

Brasília, DF | Outubro de 2024

Relatório de Recomendação

nº XXX

PROTOSCOLOS & DIRETRIZES

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hemoglobinúria Paroxística Noturna

2024 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.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Marco Legal

Em 28 de abril de 2011 foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As diretrizes clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

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 Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – 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, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencente à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

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

Relatório preliminar

Apresentação

A proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma demanda que cumpre o Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011, e as orientações previstas no artigo 26, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde (MS) de atualizar os PCDT. Esta versão do PCDT apresenta a inclusão do medicamento ravulizumabe, incorporado pela Portaria SECTICS/MS nº 10, de 05 de março de 2024.

O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

Deliberação inicial

Os membros do Comitê de PCDT presentes na 134ª Reunião da Conitec, realizada no 4 de outubro de 2024, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA (HPN)

1. INTRODUÇÃO

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma doença hematológica rara, adquirida, clonal e progressiva caracterizada por anemia hemolítica crônica, fenômenos trombóticos e graus variáveis de insuficiência da medula óssea. 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, afetando as células-tronco hematopoéticas, responsável pela produção de todas as células do sangue.^(1, 2) Essas mutações levam à deficiência de produção do fosfolípido glicosilfosfatidilinositol (*glycosylphosphatidylinositol* – GPI), responsável pela ancoragem de proteínas plasmáticas à membrana celular.⁽³⁾ Na diminuição ou ausência do GPI, várias proteínas plasmáticas inibidoras do sistema complemento, entre elas o CD55 e o CD59, não se ligam à membrana dos glóbulos vermelhos, levando à destruição precoce dos eritrócitos deficientes em GPI, bem como à ativação de leucócitos e plaquetas.^(2, 4)

O sistema complemento é constituído por um conjunto de proteínas séricas que interagem entre si e é ativado por três vias principais: a clássica, a alternativa e a da lectina. Essas vias atuam como modelos de cascatas distintas e resultam na ativação das convertases das frações C3 e C5 do complemento. A partir da ativação da convertase de C5, o sistema complemento atua pela reação final de ativação do complexo de ataque à membrana (CAM). A proteína CD55, também chamada de *decay accelerating factor* (DAF), inibe a formação e a estabilização da convertase de C3 nas três vias de ativação do complemento. Na via alternativa, o CD55 também impede a formação de C3b adicional, o que realimentaria o processo. O CD59, *membrane inhibitor of reactive lysis* (MIRL), é a glicoproteína mais importante na proteção da lise celular, atuando diretamente sobre o CAM, impedindo a agregação de C9 e a consequente lise celular⁽⁵⁾. A ausência de CD59 torna os eritrócitos susceptíveis à lise pelo CAM, o que causa a hemólise intravascular crônica, com episódios de exacerbações.^{(2),(4),(6)}

O diagnóstico de HPN é estabelecido pela imunofenotipagem por citometria de fluxo (CF) em sangue periférico. Este é o método diagnóstico principal da HPN devido à sua capacidade de detectar a deficiência de proteínas ancoradas pela GPI e da própria GPI, utilizando anticorpos monoclonais conjugados a fluorocromos^{(1), (2)}

Em pacientes com clone HPN elevado, há nítida associação entre hemólise e eventos tromboembólicos, devido a uma correlação temporal entre os eventos hemolíticos e a maior incidência de trombose. Embora o mecanismo não esteja completamente elucidado, a hemólise parece estar envolvida na ativação e agregação plaquetária. 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 e na redução da fibrinólise.⁽⁷⁻⁹⁾ O óxido nítrico (ON), relevante regulador do tônus vascular e do controle da ativação das plaquetas, é produzido pela ação da sintetase endotelial do ON, utilizando o oxigênio e a arginina na sua formação. Na HPN, grandes quantidades de hemoglobina livre são liberadas na circulação pela hemólise. A hemoglobina

livre possui grande afinidade pelo ON e arginase, tornando o ON menos biodisponível e justificando as manifestações clínicas de astenia, dor abdominal, espasmo esofágico, disfagia, impotência sexual masculina e trombose. Além disso, complicações mais tardias, como doença renal crônica e hipertensão pulmonar, também podem estar presentes. ^{(7), (8)}

A incidência anual é estimada em 1,3 novo caso por um milhão de indivíduos, de modo que a raridade da doença e sua apresentação clínica heterogênea tornam desafiadores a identificação e o diagnóstico dos pacientes. Além disso, o atraso no início do tratamento pode levar a mais complicações e aumentar a mortalidade relacionada à doença. Por sua vez, a evolução no conhecimento sobre a fisiopatologia da doença, a identificação de novos alvos terapêuticos e a introdução de novas tecnologias, como os anticorpos monoclonais anti-C5 do sistema complemento, melhoraram de maneira significativa a qualidade de vida e a sobrevida das pessoas com HPN. ^{(7), (8)}

A HPN pode ocorrer em qualquer idade, sendo a maioria dos pacientes diagnosticada entre a terceira e a quinta décadas de vida. A doença afeta homens e mulheres na mesma proporção, sem relação hereditária comprovada. Para pacientes em tratamento de suporte, isto é, sem terapia específica para HPN, a taxa estimada de mortalidade em 5 e 10 anos é de 35% e 50%, respectivamente. ^{(7), (8)}

A identificação precoce de fatores de risco, como história familiar, e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária à Saúde um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações das Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). O GRADE classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto). Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice 1. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no Apêndice 2.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- D59.5 Hemoglobinúria Paroxística Noturna (Marchiafava-Micheli).

4. DIAGNÓSTICO

A HPN é uma doença crônica e progressiva, com apresentação clínica bastante variável, com quadros leves a muito graves. Alguns sinais e sintomas de HPN, como fadiga, dor

abdominal, dor torácica, dispneia, disfagia, disfunção erétil e hemoglobinúria, levam à suspeição do diagnóstico, quando associados às seguintes condições:

- Anemia hemolítica com teste de Coombs negativo (teste direto de antiglobulina);
- Marcadores laboratoriais de hemólise, como desidrogenase láctica (DHL) elevada, reticulocitose e haptoglobina diminuída;
- Anemia aplástica, síndrome mielodisplásica, sobretudo o subtipo hipocelular;
- Trombose em locais incomuns (como cérebro, veias portal-hepáticas e veias dérmicas), após exclusão de outras causas de tromboembolismo hereditário ou adquirido, especialmente quando há também evidência de hemólise intravascular;
- Hipertensão pulmonar e insuficiência renal.

4.1. Classificação da HPN

A HPN pode ser classificada em três subtipos clínicos, o que auxilia na decisão terapêutica ^{(6), (10), (11)}, conforme o Quadro 1.

Ressalta-se que a classificação clínica de um paciente pode mudar com o tempo. Assim, recomenda-se que os principais parâmetros clínicos e laboratoriais sejam acompanhados regularmente.

Existem três tipos de células baseadas na expressão da proteína GPI: Tipo I, com expressão normal; Tipo II, com expressão parcial; e Tipo III, com expressão ausente. O paciente que apresenta HPN tem deficiência dos marcadores, apresentando clone tipo II e/ou clone tipo III em pelo menos duas populações celulares ^{(6), (10), (12)}. Os eritrócitos do tipo II apresentam uma sensibilidade 3 a 5 vezes maior à lise pelo complemento em comparação com as células do tipo I. Já os eritrócitos do tipo III têm uma sensibilidade 15 a 25 vezes maior que as do tipo I. Em geral, o grau de hemólise na HPN correlaciona-se com a proporção de clones HPN e com o tipo de célula HPN. ^{(6), (10), (12)}

Quadro 1 - Classificação segundo a manifestação clínica da HPN.

Classificação	Manifestação clínica	Proporção de clone HPN
HPN clássica	Evidência clínica ou laboratorial de hemólise intravascular intensa, trombose ou algum grau de falência da medula óssea.	40% a 99%
HPN associada a outros distúrbios primários da medula óssea	Insuficiência da medula óssea (ex.: síndrome mielodisplásica, anemia aplástica), podendo ou não cursar com hemólise intravascular. O monitoramento regular do percentual de células HPN é importante.	20% a 30%
HPN subclínica	Pequena população de células HPN, sem evidência clínica ou laboratorial de hemólise intravascular ou de trombose. Podem apresentar	<10%

8

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Classificação	Manifestação clínica	Proporção de clone HPN
	algum grau de insuficiência da medula óssea.	

Fonte: Brodsky, 2009; Luzzatto, 2020; DeZern *et al.*, 2015; de Latour *et al.*, 2008.

4.2. Diagnóstico clínico e laboratorial

O diagnóstico de HPN é estabelecido pela imunofenotipagem por citometria de fluxo (CF) em sangue periférico. Este é o método diagnóstico principal da HPN devido à sua capacidade de detectar a deficiência de proteínas ancoradas pela GPI e da própria GPI, utilizando anticorpos monoclonais conjugados a fluorocromos. A CF apresenta alta sensibilidade e especificidade para essa finalidade. ^{(13), (14)}

Recomenda-se a realização da CF com dois ou mais marcadores (proteínas ancoradas à GPI ou a própria GPI) em pelo menos duas linhagens celulares distintas, principalmente granulócitos e monócitos, para a análise adequada da presença de clones. Os marcadores mais utilizados na CF são CD59 para eritrócitos, CD14 e FLAER para monócitos e CD24, e FLAER para granulócitos. ^{(13), (14)}

O tamanho do clone de HPN nos eritrócitos tende a ser menor em pacientes com hemólise que não estão recebendo tratamento com anti-C5 ou que não foram submetidos a transfusões. ^{(13), (14)} Em geral, pacientes com HPN clássica apresentam clone HPN superior a 50%, embora existam casos de pacientes com clones HPN menores (20% a 30%) que ainda apresentam hemólise intravascular intensa.

4.3. Diagnóstico diferencial

As síndromes hemolíticas compreendem a HPN e outras doenças, como a doença falciforme, as talassemias, a deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD), a esferocitose hereditária e a anemia hemolítica auto-imune, entre outras. Desta forma, quando houver a suspeita de HPN, além da história clínica e exame físico, os exames iniciais que auxiliam no diagnóstico diferencial das síndromes hemolíticas incluem hemograma, reticulócitos, DHL, bilirrubinas, haptoglobina, eletroforese de hemoglobina, dosagem de G6PD e teste de Coombs direto ou teste direto de antiglobulina. Na Figura 1, encontra-se o fluxograma de diagnóstico de HPN a partir da suspeição clínica.

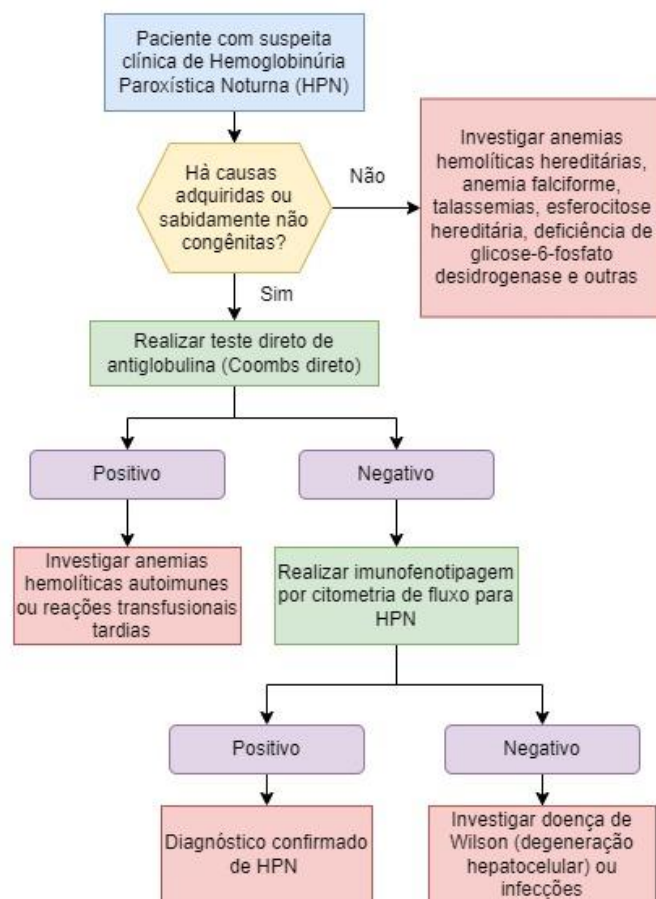


Figura 1 - Fluxograma de diagnóstico da hemoglobinúria paroxística noturna. Adaptado de Brodsky, 2009; Brodsky, 2021; Fattizzo *et al*, 2021.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos nesse PCDT todos os pacientes com diagnóstico confirmado de HPN, de acordo com critérios clínicos e laboratoriais.

Para o **tratamento medicamentoso específico com eculizumabe ou ravulizumabe**, serão incluídos pacientes **a partir de 14 anos** com diagnóstico de HPN confirmado por CF, na sua apresentação hemolítica (HPN clássica), e com comprovação de alta atividade da doença (DHL igual ou acima de 1,5 vez o limite superior de normalidade), além de **pelo menos um** dos seguintes critérios: ^{(6),(7),(15), (16)}

- Anemia hemolítica crônica (hemoglobina ≤ 10 g/dL), sintomática, em que outras causas foram excluídas;
- Hemólise adquirida com teste de Coombs negativo (**para pacientes virgens de tratamento com anti-C5**);
- Histórico de trombose inexplicada, particularmente em sítios não usuais (hepático ou mesentérico), em pacientes jovens com anemia hemolítica ou

citopenia, com necessidade de anticoagulação terapêutica, após afastadas outras causas de trombofilia adquiridas mais comuns, como síndrome de anticorpo anti-fosfolípide (SAAF) e neoplasia;

- Disfagia, dor abdominal recorrente ou disfunção erétil de etiologia não identificada, com evidência de hemólise;
- Pacientes com deficiência de ferro de causa não identificada com sinais de hemólise;
- Suspeita ou diagnóstico confirmado de anemia aplástica grave, síndrome mielodisplásica, particularmente o subtipo hipoplásico;
- Citopenia persistente e inexplicada;
- Hipertensão arterial pulmonar (HAP), evidenciada por ecocardiograma com pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) > 35 mmHg, em que outras causas foram excluídas;
- História de insuficiência renal, demonstrada por uma taxa de filtração glomerular menor ou igual a 60 mL/minuto/1,73 m², em que outras causas foram excluídas;
- Gestação, evidenciada por beta-HCG maior que 6 mUI/mL, com história prévia de intercorrência gestacional. O eculizumabe e o ravulizumabe não devem ser utilizados em gestantes sem orientação médica (Categoria C; vide item 7.3 deste protocolo).

Para o tratamento por transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TATCH) ^(17, 18) são elegíveis os pacientes com diagnóstico de HPN e falência da medula óssea com citopenias graves, anemia aplástica grave, evolução para síndrome mielodisplásica ou leucemia aguda; com doador compatível de células-tronco hematopoéticas (CTH) identificado, que estejam em condições clínicas adequadas para o transplante e em faixa etária compatível, conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente.

A escolha do tipo (aparentado ou não aparentado) e subtipo (mieloablativo ou não mieloablativo) do TACTH dependerá da idade e das condições clínicas do paciente, cabendo à equipe responsável pelo transplante defini-los.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Devem ser excluídos do tratamento medicamentoso específico com eculizumabe ou ravulizumabe, pacientes com um dos seguintes critérios:

- Diagnóstico de HPN subclínica; **ou**
- Diagnóstico de HPN concomitante com falência grave da medula óssea (ex. anemia aplástica grave, com dois ou mais dos seguintes marcadores: contagem de neutrófilos abaixo de 0,5x10⁹ /L, contagem de plaquetas abaixo de 20 x 10⁹

/L, reticulócitos abaixo de 25×10^9 /L), sem evidência de hemólise ou de trombose; **ou**

- Diagnóstico de síndrome mielodisplásica, sem evidência de hemólise ou de trombose, ou com evolução para leucemia aguda. ^{(7),(8),(15),(18)}

Ainda, pacientes que apresentem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso de um dos medicamentos preconizados neste Protocolo serão excluídos do uso do respectivo medicamento.

Não serão elegíveis ao TATCH os pacientes com HPN que apresentarem uma das seguintes condições:

- Sem insuficiência da medula óssea;
- Sem doador de células tronco hematopoiéticas (CTH) identificado;
- Sem condições clínicas para realização do TATCH;
- Idade incompatível para o TATCH.

7. TRATAMENTO

As principais modalidades de tratamento da HPN incluem o tratamento de suporte, o tratamento medicamentoso específico com inibidor do sistema complemento e o TATCH.

7.1. Tratamento de suporte

O tratamento de suporte em pacientes com HPN tem como finalidade reduzir a hemólise intravascular e prevenir eventos tromboembólicos e outras complicações associadas. Todavia, essas opções de cuidados de suporte não impactam na progressão da doença, nem reduzem o risco de morbidades graves e de mortalidade. As principais estratégias de tratamento incluem: ^(1, 2, 6, 19, 20)

Transfusão de hemácias:

Além de aumentar a concentração de hemoglobina, o tratamento com transfusão de hemácias pode reduzir a hemólise por meio da supressão da eritropoese normal e clonal. Embora a transfusão de hemocomponentes seja atualmente muito mais segura que no passado, não é um procedimento isento de risco. Portanto, o ideal é restringir as transfusões ao mínimo necessário, sendo recomendada para pacientes com anemia grave e sintomática (Hb menor que 7 g/dL). ^(6, 8, 16)

Suplementação de ferro e ácido fólico:

Devido à hemoglobinúria e hemossiderinúria resultantes da hemólise intravascular, os pacientes frequentemente apresentam deficiência de ferro, sendo indicada sua reposição. No entanto, há evidência de associação entre essa reposição e a exacerbação da hemólise, portanto, sua administração deve ser realizada com cautela e sob vigilância. A suplementação de folato

também deve ser considerada, uma vez que a hemólise aumenta a eritropoese e, consequentemente, o consumo da vitamina B9 (ácido fólico).^(6, 8, 16)

Uso de imunossupressores:

Deve ser considerado nas pessoas com anemia aplástica.^(6, 8, 16)

Consultar o PCDT de Síndrome de Falência Medular.

Uso de anticoagulante

O risco de um evento tromboembólico está diretamente associado ao grau de hemólise. Estudos indicam que em pacientes com mais de 50% de clone HPN em granulócitos, o risco de trombose é aproximadamente 40% maior comparado aos pacientes com clone HPN menor que 50%. Até 40% dos pacientes com HPN apresentam algum evento tromboembólico durante suas vidas e a trombose é responsável por 40% a 67% das mortes de pacientes com HPN.

Para pacientes com indicação de terapia anti-C5 (eculizumabe e ravulizumabe), mas que ainda não iniciaram o tratamento, recomenda-se a tromboprolifaxia primária, particularmente nos pacientes com risco elevado de trombose (DHL elevado, clone HPN elevado, trombofilia associada e contagem de plaquetas maior que 100.000/ μ L). A profilaxia primária com varfarina sódica pode ser interrompida após iniciada a terapia anti-C5 desde que a doença esteja controlada (DHL normal).^{(1), (2), (6), (16), (19), (20), (21), (22)}

7.2. Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas - TATCH

O TATCH não é a primeira opção de tratamento para pessoas com HPN clássica. Está indicado para pacientes que tenham doador HLA compatível identificado e elegível ao transplante e com falência da medula óssea com citopenias graves, anemia aplástica grave, evolução para síndrome mielodisplásica ou leucemia aguda e para aqueles com complicações tromboembólicas recorrentes, apesar da profilaxia da trombose e terapia com anti-C5 (eculizumabe e ravulizumabe).^(7, 8, 16-18)

Contudo, permanece sendo único tratamento curativo da HPN, embora esteja associado à alta morbimortalidade.

7.3. Tratamento específico com anticorpo monoclonal anti-C5 do complemento – eculizumabe e ravulizumabe

O eculizumabe foi o primeiro anticorpo monoclonal inibidor seletivo da fração C5 do sistema complemento, que bloqueia a amplificação do complemento terminal, evitando a hemólise crônica. O eculizumabe^{(1), (8), (23), (24)} se liga de forma específica à proteína C5 do complemento com alta afinidade, inibindo 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, essenciais para a opsonização dos microrganismos e para a

remoção dos complexos imunes. 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.

Dezenas de estudos clínicos prospectivos e randomizados demonstraram que o eculizumabe é um medicamento eficaz, efetivo e seguro no tratamento de pacientes com HPN. Ele reduz significativamente a hemólise intravascular, diminuindo os níveis de DHL em até 86% e a necessidade de transfusões de hemácias em até 73% dos casos. Além disso, o eculizumabe diminui a incidência de eventos trombóticos e de outras complicações relacionadas à doença, como hipertensão pulmonar e insuficiência renal, aumentando a sobrevida e melhorando a qualidade de vida. Esse medicamento mudou a história natural da doença, levando a uma redução significativa da hemólise intravascular, da necessidade transfusional, do risco de trombose, da mortalidade, assim como melhora da qualidade de vida.

Posteriormente, o ravulizumabe também foi incorporado ao SUS para tratamento da HPN. ^(7, 25-27) Esse medicamento é um inibidor da fração C5 do complemento terminal de 2ª geração, que se liga especificamente e com alta afinidade à proteína C5 do complemento, inibindo sua clivagem para C5a (pró-inflamatória) e C5b [subunidade iniciadora do complexo de ataque à membrana (CAM ou C5b-9)], resultando na prevenção da inflamação mediada pelo complemento terminal e da ativação e lise celular. Assim como o eculizumabe, ele preserva os componentes iniciais do complemento proximal que são essenciais para a opsonização de microrganismos e a depuração de complexos imunes. ⁽²⁵⁻²⁸⁾

O ravulizumabe atinge concentrações terapêuticas em estado de equilíbrio logo após a primeira dose, resultando em início imediato da ação e completa inibição do complemento terminal até o final da infusão. Esse efeito é mantido durante todo o intervalo de dose, trazendo vantagens do ponto de vista de regime posológico, esquema de administração e de qualidade de vida para o paciente, pois permite a administração por via intravenosa a cada 8 semanas, em comparação com o intervalo de 2 semanas do eculizumabe.

O uso de ravulizumabe é recomendado para pacientes com HPN, independentemente do histórico de transfusões e do tamanho do clone HPN. Sabe-se, no entanto, que os pacientes clone HPN acima de 50% são aqueles com maior probabilidade de apresentar hemólise intravascular relevante. ^(6, 19, 27)

Assim, o ravulizumabe é a primeira opção terapêutica para pacientes virgens de tratamento com anti-C5 que apresentam alta atividade da doença. Pacientes clinicamente estáveis, com a **doença de base controlada do ponto de vista clínico e laboratorial, em uso de eculizumabe pelos últimos 6 meses**, no mínimo, podem mudar seu tratamento para o ravulizumabe, devido à eficácia e comodidade posológica.

Em relação à gravidez e amamentação, antes de iniciar o tratamento com eculizumabe ou ravulizumabe, o médico deve ser informado se estiver grávida, se planeja engravidar ou caso esteja amamentando. Estes medicamentos não devem ser utilizados por mulheres sem orientação médica (Categoria C). Não há contraindicação formal para o tratamento com eculizumabe ou ravulizumabe na gestação. No caso de gravidez, a preferência é do uso de eculizumabe por ser um medicamento com mais evidências científicas e de mundo real nesta situação, controlando a hemólise intravascular e reduzindo a frequência de transfusões de sangue necessárias para estabilizar a condição, sem risco grave à segurança da mãe e do feto. Com relação ao ravulizumabe, ainda são poucas as evidências científicas e de mundo real em gestantes por se tratar de uma tecnologia mais recente que o eculizumabe; a decisão fica a

critério médico, ou seja, para aqueles que estão em ravulizumabe, ou voltar para o eculizumabe ou manter o ravulizumabe avaliando sempre o binômio risco/benefício. (6, 16, 29, 30).

7.3.1. Fármacos

- Eculizumabe: solução para diluição para infusão de 10 mg/mL;
- Ravulizumabe: solução para diluição para infusão de 100 mg/mL.

7.3.2. Esquemas de administração

Eculizumabe:

Pacientes adultos (18 anos ou mais): o esquema consiste numa fase inicial de indução por quatro semanas consecutivas, seguida por uma fase de manutenção. Após a diluição com solução fisiológica ou glicosada, a concentração final da solução para infusão é de 5 mg/mL e a infusão deve ocorrer em 25 a 45 minutos.

Fase de indução: 600 mg de eculizumabe administrados por infusão intravenosa durante 25 a 45 minutos, uma vez por semana, nas primeiras quatro semanas.

Fase de manutenção: 900 mg de eculizumabe administrado por infusão intravenosa em 25 a 45 minutos na quinta semana, seguida de 900 mg a cada 14 ± 2 dias, por tempo indeterminado.

Pacientes a partir de 14 anos: se possuírem peso igual ou superior a 40 kg são tratados conforme adultos; se possuírem peso inferior a 40 kg, a posologia é de acordo com peso corporal.

O Quadro 2 resume o esquema de administração de eculizumabe,

Quadro 2 – Esquema posológico de tratamento com eculizumabe.

Peso Corporal	Fase Inicial	Fase de Manutenção
40 kg ou mais	600 mg por semana, x 4 doses.	900 mg na semana 5; seguidos de 900 mg a cada 2 semanas.
30 até 40 kg	600 mg por semana x 2 doses	900 mg na semana 3; seguidos de 900 mg a cada 2 semanas
20 até 29 kg	600 mg por semana x 2 doses	600 mg na semana 3; seguidos de 600 mg a cada 2 semanas
10 a até 19 kg	600 mg por semana x 1 dose	300 mg na semana 3; seguidos de 300 mg a cada 2 semanas
5 até 9 kg	300 mg por semana x 1 dose	300 mg na semana 2; seguidos de 300 mg a cada 3 semanas

Ravulizumabe:

A administração para pacientes a partir de 14 anos com peso corporal superior ou igual a 10 kg é detalhada no Quadro 3.

Com exceção da primeira dose de manutenção, a administração pode variar ocasionalmente em 7 dias do dia agendado de infusão (antes ou após), sendo que a dose subsequente deverá ser administrada conforme o cronograma original. O medicamento deve ser diluído em solução fisiológica 0,9% até uma concentração final de 50 mg/mL, com infusão em até 2 horas.

Quadro 3 -Esquema de administração de ravulizumabe conforme peso corporal.

Peso corporal	Fase inicial	Dose de manutenção	Intervalo de administração
10 a 19 kg	600 mg	600 mg	A cada 4 semanas
20 a 29 kg	900 mg	2.100 mg	A cada 8 semanas
30 a 39 kg	1.200 mg	2.700 mg	A cada 8 semanas
40 a 59 kg	2.400 mg	3.000 mg	A cada 8 semanas
60 a 99 kg	2.700 mg	3.300 mg	A cada 8 semanas
100 kg ou mais	3.000 mg	3.600 mg	A cada 8 semanas

Os medicamentos devem ser administrados em centros habilitados por profissionais de saúde e sob supervisão médica.

Os pacientes que já se encontrarem em tratamento com ravulizumabe quando da publicação deste PCDT deverão ser reavaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão.

Ainda, recomenda-se a avaliação dos pacientes em tratamento com eculizumabe, a fim de ser decidida a suspensão, manutenção ou transição do tratamento para ravulizumabe.

7.3.3. Transição do eculizumabe para ravulizumabe

Pacientes em tratamento com eculizumabe pelos últimos 6 meses, no mínimo, podem migrar para o uso de ravulizumabe, se estiverem clinicamente estáveis, com a doença de base controlada do ponto de vista clínico e laboratorial, após decisão conjunta com o médico prescritor.

Caso decidam pela transição, devem receber a dose de ataque de ravulizumabe no momento da próxima dose agendada de eculizumabe e, após duas semanas, as doses de manutenção devem ser administradas, conforme o esquema preconizado no **Quadro 3**.

7.4. Profilaxia contra infecções meningocócicas/seps

A inibição do sistema complemento pelo eculizumabe ou ravulizumabe pode aumentar o risco de infecção pelo bloqueio da ativação do complemento terminal. A incapacidade de formar o complexo de ataque à membrana (MAC) está associada ao aumento do risco de infecções ou seps por microorganismos encapsulados, particularmente pelo meningococo (*Neisseria meningitidis*). Portanto, recomenda-se a vacinação meningocócica ACWY (conjugada) (MenACWY) em indivíduos em uso ou que utilizarão eculizumabe ou ravulizumabe. Os pacientes devem ser vacinados, de preferência, duas semanas antes do início da terapêutica com eculizumabe ou ravulizumabe. Também, como ocorre queda mais precoce e acentuada dos anticorpos, além do curto período de incubação da doença, há necessidade de revacinação a cada três anos. (7, 8, 16, 20, 29, 30)

Caso o início do tratamento com eculizumabe ou ravulizumabe ocorra em menos de 2 semanas da vacinação, os pacientes devem receber quimioprofilaxia. O antibiótico de primeira escolha para a quimioprofilaxia é a rifampicina, que deve ser administrada em dose adequada e simultaneamente a todos os contatos próximos, conforme recomendações constantes no Guia de Vigilância em Saúde (GVS). Alternativamente, outros antibióticos como a ceftriaxona, o ciprofloxacino e a azitromicina podem ser utilizados para a quimioprofilaxia. A recomendação para uso preferencial e restrito da rifampicina visa a evitar a seleção de isolados bacterianos resistentes.

Em relação às gestantes, apesar de não haver estudos controlados sobre efeitos teratogênicos em humanos com o uso da rifampicina, estudos de reprodução animal demonstraram eventos adversos no feto. Assim, orienta-se o uso da ceftriaxona como medicamento de primeira escolha para quimioprofilaxia em gestantes, podendo ser utilizado alternativamente o ciprofloxacino ou a azitromicina. A relação risco-benefício do uso de antibióticos pela gestante deverá ser avaliada pelo médico assistente.

Para lactantes, a OMS e a Academia Americana de Pediatria classificam a rifampicina como medicamento compatível com a amamentação, de maneira que não há contraindicação do uso por lactantes, bem como a amamentação não deve ser descontinuada durante o uso.

A vacina antimeningocócica, como qualquer outra vacina, pode exacerbar a ativação do complemento. Pacientes com HPN que recebem a vacina podem apresentar sinais e sintomas de hemólise. Desta forma, eles devem ser informados e, cuidadosamente, monitorados quanto à exacerbação de sinais e sintomas de HPN após a vacinação.

Via de regra, o uso de anti-C5 não é contraindicado em pacientes com infecções para as quais tenham sido previamente vacinados. A infecção é um dos gatilhos de hiperativação descontrolada do sistema complemento na HPN e o uso de anti-C5 previne os impactos pró-inflamatórios de C5a e de lise celular pela formação do MAC, podendo resultar em benefício clínico com o alívio de sintomas em relação à infecção e redução da hemólise de escape intravascular e de suas consequências. (7, 8, 20, 29, 30)

Durante a pandemia de Covid-19, vários relatos de casos de pacientes com HPN e infecção pelo SARS-Cov-2 publicados, mostraram que a administração do eculizumabe levou a um declínio rápido e acentuado dos biomarcadores de coagulação e da inflamação sistêmica em pacientes críticos com a infecção, geralmente após falha de resposta a múltiplas intervenções, incluindo esteroides, remdesivir e tocilizumabe, acompanhado pela resolução de erupções

cutâneas indicativas de vasculopatia trombótica sistêmica, melhora das funções pulmonar, cardíaca e renal. (7, 8, 16, 20, 29-32)

A terapia com eculizumabe ou ravulizumabe deve ser administrada com cautela em pacientes com infecções sistêmicas ativas. (29, 30)

Recomenda-se que a vacinação (ex. contra o Covid-19) seja feita cerca de 2 a 3 dias após a infusão de eculizumabe ou 10 a 12 dias após a infusão do ravulizumabe.

Segundo o Programa Nacional de Imunizações (PNI), para pessoas com deficiências do complemento estão recomendadas as vacinas do Quadro 4. Além dessas vacinas direcionadas, também é indicada a aplicação das vacinas de rotina oferecidas pelo PNI para toda a população.

Quadro 4 - Vacinas indicadas nos Crie para pessoas com deficiências do complemento.

Hib	Vacina <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
VZ	Vacina varicela
VPC13	Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)
VPP23	Vacina pneumocócica 23-valente (de polissacarídeos)
MenACWY	Vacina meningocócica ACWY (conjugada)
INF3	Vacina influenza trivalente (inativada)
HA	Vacina hepatite A
HPV4	Vacina HPV 6,11,16,18

Fonte: Manual do Crie, 2023.

A vacina meningocócica do tipo B para pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) que utilizem eculizumabe foi avaliada em 2019 pela Conitec e não incorporada.⁽³³⁾

7.5. Benefícios esperados

Os benefícios esperados com o tratamento medicamentoso específico incluem a redução da hemólise com normalização do DHL, redução do requerimento transfusional e melhora da qualidade de vida.

7.6. Critérios de interrupção do tratamento

O tempo de tratamento não pode ser pré-determinado, devendo ser mantido enquanto o paciente se beneficiar. (29, 30)

Deve-se considerar sua interrupção na ausência de benefício clínico associado ao tratamento, evidenciado por pelo menos **um dos** seguintes critérios:

- Continuidade de hemólise intensa e sustentada, com dosagem de DHL maior que 1,5 vezes o limite superior de referência, e sinais e sintomas associados à

HPN, mesmo após pelo menos 3 meses de tratamento com eculizumabe ou 6 meses de tratamento com ravulizumabe;

- Redução de menos de 30% na necessidade de transfusões no primeiro ano de tratamento, comparado ao período de um ano que precedeu o início do tratamento;
- Remissão espontânea da doença, sem evidência de hemólise e CF normal;
- Desenvolvimento de insuficiência da medula óssea, como pancitopenia grave, anemia aplásica grave, síndrome mielodisplásica ou evolução para leucemia aguda;
- Hipersensibilidade ou evento adverso grave aos medicamentos;
- Pacientes que optarem por não mais se submeterem ao tratamento.

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

7.7. Tratamento em populações específicas

Apesar da gravidez não ser contraindicada em pacientes com HPN, ela é considerada uma gestação de alto risco. Todas as pacientes que desejam engravidar devem ser informadas sobre os possíveis riscos de complicações, como trombose e óbito materno ou fetal, e todas as suas dúvidas devem ser esclarecidas.

A indicação do tratamento de gestantes com eculizumabe é de responsabilidade do médico assistente, que deverá avaliar em quais as situações o benefício supera o risco. Como o tratamento com eculizumabe pode prevenir complicações maternas e fetais, as pacientes grávidas em uso de eculizumabe não devem interromper o medicamento durante a gestação ou amamentação. Pode-se considerar a trombotoprofilaxia com varfarina ou enoxaparina, a critério médico e conforme critérios do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia vigente.

Durante a gravidez e puerpério, até 3 meses após o parto, devido ao alto risco materno e fetal, o aumento de dose de eculizumabe pode ser realizado, a critério médico, seguindo o esquema posológico de manutenção de 900 mg semanalmente^(31, 34) ou 1.200 mg a cada duas semanas.³⁾ A fase de indução permanece como recomendado em bula.

7.8. Procedimentos cirúrgicos eletivos

Os procedimentos cirúrgicos podem ativar a cascata do complemento e desencadear inflamação e hemólise. Portanto, em pacientes com indicação de cirurgia eletiva, o procedimento deve ser realizado no dia seguinte à última administração de eculizumabe ou entre 10 a 12 dias após a última administração de ravulizumabe. Além disso, é obrigatória a profilaxia perioperatória com heparina de baixo peso molecular.

8. MONITORAMENTO

Os pacientes em uso de anti-C5, como ravulizumabe ou eculizumabe, devem ser monitorados por meio de exames clínicos e laboratoriais, com o objetivo de avaliar a efetividade e segurança do tratamento instituído. Os principais parâmetros são:

- Hemograma, contagem de reticulócitos, dosagem de DHL e haptoglobina mensalmente nos primeiros e, posteriormente, a cada 3 meses;
- Ureia, creatinina, ferritina, ferro e capacidade total de ligação de ferro anualmente, ou em intervalos menores, conforme critério clínico;
- Imunofenotipagem por CF a cada 1 a 2 anos para pacientes estáveis ou intervalos menores, de 6 meses a 1 ano, nos casos de HPN com insuficiência da medula óssea, para reavaliação do clone HPN;
- Ecocardiografia transtorácica anual nos pacientes com hipertensão pulmonar;
- Avaliação da história clínica a cada 3 meses, com foco em sintomas como fadiga, dispneia, disfagia, dor e trombose;
- Revisão do histórico transfusional a cada 6 meses.

Em relação aos eventos adversos, os mais frequentes com o uso de eculizumabe incluem dores de cabeça, diarreia, vômitos, náusea, dor abdominal, prisão de ventre, desconforto no estômago após as refeições (dispepsia); erupção na pele e várias infecções, sendo a sepse meningocócica a mais grave reação relacionada com a infusão ⁽²⁹⁾.

Podem ocorrer variações nos níveis de hemoglobina, hemólise de escape e hemólise extravascular devido a diversos fatores, tais como: ^(7, 35, 36)

- Hemólise extravascular mediada pelo C3: pode ocorrer em 25% a 50% dos pacientes tratados com eculizumabe, devido à deposição de fragmentos de C3 na superfície das hemácias, que são fagocitadas por macrófagos no baço e no fígado. Isso pode reduzir os benefícios clínicos do medicamento e explica a presença de um teste de Coombs positivo para C3d em pacientes em uso de eculizumabe. Geralmente, esta condição não é grave e é caracterizada por anemia leve a moderada e DHL entre <1 e 1,5 vezes o limite superior de normalidade. Estima-se que 25% a 35% dos pacientes possam necessitar de transfusões de hemácias mais frequentemente, apesar do tratamento. Todavia, o controle da hemólise com normalização do DHL é fundamental e, do ponto de vista de prognóstico, mais importante do que a normalização dos níveis de hemoglobina.
- A hemólise de escape intravascular farmacocinética ocorre em 10% a 15% dos pacientes, 1 a 2 dias antes da próxima dose de eculizumabe. Já a hemólise de escape intravascular farmacodinâmica pode ser desencadeada por um quadro inflamatório ou infeccioso, bacteriano ou viral, ou por cirurgia, devido à ativação do complemento.

- Resposta eritropoética inadequada: Associada à hipoplasia da medula óssea, anemia aplástica grave, ou deficiências de ferro, vitamina B12 ou folato.
- Fatores genéticos: Polimorfismo de C5, que é muito raro e ocasiona resistência intrínseca aos inibidores de C5.

Os eventos adversos mais frequentes com o uso de **ravulizumabe** incluem: cefaleia, nasofaringite, infecção de vias aéreas superiores, diarreia, febre, náuseas, artralgia, fadiga, dorsalgia e dor abdominal. A reação adversa mais grave é a infecção meningocócica.

Infecção por tuberculose latente

Os medicamentos recomendados para o tratamento da HPN podem interferir no sistema imunológico do paciente e o predispor a um maior risco de infecções, sendo necessário o rastreamento da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) previamente ao início do tratamento.

Antes do início do uso de medicamentos biológicos (MMCD) e com objetivo de realizar o planejamento terapêutico adequado, deve-se pesquisar a ocorrência de tuberculose (TB) ativa e ILTB. Além do exame clínico para avaliação de TB ativa e ILTB, exames complementares devem ser solicitados para investigar a presença de ILTB, como radiografia simples de tórax, a prova tuberculínica (PT com o *purified protein derivative* – PPD) ou o IGRA (*Interferon-Gamma Release assays*), que podem ser solicitados para aqueles pacientes que atenderem aos critérios de indicação específicos para realização desses exames.

O tratamento da ILTB é indicado para pacientes com PT ≥ 5 mm ou IGRA reagente. Proceder também com o tratamento da ILTB, sem necessidade de realizar o IGRA ou a PT quando existirem alterações radiográficas compatíveis com TB prévia não tratada ou contato próximo com caso de TB pulmonar. Os esquemas de tratamento da TB ativa e da ILTB devem seguir o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil e demais orientações do Ministério da Saúde. Recomenda-se o início do uso de MMCD após 1 mês do início do tratamento de ILTB ou concomitantemente ao tratamento da TB ativa.

Para fins de acompanhamento, considera-se desnecessário repetir a PT ou IGRA de pacientes com PT ≥ 5 mm ou IGRA reagente, pacientes que realizaram o tratamento para ILTB (em qualquer momento da vida) e sem nova exposição (novo contato), bem como de pacientes que já se submeteram ao tratamento completo da TB.

Não há necessidade de repetir o tratamento da ILTB em pacientes que já realizaram o tratamento para ILTB em qualquer momento da vida, bem como pacientes que já se submeteram ao tratamento completo da TB, exceto quando em caso de nova exposição (novo contato).

Enquanto estiverem em uso de medicamentos com risco de reativação da ILTB recomenda-se o acompanhamento periódico para identificação de sinais e sintomas de TB e rastreio anual da ILTB. No caso de pessoas com PT < 5 mm ou IGRA não reagente recomenda-se repetir a PT ou IGRA anualmente, especialmente locais com alta carga de tuberculose. Não há necessidade de repetir a radiografia simples de tórax, caso não haja suspeita clínica de TB, exceto no caso PT ≥ 5 mm ou IGRA reagente nessa avaliação anual. Nas situações em que o IGRA é indeterminado, como pode se tratar de problemas na coleta e transporte do exame,

considerar repetir em uma nova amostra. Cabe destacar que essa avaliação deva ser a rotina no seguimento da doença de base. A dispensação dos medicamentos para a doença de base não deve ser condicionada à realização dos exames para acompanhamento.

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamentos prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento.

Os pacientes com HPN devem ser, preferencialmente, atendidos em estabelecimentos de saúde localmente designados como centro de referência para investigação diagnóstica das pessoas com suspeita da doença e para o acompanhamento das pessoas com a doença, incluindo seus familiares. Ainda, é extremamente desejável que tais serviços especializados sejam especializados em hemoterapia, a fim de oportunizar o acesso dos indivíduos aos melhores recursos diagnósticos, terapêuticos e de monitoramento da doença. Até porque os pacientes com HPN devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento, e ao desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica, e a existência de centro de referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste de doses, conforme necessário, e o controle de eventos adversos. Por fim, dado que o controle da doença exige experiência e familiaridade do profissional com as manifestações clínicas associadas, convém que o médico responsável tenha experiência no seu manejo. Assim, cabe destacar que, sempre que possível, o atendimento da pessoa com HPN deve ocorrer por equipe multiprofissional, possibilitando o desenvolvimento de Projeto Terapêutico Singular (PTS) e a adoção de terapias de apoio, conforme sua necessidade funcional e as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS).

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Os estados, Distrito Federal e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do(s) medicamento(s) e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

A prescrição de biológicos dependerá da disponibilidade desses medicamentos no âmbito da Assistência Farmacêutica do SUS.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02), terapêuticos clínicos (Grupo 03) e terapêuticos cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa

Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

A indicação de TCTH deve observar o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

Para a autorização do TCTH alogênico não aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, do tipo mieloablativo, todos os potenciais receptores devem estar inscritos no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea ou outros precursores hematopoiéticos – REREME/INCA/MS, e devem ser observadas as normas técnicas e operacionais do Sistema Nacional de Transplantes.

Os receptores submetidos a TCTH originários dos próprios hospitais transplantadores neles devem continuar sendo assistidos e acompanhados; e os demais receptores transplantados deverão, efetivada a alta do hospital transplantador, ser devidamente reencaminhados aos seus hospitais de origem, para a continuidade da assistência e acompanhamento. A comunicação entre os hospitais deve ser mantida de modo que o hospital solicitante conte, sempre que necessário, com a orientação do hospital transplantador e este, com as informações atualizadas sobre a evolução dos transplantados.

Os resultados de todos os casos de HPN submetidos a TCTH mieloablativo alogênico aparentado ou não aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical deverão ter sua evolução registrada no REREME a cada três meses até completar pelo menos 1 (um) ano da realização do transplante.

Em 2014, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e aprovou as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com doenças raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) por meio da Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014 (consolidada no Anexo XXXVIII da Portaria de Consolidação GM/MS nº 2/2017 e na Seção XIV do Capítulo II do Título III da Portaria de Consolidação GM/MS nº 6/2017), relativas à Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras.

A política tem abrangência transversal na Rede de Atenção à Saúde (RAS) e como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno redução de incapacidade e cuidados paliativos. A linha de cuidado da atenção aos usuários com demanda para a realização das ações na Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Primária e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde (RAS) e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS. A Atenção Primária é responsável pela coordenação do cuidado e por realizar a atenção contínua da população que está sob sua responsabilidade adstrita, além de ser a porta de entrada prioritária do usuário na RAS. Já a Atenção Especializada é responsável pelo conjunto de pontos de atenção com diferentes densidades tecnológicas para a realização de ações e serviços de urgência, ambulatorial especializado e hospitalar, apoiando e complementando os serviços da atenção básica.

Os hospitais universitários, federais e estaduais, em torno de 50 em todo o Brasil, e as associações beneficentes e voluntárias são o locus da atenção à saúde dos pacientes com doenças raras. Porém, para reforçar o atendimento clínico e laboratorial, o Ministério da Saúde

incentiva a criação de serviços da Atenção Especializada, assim classificados conforme Política Nacional:

- Serviço de atenção especializada em doenças raras: presta serviço de saúde para uma ou mais doenças raras; e
- Serviço de referência em doenças raras: presta serviço de saúde para pacientes com doenças raras pertencentes a, no mínimo, dois eixos assistenciais (doenças raras de origem genética e de origem não genética).

No que diz respeito ao financiamento desses serviços, para além do ressarcimento pelos diversos atendimentos diagnósticos e terapêuticos clínicos e cirúrgicos e a assistência farmacêutica, o Ministério da Saúde instituiu incentivo financeiro de custeio mensal para os serviços de atenção especializada em doenças raras.

Considerando que cerca de 80% das doenças raras são de origem genética, o aconselhamento genético (AG) é fundamental na atenção às famílias e pacientes com essas doenças. O aconselhamento genético é um processo de comunicação que lida com os problemas humanos associados à ocorrência ou ao risco de ocorrência de uma doença genética em uma família. Este processo envolve a participação de pessoas adequadamente capacitadas, com o objetivo de ajudar o indivíduo e a família a compreender os aspectos envolvidos, incluindo o diagnóstico, o curso provável da doença e os cuidados disponíveis.

Pacientes com suspeita de hemoglobinúria paroxística noturna devem ser encaminhados, preferencialmente, a um serviço especializado ou de referência em doenças raras para seu adequado diagnóstico.

Cabe destacar que, sempre que possível, o atendimento da pessoa com hemoglobinúria paroxística noturna deve ocorrer por equipe multiprofissional, possibilitando o desenvolvimento de Projeto Terapêutico Singular (PTS) e a adoção de terapias de apoio conforme sua necessidade funcional e as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS).

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

Recomenda-se informar ao paciente ou ao seu responsável legal, os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao tratamento da HPN, observando-se os critérios para interrupção do tratamento e levando-se em consideração as informações contidas no TER.

11. REFERÊNCIAS

1. Bravo-Perez C, Guarnera L, Williams ND, Visconte V. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Biology and Treatment. Medicina (Kaunas). 2023;59(9).
2. Merrill SA, Brodsky RA. Complement-driven anemia: more than just paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018;2018(1):371-6.

3. Varela JC, Tomlinson S. Complement: an overview for the clinician. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015;29(3):409-27.
4. Kinoshita T, Fujita M. Biosynthesis of GPI-anchored proteins: special emphasis on GPI lipid remodeling. *J Lipid Res.* 2016;57(1):6-24.
5. BRASIL. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.; 2016.
6. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2021;137(10):1304-9.
7. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2009;113(26):6522-7.
8. Fattizzo B, Serpenti F, Giannotta JA, Barcellini W. Difficult Cases of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Diagnosis and Therapeutic Novelties. *J Clin Med.* 2021;10(5).
9. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2013;121(25):4985-96; quiz 5105.
10. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Dis Markers.* 2015;2015:635670.
11. Costa F, Fertrin K, Conran N. Síndrome Hemolítica. *Fisiopatologia e Clínica. Classificação. Síndrome Hemolítica Fisiopatologia e Clínica.* 1. São Paulo: Atheneu; 2013. p. 161-7.
12. Risitano AM. Therapeutic complement modulation for hematological diseases: Where we stand and where we are going. *Semin Hematol.* 2018;55(3):113-7.
13. Dezern AE, Borowitz MJ. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 1 - clinical utility. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018;94(1):16-22.
14. Oldaker T, Whitby L, Saber M, Holden J, Wallace PK, Litwin V. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 4 - assay validation and quality assurance. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018;94(1):67-81.
15. de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood.* 2008;112(8):3099-106.
16. Cançado RD, Araújo ADS, Sandes AF, Arrais C, Lobo CLC, Figueiredo MS, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021;43(3):341-8.
17. Brodsky RA. Stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 95. Italy2010. p. 855-6.
18. Du Y, Han B. Advances in Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(4):301-7.
19. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):208-16.
20. Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, Chin-Yee I, Grewal K, Grossman J, et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol.* 2019;102(1):36-52.
21. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood.* 2003;102(10):3587-91.
22. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2007;110(12):4123-8.

23. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1233-43.
24. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008;111(4):1840-7.
25. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol*. 2019;10:1157.
26. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133(6):530-9.
27. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019;133(6):540-9.
28. Versino F, Fattizzo B. Complement inhibition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: From biology to therapy. *Int J Lab Hematol*. 2024;46 Suppl 1:43-54.
29. Soliris®. [Bula do Profissional da saúde (Brasil):]. Alexion Servicos e Farmacêutica do Brasil Ltda. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=SOLIRIS>. Acesso em: 05/09/2024.
30. Ultomiris®. [Bula do Profissional da saúde (Brasil):]. Alexion Serviços e Farmacêutica do Brasil Ltda. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=ULTOMIRIS>. Acesso em: 05/09/2024.
31. Harris CL. Expanding horizons in complement drug discovery: challenges and emerging strategies. *Semin Immunopathol*. 2018;40(1):125-40.
32. Pouw RB, Ricklin D. Tipping the balance: intricate roles of the complement system in disease and therapy. *Semin Immunopathol*. 2021;43(6):757-71.
33. BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 490. Vacina meningocócica ACWY (conjugada) e vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) para pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) que utilizem eculizumabe [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2019/relatorio_vacinasmeningococicas_hpn.pdf.
34. Lauritsch-Hernandez LS, Kraehenmann F, Balabanov S, Kimmich N. Eculizumab application during pregnancy in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A case report with review of the literature. *Clin Case Rep*. 2018;6(8):1582-7.
35. Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, Röth A, Risitano AM, Weitz IC, et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2021;106(1):230-7.
36. Fattizzo B, Kulasekararaj AG. Second-Generation C5 Inhibitors for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *BioDrugs*. 2020;34(2):149-58.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

ECULIZUMABE E RAVULIZUMABE

Eu, _____
(nome do (a) paciente), declaro ter sido informado (a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais eventos adversos relacionados ao uso do eculizumabe e ravulizumabe, indicado para o tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna (HPN).

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- diminuição da destruição dos glóbulos vermelhos no sangue;
- melhora dos sintomas e da qualidade de vida;
- prevenção e tratamento dos episódios de trombozes e outras complicações.

Fui também claramente informado (a) a respeito das contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do medicamento, informações estas descritas na bula do medicamento.

Os efeitos adversos mais comuns para os medicamentos incluem dores de cabeça, tonturas, diarreia, infecção do trato respiratório superior, resfriado comum, dores nas costas, nas articulações, no abdômen, náuseas, febre e fadiga. Também podem ocorrer vômitos, irritação na pele, reações relacionadas à infusão e infecções, sendo a mais grave a meningocócica.

A gestação, se ocorrer, é de alto risco e as pacientes devem ser informadas sobre os possíveis riscos de complicações (trombose e óbito materno ou fetal). Todas as suas dúvidas devem ser esclarecidas e riscos e benefícios avaliados.

Todos esses medicamentos são contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido.

Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

() Eculizumabe

() Ravulizumabe

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

NOTA 1: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica no SUS se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

Nota 2: A prescrição de biológicos dependerá da disponibilidade desses medicamentos no âmbito da Assistência Farmacêutica do SUS.

APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O objetivo desta atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Hemoglobinúria Paroxística Noturna foi incluir o medicamento ravulizumabe, incorporado ao SUS conforme Portaria SECTICS/MS nº 10/2024 e o Relatório de Recomendação nº 875, de março de 2024.

Considerando a versão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Hemoglobinúria Paroxística Noturna publicada por meio da Portaria Conjunta SAES/SECTICS/MS nº 18, de 20 de novembro de 2019, esta atualização rápida focou na inclusão de ravulizumabe no âmbito do SUS.

O processo de atualização rápida do Protocolo se iniciou com uma reunião de alinhamento em 23 de abril 2024, na qual discutiu-se as atualizações a serem realizadas no documento.

Todos os participantes preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao MS para análise prévia à reunião.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Esta informação será apresentada no Relatório Final após Consulta Pública e Deliberação Final da Conitec.

3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT foi apresentada na 188ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 17 de setembro de 2024. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec e a proposta foi apresentada aos membros do Comitê de PCDT da Conitec em sua 134ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

4. Buscas da evidência e recomendações

Considerando a versão do PCDT de Hemoglobinúria Paroxística Noturna, aprovada por meio do Relatório de Recomendação nº 482, de setembro de 2019, esta atualização rápida focou na inclusão do ravulizumabe para o tratamento da HPN.

As evidências e pergunta de pesquisa avaliadas no momento de incorporação do ravulizumabe, incluído nesta atualização, encontram-se no Relatório de Recomendação nº 875/024, disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20240307_Relatorio_875_ravulizumabe_HP.N.pdf.

Também foram feitas revisões pontuais no texto e incluídas referências publicadas após a última atualização do PCDT.

Relatório preliminar

APÊNDICE 2 - HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
	Incorporação de tecnologia	Incorporação do ravulizumabe para o tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna [Portaria SECTICS/MS nº 10, de 5 de março de 2024].	
Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 18, de 20 de novembro de 2019	Primeira versão do PCDT da Hemoglobinúria Paroxística Noturna.	<p>Incorporação do eculizumabe para tratamento de pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna [Portaria SCTIE/MS nº 77, de 14 de dezembro de 2018].</p> <p>Ampliação de uso da citometria de fluxo para diagnóstico de hemoglobinúria paroxística noturna [Portaria SCTIE/MS nº 61, de 21 de novembro de 2019].</p> <p>Incorporação da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para os pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna que fazem uso do eculizumabe [Portaria SCTIE/MS nº 60, de 18 de novembro de 2019].</p> <p>Ampliação de uso do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas para o tratamento de hemoglobinúria paroxística noturna [Portaria SCTIE/MS nº 58, de 18 de novembro de 2019].</p>	Não incorporação da vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) para os pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna que fazem uso do eculizumabe [Portaria SCTIE/MS nº 60, de 18 de novembro de 2019].



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136

