediada pelo complemento (15 a 25 vezes a normal) (DEZERN; BOROWITZ, 2018). Em geral, o grau de hemólise na HPN se relaciona com a proporção de clones HPN e com o tipo de célula HPN (BRODSKY, 2018).

7 - ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento da HPN é principalmente sintomático, com o uso de estratégias farmacológicas e não farmacológicas. Essas intervenções objetivam, principalmente, reduzir a hemólise intravascular, tratar e prevenir episódios tromboembólicos e outras complicações associadas.

7.1 - Tratamento não farmacológico

Transfusão Sanguínea



A abordagem não farmacológica mais usada é a transfusão de sangue que, além de aumentar a concentração de hemoglobina, pode reduzir a hemólise, a partir da supressão da eritropoese normal e clonal. Apesar de toda a tecnologia envolvida nos processos de hemoterapia da atualidade, a hemotransfusão ainda é um procedimento de risco. Assim, o ideal é restringir as transfusões ao mínimo possível (PARKER *et al.*, 2005).

Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas

O transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas (TCTHa) é o único tratamento curativo para a HPN, porém, está associado à alta morbimortalidade. Atualmente, indica-se o transplante apenas para os pacientes com fatores de risco para pior evolução da doença e morte, especialmente nos casos de Síndrome de Falência Medular com citopenias graves. Dado o curso imprevisível da HPN, incluindo a possibilidade de remissão espontânea da doença, definir o TCTHa como tratamento é um desafio que deve ser muito bem avaliado. Entretanto, alguns autores consideram o TCTHa o primeiro tratamento para crianças e adolescentes com HPN e anemia aplásica, considerando-se que pacientes mais jovens apresentam melhor resposta ao tratamento (PARKER *et al.*, 2005; VAN DEN HEUVEL-EIBRINK, 2005; RÖTH & DUHRSEN, 2011; BRODSKY, 2009; PARKER, 2009).

Os pacientes com risco de evolução da doença e candidatos ao TCTHa devido à Síndrome de falência medular com citopenias graves poderão realizar o transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas com uso de condicionamentos mieloablativos ou não mieloablativos, conforme indicação médica. Caso não haja um doador aparentado com boa compatibilidade procura-se por um não aparentado compatível.

7.2 - Tratamento farmacológico

O objetivo do uso dos medicamentos é a melhora clínica, a atenuação da anemia, prevenção dos episódios tromboembólicos, aumento da qualidade de vida e redução da necessidade transfusional, podendo ser utilizados de forma combinada, quando apropriado.

7.2.1. Tratamento da hemólise intravascular

Anticorpos monoclonais

O eculizumabe é um anticorpo monoclonal inibidor do complemento terminal que se liga de forma específica à proteína C5 do complemento com alta afinidade, inibindo, deste modo, a sua clivagem em C5a e C5b e impedindo a geração do complexo de ataque da



membrana (C5b-9). O eculizumabe preserva os componentes iniciais da ativação do complemento que são essenciais para a opsonização dos microrganismos e para a remoção dos imunocomplexos. Em pacientes com HPN, a ativação não controlada do complemento terminal e a consequente hemólise intravascular mediada pelo complemento são bloqueadas com o tratamento com eculizumabe. Na maioria dos pacientes com HPN, concentrações séricas de eculizumabe correspondentes a aproximadamente 35 µg/mL são suficientes para a inibição completa da hemólise intravascular mediada pelo complemento terminal. Na HPN, a administração crônica de eculizumabe resultou em redução rápida e sustentada da atividade hemolítica mediada pelo complemento (BRODSKY et al., 2007).

O eculizumabe é eficaz no tratamento de pacientes com HPN clássica, com a redução da hemólise intravascular e com a redução ou eliminação da necessidade das transfusões sanguíneas na maioria dos pacientes. É importante salientar que o eculizumabe não é um tratamento curativo, porém, aumenta a sobrevivência do paciente, melhora a qualidade de vida, reduz o risco de trombose e reduz as complicações relacionadas à doença, tais como hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca e falência renal.

7.2.2. Tratamento adjuvante ao uso do eculizumabe em caso de complicações

Suplementação de ácido fólico e ferro

Em função da hemoglobinúria e hemossiderinúria presentes na HPN, os pacientes frequentemente apresentam deficiência de ferro e, por isso, sua reposição é recomendada. No entanto, há evidência de associação entre essa reposição e a exacerbação da hemólise e sua administração deve ser realizada sob acompanhamento. A suplementação de folato também pode ser considerada, uma vez que a hemólise aumenta a eritropoiese e, conseqüentemente, o consumo dessa vitamina (HARTMANN *et al.*, 1966; ROSSE, 1982; PARKER *et al.*, 2005).

Anticoagulantes

Como a trombofilia é a principal causa de mortalidade na HPN, sua prevenção e tratamento devem ser levados em consideração ao se definir a conduta terapêutica. Estudos indicam que em pacientes com mais de 50% de clones HPN deficientes em GPI, o risco de trombose é quase 40% maior do que em pacientes com menos de 50%. Assim, para os pacientes com mais de 50% clones HPN, recomenda-se a tromboprofilaxia a critério do médico assistente, desde que não haja outras contraindicações (HALL *et al.*, 2003; MOYO *et al.*, 2004; NISHIMURA *et al.*, 2004). O papel dos inibidores plaquetários na profilaxia ainda não foi definido, bem como dos novos inibidores da trombina orais (PARKER *et al.*, 2005).



Ao se elaborar a estratégia de anticoagulação do paciente, deve-se levar em consideração a trombocitopenia, que é frequente na HPN. A trombocitopenia é uma contraindicação relativa, mas não absoluta, à anticoagulação; e é preferível realizar transfusões para manter a contagem de plaquetas em um limiar seguro, em vez de suspender a terapia anticoagulante. Os pacientes com HPN que experimentam um evento tromboembólico devem ser anticoagulados indefinidamente (MCMULLIN *et al.*, 1994; SHOLAR; BELL, 1985; RAY *et al.*, 2000; PARKER *et al.*, 2005).

8 - FÁRMACOS E ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Fármaco

- Eculizumabe: 10 mg/mL solução injetável (frasco com 30 mL).

Esquema de Administração

Posologia e Forma de Administração: O eculizumabe deve ser administrado em centros de referência, por profissionais de saúde habilitados e sob supervisão de um médico com experiência no tratamento de pacientes com doenças hematológicas e/ou renais. Um frasco para injetáveis com 30 mL contém 300 mg de eculizumabe (10 mg/mL). Após diluição, a concentração final da solução para infusão é de 5 mg/mL. Os diluentes utilizados são solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%), solução injetável de cloreto de sódio 4,5 mg/mL (0,45%) ou dextrose a 5% em água.

O regime posológico na HPN consiste numa fase inicial de quatro semanas, seguida por uma fase de manutenção:

- Fase inicial: 600 mg de eculizumabe administrado por infusão intravenosa com duração de 25 a 45 minutos, uma vez por semana nas primeiras quatro semanas.
- Fase de manutenção: 900 mg de eculizumabe administrado por infusão intravenosa com duração de 25 a 45 minutos na quinta semana e a cada duas semanas.

Profilaxia

Antes do início da terapia medicamentosa, o paciente deve ser vacinado contra *Neisseria meningitidis*, pois a inibição do complemento em C5 aumenta o risco de desenvolver infecções com organismos encapsulados. Recomenda-se a vacinação meningocócica conjugada tetravalente (sorotipos ACWY) no mínimo duas semanas antes de iniciar o tratamento com eculizumabe. A cada 5 anos deve ser realizado o reforço de dose da vacina.



Caso o uso do medicamento ocorra antes da vacinação, profilaxia antibiótica deverá ser iniciada, até pelo menos 2 semanas após vacinação. Durante o tratamento também é recomendada a profilaxia com antibiótico disponível no SUS. A manutenção da antibioticoprofilaxia deve ser avaliada pelo médico responsável a fim de realizar o uso racional dos medicamentos, assim como promover a prevenção e controle da resistência dos antimicrobianos.

Eventos Adversos no uso de Eculizumabe

1. Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas): dores de cabeça.
2. Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
 - a. infecção grave (sepse meningocócica), bronquite, infecção por fungos (infecção por *Aspergillus*), infecção nas articulações (artrite bacteriana), nasofaringite, lesões de pele (herpes simplex), infecção do trato urinário, infecção viral;
 - b. número relativamente pequeno de plaquetas no sangue (trombocitopenia), contagem de glóbulos brancos baixa (leucopenia), destruição dos glóbulos vermelhos (hemólise), pressão arterial baixa;
 - c. reação alérgica grave que causa dificuldade em respirar ou tonturas (reação anafilática);
 - d. perda de apetite;
 - e. tonturas, alterações do paladar (disgeusia);
 - f. infecção do trato respiratório superior, tosse, nariz entupido (congestão nasal), irritação ou dor na garganta (dor faringolaríngea), corrimento nasal (rinorreia), dispneia (dificuldade em respirar);
 - g. diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal, prisão de ventre, desconforto no estômago após as refeições (dispepsia);
 - h. erupção na pele, perda de cabelo (alopecia), pele com comichão (prurido);
 - i. dor nos membros ou articulações (braços e pernas), dores musculares, câibras musculares, dor nas costas e de pescoço;
 - j. inchaço (edema), desconforto no peito, febre (pirexia), arrepios, sensação de cansaço (fadiga), sensação de fraqueza (astenia), sintomas do tipo gripal.
3. Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):



- a. sepse, choque séptico, infecção nas meninges (meningite meningocócica), infecção nos pulmões (pneumonia), gastroenterite (infecção gastrointestinal), cistite, infecção do trato respiratório inferior;
- b. infecção fúngica, acúmulo de pus (abscesso), tipo de infecção da pele (celulite), gripe, infecção das gengivas, sinusite, infecção nos dentes, impetigo;
- c. tumor de pele (melanoma), alterações da medula óssea;
- d. coagulação anormal do sangue, aglutinação de células, fator de coagulação anormal, redução nos glóbulos vermelhos (pele pálida, fraqueza e falta de ar), valor baixo de linfócitos, um tipo de glóbulos brancos (linfopenia), sentir os batimentos do coração (palpitações);
- e. hipersensibilidade;
- f. doença relacionada com a hiperatividade da tireoide (Doença de Basedow-Graves);
- g. apetite reduzido;
- h. depressão, ansiedade, incapacidade de dormir, alterações do sono, pesadelos, alterações bruscas de humor;
- i. desmaio, tremores, formigamento em parte do corpo (parestesia);
- j. visão desfocada, irritação dos olhos;
- k. zumbido nos ouvidos, vertigens;
- l. pressão arterial elevada, desenvolvimento súbito e rápido de pressão arterial extremamente elevada, equimose (manchas escuras na pele), fogacho (calores), alterações nas veias;
- m. hemorragianasal;
- n. inflamação no peritônio (o tecido que reveste a maioria dos órgãos no abdômen), refluxo dos alimentos do estômago, dor nas gengivas, distensão abdominal;
- o. pele e/ou olhos amarelados (icterícia);
- p. urticária, inflamação da pele, vermelhidão da pele, pele seca, púrpura (pequenos pontos avermelhados na pele), alterações da cor da pele, transpiração aumentada;
- q. espasmo do músculo da boca, inchaço das articulações;
- r. alterações renais, sangue na urina, dificuldade ou dor ao urinar (disúria) alterações menstruais, ereção espontânea;



- s. dor no peito, dor no local da infusão, extravasamento do medicamento administrado para fora da veia, sensação de calor;
- t. aumento das enzimas do fígado, diminuição da proporção do volume do sangue que é ocupado pelos glóbulos vermelhos, diminuição na proteína dos glóbulos vermelhos que transporta o oxigênio (hemoglobina);
- u. reação relacionada com a infusão.

Critérios de Interrupção do Eculizumabe

O tempo de tratamento não é pré-determinado, mas, a princípio, devido às características da doença e à ausência de tratamento específico alternativo, sugere-se a sua manutenção por toda a vida do paciente.

Para fins deste PCDT, recomenda-se a interrupção do medicamento nas seguintes situações:

1. Ausência do benefício clínico associado ao tratamento, evidenciado por pelo menos um dos eventos:
 - a. Necessidade de transfusão nos primeiros seis meses após a primeira dose do medicamento e/ou;
 - b. Necessidade de mais do que três transfusões em um ano (HILLMEN et al., 2006) e/ou;
 - c. Hemólise, evidenciada por LDH > 1,5 vezes o limite superior de referência 3 meses a partir da primeira dose do medicamento e/ou;
 - d. Ocorrência de evento tromboembólico 3 meses a partir da primeira dose do medicamento.
2. Remissão espontânea da doença¹, medida por citometria de fluxo, mantendo acompanhamento para avaliar o comportamento do clone com o passar do tempo.
3. Desenvolvimento de síndrome de falência medular grave. Nesses casos, recomenda-se o tratamento da mielodisplasia ou da aplasia medular com citopenias graves para, posteriormente, reavaliar a indicação do eculizumabe.
4. Pacientes que apresentem hipersensibilidade ou reação adversa grave ao eculizumabe.

¹ Remissão espontânea da doença definida como uma população indetectável de clones HPN, em pelo menos duas linhagens celulares, associada a cessação de hemólise intravascular e outras manifestações clínicas da doença.



5. Pacientes com idade igual ou maior que 18 anos e que, após devidamente informados sobre os riscos e benefícios de sua adesão, optarem por não mais submeterem ao tratamento.

Os critérios de interrupção devem ser apresentados, de forma clara, aos pacientes, pais e/ou responsáveis.

Casos Especiais

Os pacientes que já se encontrarem em tratamento quando da publicação deste PCDT deverão ser reavaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão, a fim de ser decidida a suspensão ou a manutenção do tratamento.²

Uma vez que a HPN aumenta o risco de complicações durante a gestação, recomenda-se para as mulheres em idade fértil o uso de métodos contraceptivos não hormonais. O tratamento de gestantes com eculizumabe é de responsabilidade do médico assistente, que deverá avaliar em quais situações o benefício supera o risco. Durante a gravidez e puerpério (até 3 meses após o parto), devido ao alto risco para a mãe e o feto, o aumento de dose pode ser realizado a critério médico, seguindo o seguinte esquema posológico na fase de manutenção: 900 mg semanalmente (SHARMA, 2015; KELLY, 2010) ou 1.200 mg quinzenalmente (PATRIQUIN, 2015; FRAIRIA, 2018). A fase de indução permanece como recomendado em bula.

Para os demais pacientes com HPN o ajuste de dose não está previsto neste PCDT, visto que não foram identificadas evidências acerca de benefícios e riscos diferentes do esquema preconizado em bula.

9 – ACOMPANHAMENTO E AVALIAÇÃO DE DESEMPENHO DA TECNOLOGIA

O acompanhamento do uso da tecnologia (medicamento eculizumabe) por pacientes com HPN será realizado com o objetivo de avaliar os benefícios obtidos, em vida real, para os

²O paciente que já faz uso do eculizumabe deverá apresentar a documentação que comprove a condição clínica anterior ao uso do medicamento, incluindo diagnóstico por citometria de fluxo e relatório médico com exames complementares que comprovem a alteração do quadro clínico do paciente em pelo menos um dos parâmetros descritos no critério de inclusão (histórico de trombose, anemia crônica, hipertensão arterial pulmonar ou história de insuficiência renal).



pacientes em termos de efetividade clínica e segurança e em conformidade com as Diretrizes Nacionais para Avaliação de Desempenho de Tecnologias em Saúde do SUS. A avaliação da efetividade e segurança no âmbito do SUS está vinculada ao deferimento da solicitação e autorização do fornecimento do eculizumabe no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

Antes do início do tratamento, serão avaliados dados sociodemográficos do paciente e seu histórico de saúde, bem resultados de exames laboratoriais. A efetividade e segurança do tratamento serão avaliadas periodicamente, por meio de medidas bioquímicas e também da perspectiva do paciente em termos de qualidade de vida (tabela 1). Estes exames e questionários deverão ser incluídos no processo do paciente, observando a periodicidade dos mesmos, quando da renovação do LME a cada 3 meses. A avaliação do paciente por citometria de fluxo deverá ser feita pelo menos uma vez ao ano.

Benefício primário produzido em termos de efetividade clínica a ser medido:

- Independência transfusional em um período de 6 meses após a primeira dose e no máximo três transfusões ao ano após esse período (HILLMEN et al, 2006); e
- Redução da hemólise, evidenciada por LDH < 1,5 vezes o limite superior de referência 3 meses a partir da primeira dose do medicamento.

Evento primário de segurança clínica a ser medido:

- Ausência de evento tromboembólico 3 meses após início do tratamento.

Além destes resultados de efetividade e segurança do eculizumabe a serem medidos para avaliar os benefícios para os pacientes, devem ser utilizados o questionário para avaliação da História Clínica Recente, disponível no apêndice 2, e o de Avaliação de Qualidade de Vida, presente no anexodeste documento.

Ao médico assistente cabe definir outros exames clínicos de acompanhamento em períodos diferenciados, de acordo com a sua prática clínica, para melhor assistência do paciente.

Tabela 1: Esquema de avaliações para monitoramento clínico dos pacientes com HPN em tratamento com eculizumabe.



Avaliações	Avaliação inicial	A cada 3 meses	A cada 6 meses	A cada 12 meses
Citometria de Fluxo	X			X
Teste direto de antiglobulina (Teste de Coombs direto)	X		X	
Lactato Desidrogenase (LDH)	X	X		
Hemograma completo e reticulócitos	X	X		
Exames de Ferro:				
Índice de Saturação de Transferrina (IST)	X		X	
Ferritina Sérica	X		X	
Exames de função renal:				
Ureia	X		X	
Creatinina	X		X	
Ecocardiograma com PSAP *	X			
História transfusional nos últimos seis meses	X		X	
História clínica recente	X	X		
Avaliação de Qualidade de Vida	X		X	

* Apenas para os pacientes que possuem hipertensão arterial pulmonar como critério de inclusão.

10 - REGULAÇÃO E CONTROLE

A HPN é uma doença que necessita de cuidados especializados e, por isso, o paciente portador da doença deve ser acompanhado por um corpo técnico treinado e especializado para tal, devendo haver sempre que possível participação e apoio da Rede Nacional de Serviços de Hematologia e Hemoterapia.

O eculizumabe é um medicamento biológico de infusão intravenosa em que, de acordo com a Portaria MS nº 77, de 14 de dezembro de 2018, o uso está condicionado ao (BRASIL, 2018):

- 1 – Atendimento a este Protocolo de uso;
- 2 – Atendimento, tratamento e acompanhamento dos pacientes em hospitais de referência determinados pelo Ministério da Saúde;
- 3 – Registro dos dados clínicos e farmacêuticos em sistema nacional de informática do SUS;
- 4 – Uso *ad experimentum* (reavaliação em 3 anos);
- 5 – Laudo próprio para dispensação do medicamento;
- 6 – Fornecimento diretamente aos respectivos hospitais e;
- 7 – Negociação com o fabricante para redução significativa de preço.



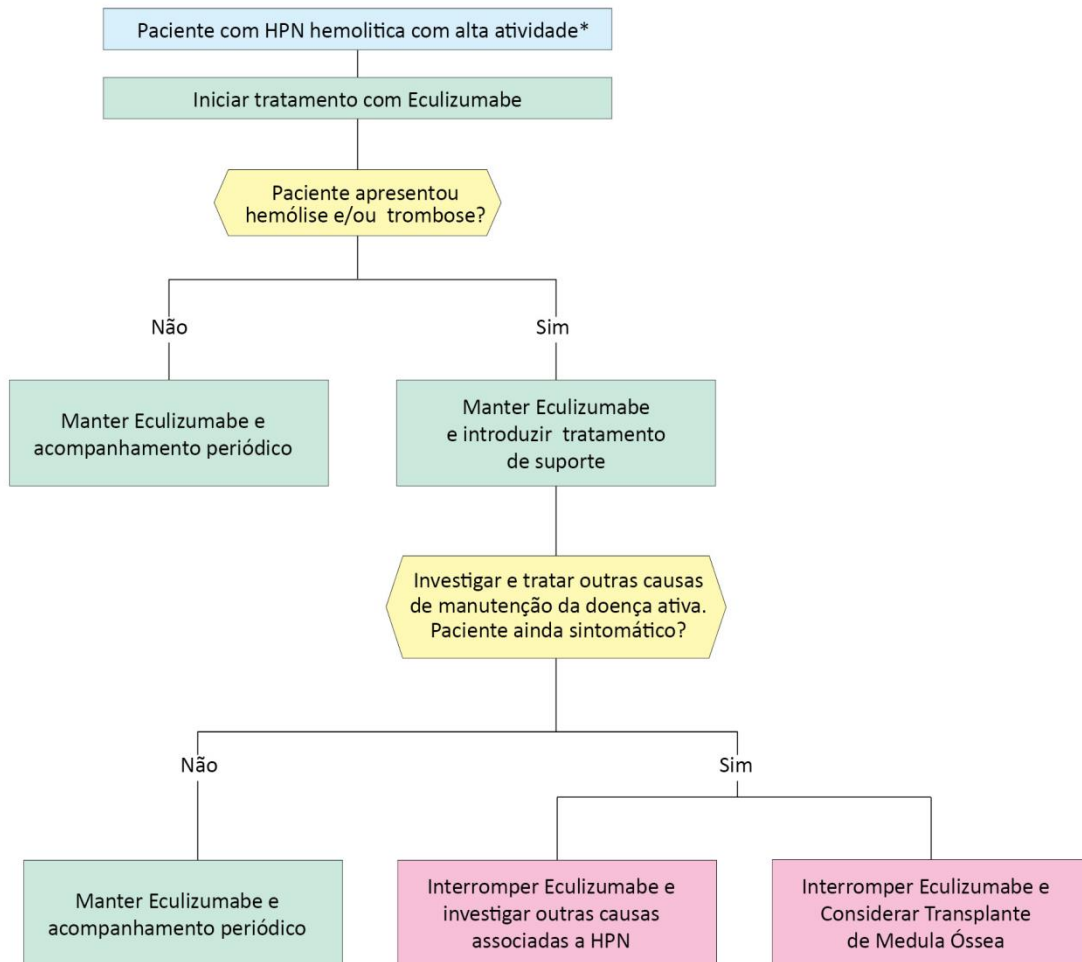
Dessa forma, é essencial que haja atendimento especializado e centralizado em serviços de saúde de referência para maior qualidade do uso e avaliação de desempenho do medicamento. A dispensação e administração intravenosa ocorrerão exclusivamente em unidades do Sistema Único de Saúde, não sendo fornecidos frascos do medicamento para os pacientes.

A solicitação e a renovação da continuidade do tratamento podem ser deferidas, indeferidas ou devolvidas após análise. Devem ser rigorosamente observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas de eculizumabe, a adequação de uso do medicamento, a necessidade de interrupção do uso e o acompanhamento pós-tratamento.

No entanto, a atenção primária e a estratégia de saúde da família, como pontos cruciais nas redes de atenção à saúde e serviços de saúde pública mais próximos ao paciente com HPN, deverão contribuir para o acompanhamento e monitorização da doença, referenciando e contrarreferenciando o paciente em caso de necessidade. A adesão ao tratamento deverá ser monitorada e, caso sejam identificados problemas, é recomendada a avaliação e o acompanhamento do paciente por uma equipe multiprofissional, com o objetivo de promover a qualidade do uso medicamento e a efetividade clínica do tratamento medicamentoso.



11 - FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO



* LDH \geq 1,5 vezes o limite superior



12 - REFERÊNCIAS

BARCELLINI, W.; FATTIZZO, B. Clinical applications of hemolytic markers in the differential diagnosis and management of hemolytic anemia. *Disease markers*, v. 2015, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas : avaliação de desempenho de tecnologias em saúde [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017.

BESA, EC. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, in *eMedicine*. 2007, WebMD.

BRODSKY, R A. Narrative review: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the physiology of complement-related hemolytic anemia. *Annals of Internal Medicine*. 2008a; 148 (8):587–95.

COSTA, F F; FERTRIN K Y.; CONRAN N. Síndrome Hemolítica. *Fisiopatologia e Clínica. Classificação*. Em: *Tratado de Hematologia*, ed. 1, São Paulo: Atheneu, pp.161-167, 2013.

DEZERN and BRODSKY, Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Complement-Mediated Hemolytic Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015 Jun;29(3):479-94.

DEZERN, A E.; BOROWITZ, M J. ICCS/ESCCA Consensus Guidelines to detect GPI-deficient cells in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and related Disorders Part 1–Clinical Utility. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, v. 94, n. 1, p. 16-22, 2018.

FRAIRIA et al., Breakthrough hemolysis and thromboembolism controlled by eculizumab during pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): a single institution experience. In: *23rd European Hematology Association Congress*. Jun 14, 2018; 216382.

HILLMEN, P. et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *American journal of hematology*, v. 85, n. 8, p. 553-559, 2010.

KEENEY, M; ILLINGWORTH, A; SUTHERLAND, D. R. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Assessment by Flow Cytometric Analysis. *Clinics in laboratory medicine*, v. 37, n. 4, p. 855-867, 2017.

KELLY, Richard et al. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *British journal of haematology*, v. 149, n. 3, p. 446-450, 2010.

KINOSHITA T. Glycosylphosphatidylinositol (GPI) Anchors: Biochemistry and Cell Biology: Introduction to a Thematic Review Series. *J Lipid Res*. 2016 Jan;57(1):4-5

MATHIEU, D. et al. Impact of magnetic resonance imaging on the diagnosis of abdominal complications of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 1995; 85(11):3283-8.

PARKER, C. J. et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005; 106(12):3699-709.



PARKER, C.J., Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:21-9.

PATRIQUIN, Christopher; LEBER, Brian. Increased eculizumab requirements during pregnancy in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: case report and review of the literature. *Clinical case reports*, v. 3, n. 2, p. 88, 2015.

ROTHER, RP et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA*. 2005; 293(13):1653-62.

SHARMA, Ruby et al. Successful pregnancy outcome in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) following escalated eculizumab dosing to control breakthrough hemolysis. *Leukemia research reports*, v. 4, n. 1, p. 36-38, 2015.

SOCIE, G et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term followup and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet*. 1996; 348(9027):573-7.

TAKEDA et al., Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell*. 1993; 21;73(4):703-1

WARE, RE; HALL, SE; ROSSE, WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. *N Engl J Med*. 1991; 325(14):991-6.

ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passeto; PASQUINI, Ricardo. *Tratado de Hematologia*. São Paulo: Atheneu, 2013.



APÊNDICE 1

1. PÚBLICO-ALVO, CENÁRIO E POPULAÇÃO-ALVO DA DIRETRIZ

Esta diretriz tem como público-alvo os profissionais de saúde envolvidos na atenção do paciente com hemoglobinúria paroxística noturna, em especial médicos, enfermeiros e demais profissionais que atuam desde a atenção primária até os demais níveis de atenção à saúde, nos contextos ambulatorial e hospitalar do Sistema Único de Saúde (SUS).

Os indivíduos portadores de HPN na sua apresentação hemolítica, com alta atividade da doença – definida como LDH $\geq 1,5$ vezes o limite superior e tamanho do clone $> 10\%$ – são a população-alvo destas recomendações. As recomendações são aplicáveis a pacientes ambulatoriais com HPN hemolítica; contudo, algumas recomendações também podem se estender a pacientes com HPN associada a outras síndromes de falência medular.

Os pacientes com HPN subclínica não foram alvo dessa diretriz.

2. METODOLOGIA PARA ELABORAÇÃO DESTA DIRETRIZ

O CCATES/UFMG, de Belo Horizonte, coordenou o trabalho de elaboração desta diretriz, construída em parceria com o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

O desenvolvimento da diretriz seguiu o processo preconizado pelo Manual de Desenvolvimento de Diretrizes da Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014) e pela Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde (BRASIL, 2016). A diretriz foi desenvolvida com base na metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), seguindo os passos descritos no GIN-McMaster *Guideline Development Checklist* (SCHÜNEMANN *et al.*, 2014).

O grupo elaborador incluiu representantes do Projeto de Desenvolvimento de Diretrizes Clínico-assistenciais para o SUS, do CCATES/UFMG, gestores de saúde, profissionais de saúde e representante de pacientes. Os integrantes declararam não haver qualquer conflito de interesse na elaboração desta diretriz.



3. DEFINIÇÃO DO TÓPICO E ESTABELECIMENTO DAS QUESTÕES PICO (População, Intervenção, Comparação, Desfecho)

As questões a serem tratadas foram estabelecidas em reunião em abril de 2019 entre médicos hematologistas, representantes do Ministério da Saúde e grupo elaborador das Diretrizes Brasileiras. O escopo do PCDT foi redigido abrangendo 2 questões clínicas e foi validado por painel de especialistas.

4. ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS

4.1 Busca de evidências

Para elaborar esta diretriz, foi realizada uma revisão sistematizada sobre o uso de eculizumabe para HPN em gestantes, além da atualização de uma revisão sistemática elaborada pela Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias) em dezembro de 2018, sobre o uso de eculizumabe para HPN. As revisões foram realizadas por dois revisores que avaliaram independentemente os títulos e resumos dos artigos, determinaram a elegibilidade e extraíram os dados. Os dados extraídos foram sumarizados. A evidência foi sintetizada narrativamente e resumida usando estatísticas descritivas. Quando possível, foi realizada meta-análise utilizando modelo de efeitos aleatórios, sendo realizadas análises de sensibilidade quando adequado. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada utilizando o teste I-quadrado.

1. Para responder à questão sobre uso de eculizumabe para HPN, foi realizada atualização da revisão sistemática conduzida por BRASIL, 2018, por ser a mais atual, com adequada qualidade metodológica. Além disso, a revisão apresenta a estratégia de busca, tornando possível sua atualização. A busca de literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Cochrane e Lilacs a partir de junho de 2018. Em caráter complementar, foi realizada a busca manual por estudos relevantes entre as referências dos estudos inicialmente selecionados. Entre os desfechos avaliados estão sobrevivência, eventos tromboembólicos, independência transfusional, qualidade de vida, diminuição do número de transfusões, redução da hemólise e aumento do nível de hemoglobina (quadro 01).

2. Para responder à questão sobre uso de eculizumabe para HPN em gestantes, foi realizada uma revisão sistematizada a partir da RS de BRASIL, 2018 e sua atualização, utilizando os termos “abortion”, “miscarriage”, “embryo”, “child-bearing”, “child bearing”, “teratogens”, “teratogenic”, “prenatal”, “parturition”, “gravidness”, “parturiency”,



“germination”, “impregnation”, “parturiency”, “teratogen”, “fetotoxins”, “fetotoxin”, “embryotoxins”, “embryotoxin”, “mom”, “fetotoxicity”, “fetotoxic”, “fetuses”, “nonfetotoxic”, “misbirth”, “abortice” e “feticide”. Além disso, foi realizada a busca manual de estudos relevantes entre as referências dos estudos inicialmente selecionados. Entre os desfechos avaliados estão: intercorrências e complicações durante a gestação, condições clínicas do recém nascido, presença de eculizumabe no leite materno e cordão umbilical (quadro 02).

Quadro 01: Pergunta estruturada utilizada para responder à questão sobre uso de eculizumabe para HPN

P	População	Pacientes com HPN
I	Intervenção	Tratamento com eculizumabe
C	Comparadores	Placebo e/ou não tratar
O	(Outcomes) Desfechos	De maior relevância: sobrevivência, eventos tromboembólicos, independência transfusional De menor relevância: qualidade de vida, diminuição do número de transfusões, redução da hemólise e aumento do nível de hemoglobina.
S	(Study) Tipo de estudo	Revisões Sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise, Ensaio Clínico Randomizado (ECR) e estudos observacionais.

Quadro 02: Pergunta estruturada utilizada para responder à questão sobre uso de eculizumabe para HPN em gestantes e lactantes

P	População	Pacientes gestantes e/ou lactantes com HPN
I	Intervenção	Tratamento com eculizumabe
C	Comparadores	Não tratar
O	(Outcomes) Desfechos	Sem restrições
S	(Study) Tipo de estudo	Sem restrições

Quadro 03. Estratégias de busca de evidências nas base de dados

Bases	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
Medline (via Pubmed)	(((((("Hemoglobinuria, Paroxysmal"[Mesh]) OR Hemoglobinuria, Paroxysmal[Text Word]) OR Paroxysmal Hemoglobinuria[Text Word]) OR (((((Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria[Text Word]) OR Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal[Text Word]) OR Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal[Text Word]) OR Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal[Text Word]) OR Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria[Text Word])) OR (((Marchiafava-Micheli	46



	Syndrome[Text Word]) OR Marchiafava Micheli Syndrome[Text Word]) OR Syndrome, Marchiafava-Micheli[Text Word])))) AND (((("eculizumab" [Supplementary Concept]) OR eculizumab[Text Word]) OR Soliris[Text Word])	
EMBASE	(EMB.EXACT.EXPLODE("paroxysmal nocturnal hemoglobinuria") OR Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria OR haemoglobinuria, paroxysmal OR haemoglobinuria, paroxysmal nocturnal OR haemoglobinuria, nocturnal OR hemoglobinuria, paroxysmal OR hemoglobinuria, paroxysmal nocturnal OR hemoglobinuria, nocturnal OR marchiafava micheli syndrome OR marchiafava syndrome OR nocturnal haemoglobinuria OR nocturnal haemoglobinuria, paroxysmal OR nocturnal hemoglobinuria OR nocturnal hemoglobinuria, paroxysmal OR nocturnal paroxysmal haemoglobinuria OR nocturnal paroxysmal hemoglobinuria OR paroxysmal haemoglobinuria OR paroxysmal hemoglobinuria OR paroxysmal nocturnal haemoglobinuria OR paroxysmal nocturnal hemoglobulinuria OR pnh) AND (EMB.EXACT.EXPLODE("eculizumab") OR monoclonal antibody OR 5g1.1 OR soliris)	124
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Hemoglobinuria, Paroxysmal] explode all trees #2 Hemoglobinuria, Paroxysmal (Word variations have been searched) #3 Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (Word variations have been searched) #4 Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal (Word variations have been searched) #5 Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal (Word variations have been searched) #6 Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal (Word variations have been searched) #7 Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria (Word variations have been searched) #8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 #9 Eculizumab (Word variations have been searched) #10 Soliris (Word variations have been searched) #11 #9 or #10 #12 #8 and #11	63
LILACS	"HEMOGLOBINURIA, PAROXYSMAL" or "HEMOGLOBINURIA, PAROXYSMAL NOCTURNAL" [Palavras] and "ECULIZUMAB" or "ECULIZUMABE" [Palavras]	4

4.2 Seleção das evidências

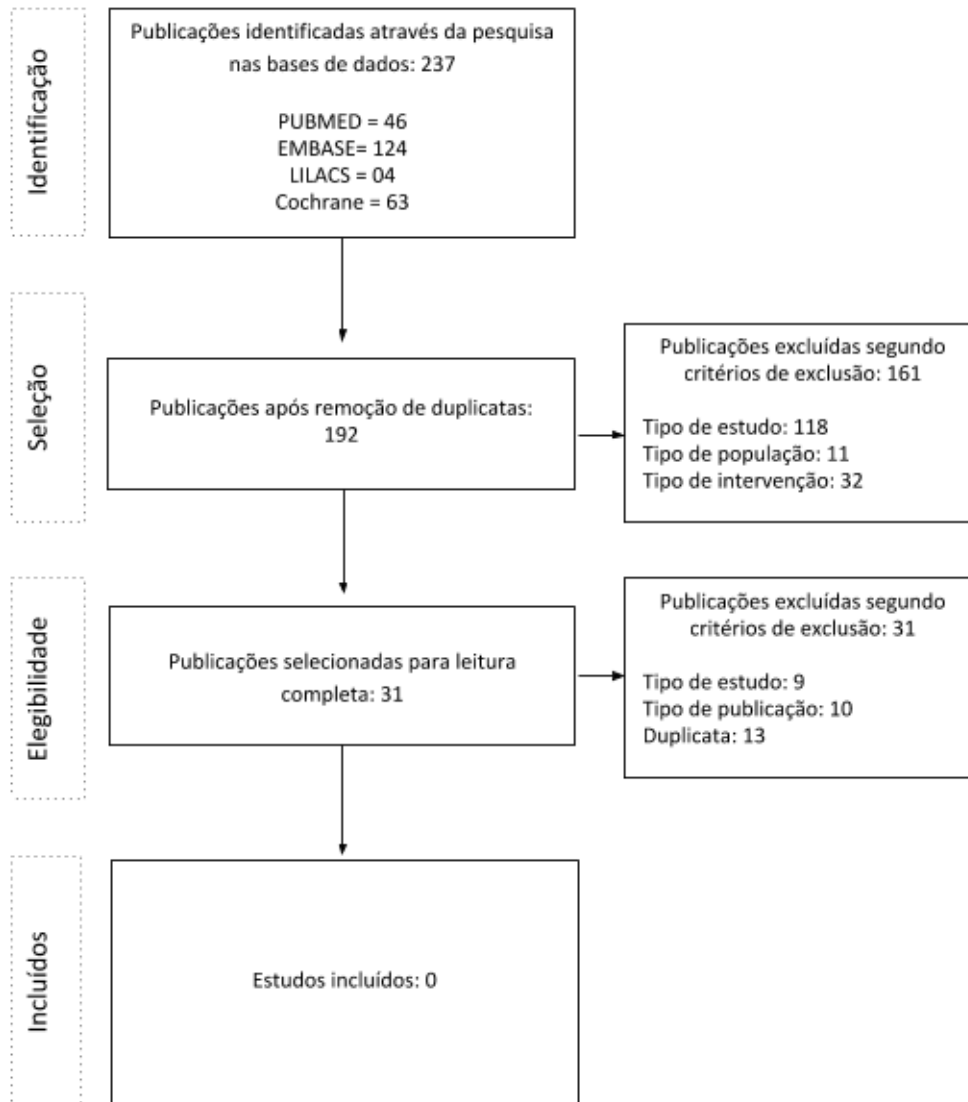
4.2.1 Para responder à questão sobre uso de eculizumabe para HPN

Após a realização da busca nas bases de dados, 237 publicações foram recuperadas, 45 tratavam-se de duplicatas e 31 foram lidos na íntegra. Dois revisores independentes selecionaram estudos para leitura na íntegra aplicando os critérios de elegibilidade e, nos casos de divergências, um terceiro revisor realizou a avaliação. Dos 31 estudos lidos na íntegra,



nenhum estudo cumpriu os critérios de elegibilidade e, portanto, não houve inclusão de estudos na RS atualizada (Figura 01).

Figura 01: Fluxograma de seleção dos estudos.



4.2.2 Para responder à questão sobre uso de eculizumabe para HPN em gestantes e lactantes

Dos 2.012 estudos recuperados na revisão sistemática de BRASIL, 2018 e sua atualização, 102 artigos foram selecionados para leitura na íntegra por dois avaliadores independentes, por meio de leitura de título e resumo. Um terceiro avaliador resolveu as divergências. Após leitura na íntegra, foram selecionados 10 relatos de caso de gestantes que fizeram uso de eculizumabe, uma série de casos e uma coorte. Foram excluídos os artigos nos quais as pacientes saíram do estudo no início da gestação e/ou os dados destas pacientes não foram apresentados. Os dados foram sumarizados e apresentados com as principais



informações dos estudos de coorte e da série de casos identificados, além de um *pool* dos dados coletados individualmente nos relatos de casos.

4.3 Conclusão sobre as evidências selecionadas na nova busca

4.3.1 Uso de eculizumabe para HPN

A atualização da revisão sistemática da literatura conduzida por BRASIL, 2018 não incluiu nenhum novo estudo. Dessa forma, as evidências encontradas sobre a eficácia, efetividade e segurança do eculizumabe para HPN foram 16 relatos, dentre os quais uma revisão sistemática, dois relatos que descreviam um ECR, nove relatos de oito estudos de coorte e quatro resumos de coortes apresentados em congressos ou publicados em anais.

O ECR foi classificado com qualidade metodológica alta, tendo sido patrocinado pela indústria produtora do medicamento. Quanto às coortes, todas foram classificadas com qualidade metodológica baixa, principalmente pela ausência de braço comparador relevante para a questão de pesquisa proposta. Os resumos não foram avaliados quanto à qualidade metodológica, por não apresentarem, até o momento, estudo completo publicado, o que impossibilitou a avaliação.

Em relação à qualidade da evidência, avaliada pela ferramenta GRADE, os desfechos avaliados pelos estudos foram considerados, em sua maioria, substitutos, sendo usados como *proxy* dos desfechos de interesse para o paciente. Todos os desfechos avaliados foram considerados de muita baixa qualidade.

A revisão sistemática incluída avaliou apenas um ECR (TRIUMPH) - também incluído neste relatório -, comparando o uso de eculizumabe e placebo, por 26 semanas, em 87 participantes. No grupo eculizumabe, observou-se uma redução da hemólise intravascular crônica e estabilização dos níveis de hemoglobina acima do limite superior em 49% dos pacientes, mesmo na ausência de transfusões. Além disso, houve menor necessidade de transfusão nesse grupo, e a independência transfusional foi alcançada em metade dos pacientes tratados com eculizumabe. Quanto à QV, relatou-se aumento no score no grupo eculizumabe, mas sem mostrar o score final ou inicial, não permitindo a conclusão da significância deste aumento para a situação do paciente. Foram notificados mais EA graves no grupo placebo do que no eculizumabe.

Em relação aos resultados de efetividade, foram avaliados oito estudos de coorte. Destes, três eram retrospectivos e os demais prospectivos. Para realização da meta-análise, os desfechos de efetividade disponíveis foram avaliados previamente. Aqueles comuns a mais de



um estudo foram meta-analisados. Observou-se maior redução no nível de LDH e de transfusões no grupo de pacientes tratados com eculizumabe em relação ao controle. Quanto ao nível de hemoglobina, não foi possível observar diferença estatisticamente significativa no aumento desse parâmetro entre os dois grupos. Em relação à segurança, o eculizumabe apresentou efeito protetor, reduzindo a ocorrência de eventos tromboembólicos nos pacientes tratados, em comparação ao grupo controle. No desfecho mortalidade observou-se efeito protetor, a favor do eculizumabe, com significância estatística apenas após 36 meses de tratamento. Os resultados de QV não foram meta-analisados devido à ausência de um grupo comparador de interesse nos estudos incluídos, mas observou-se um maior aumento no escore EORTC QLQ C30 nos pacientes tratados com eculizumabe, exceto para aqueles com necessidades de transfusão (ALMEIDA et al, 2017).

Levando em consideração que a maioria dos estudos foi realizada em um único centro, e alguns deles apresentaram amostras muito pequenas, a validade externa dos resultados encontrados pode estar comprometida. Além disso, vários deles foram financiados ou receberam apoio da indústria fabricante do medicamento. Apesar de não terem apresentado um grupo controle que permitisse uma comparação robusta, esses estudos apresentaram período de acompanhamento dos pacientes superior à duração dos ensaios clínicos, o que pode fornecer maior confiabilidade para os resultados encontrados, considerando que se trata de uma doença crônica.

Uma descrição mais detalhada dos estudos e desfechos, com meta-análise, pode ser encontrada em BRASIL, 2018.

4.3.2 Uso de eculizumabe para HPN em gestantes e lactantes

Coorte

Por meio de questionário enviado a médicos ou membros do International PNH Interest Group, Kelly e colaboradores (2015) analisaram 75 gestações em 61 mulheres com HPN que usaram eculizumabe durante junho de 2006 a novembro de 2014. De todas as gestações, seis resultaram em aborto durante o primeiro trimestre de gravidez, três nasceram natimortos e um apresentou megacólon tóxico. Ocorreram 22 nascimentos prematuros (anteriores a 37 semanas de gravidez), sendo: a) sete por cesárea planejada; b) seis por pré-eclâmpsia; c) cinco por crescimento intrauterino retardado; d) três por decréscimo na contagem de plaquetas; e) um por redução dos movimentos fetais. Dos 69 bebês nascidos, a média de peso foi 2,692 kg (450-4,290 kg). Nove tiveram complicações neonatais, sendo elas:



a) seis por estadia prolongada no hospital; b) três por deficiência do crescimento inicial e c) um por síndrome da rolha meconial. Todos os bebês com dados disponíveis obtiveram bom desenvolvimento comportamental, de linguagem, visão, audição, locomoção, movimentos motores finos e saúde física. Das 20 amostras de sangue do cordão umbilical disponíveis, sete tiveram níveis detectados de eculizumab. Essa informação sugere o cruzamento transplacentário do fármaco, mas os autores afirmaram ser em baixos níveis, sem fornecer dados quantitativos. Um total de 25 bebês foram amamentados pelas mães. Em 10 desses casos foi analisada a presença de eculizumabe, não sendo encontrado em nenhuma das amostras.

Série de Casos

Série de Casos reportada por Vinogradova et al (2016) com 14 gestações em 14 pacientes com HPN, recebendo tratamento com eculizumabe. De acordo com os autores as manifestações clínicas da hemólise regrediram significativamente durante a terapia: a normalização da LDH foi registrada em 71,4% dos pacientes antes da concepção. A HPN foi diagnosticada antes da gravidez em todos os casos, sendo que 92,9% dos pacientes estavam em uso de eculizumabe antes de engravidar. Todas as pacientes receberam e permaneceram no tratamento com eculizumabe durante a gravidez e pós-parto, sendo que, 42,9% das pacientes necessitaram de um ajuste da dose devido a hemólise invasiva. As 14 gestações resultaram em 14 recém-nascidos vivos. Não foi relatado aborto espontâneo ou natimorto. A cesárea foi realizada em 78,6% dos partos, sendo que em 35,7% dos casos houve antecipação cirúrgica (26-34 semanas) devido a pré-eclâmpsia, placenta prévia, hemólise invasiva ou insuficiência placentária. Não houve malformações nos recém-nascidos. Peso médio ao nascer 2560 g (450-3550). Um prematuro com peso extremamente baixo e uma síndrome de retardo de crescimento devido à insuficiência placentária faleceu no segundo dia de vida devido a complicações hemorrágicas generalizadas. Um recém-nascido diagnosticado com neuroblastoma no primeiro ano de vida permanece em tratamento. A maioria dos recém-nascidos (85,7%) é saudável, 71,4% dos quais receberam aleitamento materno sem complicações.

Compilados dos Relatos de Caso

Foram analisados 10 estudos de caso envolvendo 17 pacientes que fizeram uso do medicamento durante a gravidez. Dados destes pacientes coletados dos estudos estão apresentados na tabela 01. Apenas 8 pacientes fizeram uso de eculizumabe durante todo o período de gestação, sendo que 7 pacientes utilizaram o medicamento durante tempo médio



de 14 semanas (considerando um período padrão de 40 semanas de gestação), e uma paciente descontinuou o tratamento por falta do medicamento. As complicações e intercorrências mais relatadas foram: crise hemolítica (n=5), pré-eclâmpsia (n=2) e anemia (n=2). Todos os bebês nasceram saudáveis ou prematuros saudáveis com peso de acordo com a idade. Um bebê desenvolveu neutropenia sem causa definida. A alteração na posologia deu-se por meio do aumento da concentração do ecilizumabe de 900mg para 1200mg e, em outros casos, pelo aumento da frequência (semanal) de aplicação (900 mg) (BASTOS, 2018; COLUCCIO, 2009; FRAIRIA, 2018; KELLY, 2010; LAURITSCH- HERNANDEZ, 2018; PATRIQUIN, 2015; SARRIS, 2013; SHARMA, 2015; URABE, 2013; YILMAZ, 2018).

Tabela 01: Resultados sumarizados dos relatos de caso incluídos na revisão sistematizada.

Desfecho avaliado	Sim n (%)	Não n (%)	Não informado n (%)
Interrupção do tratamento devido a gravidez	4 (24)	13 (76)	0 (0)
Uso prévio de ecilizumabe	11 (65)	6 (35)	0 (0)
Aumento da dose devido à gravidez	6 (35)	11 (65)	0 (0)
Uso do medicamento durante todo o período de gestação	9 (53)	8 (47)	0 (0)
37 semanas completas de gestação (não prematuros)	5 (29)	5 (29)	7 (41)
Presença de ecilizumabe no leite	0 (0)	7 (41)	10 (59)
Presença de ecilizumabe no cordão umbilical	4** (24)	3 (18)	10* (59)
Amamentação	4 (24)	1 (6)	12 (71)
Complicações ou intercorrências durante a gravidez	12 (71)	5 (29)	
Cesariana***	6 (35)	7 (41)	4 (24)

* Dois estudos não avaliaram este desfecho

**Quantidades insignificantes foram identificadas

***Uma paciente realizou cesariana de emergência



REFERÊNCIAS

ALMEIDA, AM. et al. Clinical benefit of eculizumab in patients with no transfusion history in the International Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Registry. *Intern Med J* 2017;47:1026-34.

AUSTRALIAN GOVERNMENT. Guidelines for the treatment of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) through the Life Saving Drugs Program. 2010. Disponível em: www.health.gov.au/lscp.

BASTOS, Juliana Marques Coelho et al. Therapeutic challenges in pregnant women with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A case report. *Medicine*, v. 97, n. 36, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de recomendação: Eculizumabe para o tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Brasília, Ministério da Saúde. Dezembro de 2018.

BRODSKY, R. A. et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, [s.l.], v. 111, n. 4, p.1840-1847, 30 nov. 2007. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-06-094136>.

BRODSKY, RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2009; 113(26):6522-7.

CHOI, C.W. et al. Efficacy of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with or without aplastic anemia: prospective study of a Korean PNH cohort. *Blood*. 2017; 52(3):207-211.

COLUCCIO, Valeria et al. Good Pregnancy Outcome in a Patient Affected by Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with Eculizumab. 2009.

DEZERN, A.E; DORR, D.; BRODSKY, R.A. Predictors of hemoglobin response to eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Haematol*, 90 (2013), p. 16-24.

FRAIRIA et al., Breakthrough hemolysis and thromboembolism controlled by eculizumab during pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): a single institution experience. In: 23rd European Hematology Association Congress. Jun 14, 2018; 216382

GRADEpro GDT. Disponível em: < <https://gradepro.org/> >. Acesso em 06 mai 2019.

HALL, C; RICHARDS, S; HILLMEN, P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood*. 2003;102:35873591.

HARTMANN, RC et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: clinical and laboratory studies relating to iron metabolism and therapy with androgen and iron. *Medicine (Baltimore)*. 1966;45:331-363.

HILL, A. et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British Journal Of Haematology*, [s.l.], v. 149, n. 3, p.414-425, maio 2010. Wiley-Blackwell.

HILL, A. et al. Interim Analysis of Safety Outcomes during Treatment with Eculizumab: Results from the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Blood*. 2017; 130:3486.



HILLMEN, P. et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006; 355(12):1233-43.

HÖCHSMANN, B. et al. Effect of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patients with or without high disease activity: results from the International PNH Registry. *EHA Learning Center.* 2017;181785.

ISSARAGRISIL, S; PIANKIJAGUM, A; TANG-NAITRISORANA, Y. Corticosteroids therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol.* 1987;25:77-83.

KELLY, R. J. et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*, [s.l.], v. 117, n. 25, p.6786-6792, 1 abr. 2011. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-02-333997>.

KELLY, Richard et al. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *British journal of haematology*, v. 149, n. 3, p. 446-450, 2010.

KELLY, Richard J. et al. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 11, p. 1032-1039, 2015.

LAURITSCH-HERNANDEZ, Lisa Sophie et al. Eculizumab application during pregnancy in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A case report with review of the literature. *Clinical case reports*, v. 6, n. 8, p. 1582, 2018.

LEE, JW. et al. Efficacy of Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and High Disease Activity with or without History of Aplastic Anemia in the International PNH Registry. *Blood.* 2017;130:3487.

LOSCHI, M. et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. *American Journal of Hematology*, 2015, v. 91, p. 366-370.

MARTÍ-CARVAJAL, Arturo J et al. Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, [s.l.], p.1-55, 30 out. 2014. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd010340.pub2>.

MCMULLIN, MF et al. Tissue plasminogen activator for hepatic vein thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *J Intern Med.* 1994;235:85-89.

MOYO, VM; MUKINA, GL; BARRETT, ES; BRODSKY, RA. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol.* 2004;126:133-138.

MUSS, P. et al. Patient-reported outcomes and healthcare resource utilization before and during treatment with eculizumab: results from the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *EHA Learning Center.* 2017;181656.

NINOMIYA, H. et al. Interim analysis of post-marketing surveillance of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *Int J Hematol.* 2016;104(5):548–58.

NISHIMURA, J et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore).* 2004; 83(3):193207.

PARKER, CJ. Bone marrow failure syndromes: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology/Oncology Clinics of North America.* 2009; 23(2):333–46.



PARKER, CJ. et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005; 106(12):3699-709.

PATRIQUIN, Christopher; LEBER, Brian. Increased eculizumab requirements during pregnancy in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: case report and review of the literature. *Clinical case reports*, v. 3, n. 2, p. 88, 2015.

RAY, JG et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the risk of venous thrombosis: review and recommendations for management of the pregnant and nonpregnant patient. *Haemostasis*. 2000;30:103-117.

ROSSE, WF. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 1982;60:20-23.

RÖTH, A; DUHRSEN, U. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. *European Journal of Haematology* 2011; 87(6):473–9.

SARRIS, I. et al. Pregnancy outcome and safety of breast-feeding in two patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) treated with eculizumab. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, v. 97, n. Suppl 1, p. A119-A119, 2012.

SHARMA, Ruby et al. Successful pregnancy outcome in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) following escalated eculizumab dosing to control breakthrough hemolysis. *Leukemia research reports*, v. 4, n. 1, p. 36-38, 2015.

SHOLAR, PW; BELL, WR. Thrombolytic therapy for inferior vena cava thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ann Intern Med*. 1985;103: 539-541.

SOLIRIS: eculizumabe. Itapevi, SP:Alexion Farmacêutica Brasil Importação e Distribuição de Produtos e Serviços de Administração de Vendas Ltda. 2017. Bula de medicamento.

UEDA, Y. et al. Effects of eculizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *International Journal of Hematology*. 2018; 107:656-665.

URABE, Akio et al. Management of pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): a report of 10 cases from the working group on pregnancy of The Japan PNH Study Group. 2013.

VAN DEN HEUVEL-EIBRINK, MM et al. Childhood paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH), a report of 11 cases in the Netherlands. *British Journal of Haematology*. 2005; 128(4):571–7.

VINOGRADOVA, Maria A. et al. The Pregnancy Course and Outcomes during Targeted Therapy of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. 2016.

YILMAZ et al., A healthy baby born under the treatment of Eculizumab in a PNH patient after two fetal losses: Turkish Eculizumab baby. *Kuwait Medical Journal* 2018; 50 (4): 470 – 472

ZHAO M, SHAO Z, LI K, et al. Clinical analysis of 78 cases of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosed in the past ten years. *Chin Med J (Engl)*. 2002;115:398-401.



APÊNDICE 2

Questionário de avaliação da história clínica

HISTÓRIA CLÍNICA RECENTE — HPN	
População de pacientes com maior risco de HPN	
Teste Coombs negativo, especialmente em pacientes com deficiência de íons, ou	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
Hemoglobinúria (ou hematúria), ou	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
Anemia aplástica, ou	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
ARSMD Anemia Refrataria - Síndromes Mielodisplásicas, ou	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
Trombose não explicada, ou	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
Citopenia não explicada	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
Qualquer evidência de hemólise (intervalos de referência incluídos nos parênteses)	
LDH \geq 1,5 vezes o limite superior (105-133 IU/L), ou IU/L
Baixos níveis de haptoglobina (41-165 mg/dL), ou mg/dL
Contagem elevada de reticulócitos (0,5-1,5%), ou %
Bilirrubina elevada (0-0,3 mg/dL) mg/dL
Quaisquer sinais de disfunção renal (intervalos de referência incluídos nos parênteses)	
Proteinúria (\leq 30 mg albumina/g creatinina), ou mg/g
Baixa TFGe (90-120 mL/min/1,73 m ²), ou mL/min/1,73 m ²
Creatinina sérica elevada (mulheres: 0,6-1,1 mg/dL; homens: 0,7-1,3 mg/dL) mg/dL
Evidência de comorbidades de HPN (intervalos de referência incluídos nos parênteses)	
Baixa contagem de plaquetas (100.000-400-000/ μ L), ou / μ L
Dímero D elevado (\leq 250 ng/mL), ou ng/mL
NT-próBNP elevado (valores de referência variam com sexo e idade), ou pg/mL
Pressão arterial pulmonar elevada ($>$ 25 mmHg) mm/Hg
Outros sintomas associados com HPN que devem elevar o grau de suspeita	
Dor abdominal	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
Dor no peito	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
Dispnéia	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
Cansaço	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
Qualidade de vida prejudicada	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
Anemia	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
Disfagia	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO



ANEXO

Questionário de avaliação da qualidade de vida

FACIT-F (Versão 4)

Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere aos últimos 7 dias.

	<u>PREOCUPAÇÕES ADICIONAIS</u>	Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitis- simo
HI 7	Sinto-me fatigado/a	0	1	2	3	4
HI 12	Sinto fraqueza generalizada	0	1	2	3	4
An 1	Sinto-me sem forças (sem vontade para nada).....	0	1	2	3	4
An 2	Sinto-me cansado/a	0	1	2	3	4
An 3	Tenho dificuldade em <u>começar</u> as coisas porque estou cansado/a	0	1	2	3	4
An 4	Tenho dificuldade em <u>acabar</u> as coisas porque estou cansado/a	0	1	2	3	4
An 5	Tenho energia	0	1	2	3	4
An 7	Sou capaz de fazer as minhas atividades habituais	0	1	2	3	4
An 8	Preciso (de) dormir durante o dia	0	1	2	3	4
An 12	Estou cansado/a demais para comer	0	1	2	3	4
An 14	Preciso de ajuda para fazer as minhas atividades habituais	0	1	2	3	4
An 15	Estou frustrado/a por estar cansado/a demais para fazer as coisas que quero	0	1	2	3	4
An 16	Tenho que limitar as minhas atividades sociais por estar cansado/a	0	1	2	3	4