



PROTOCOLO CLÍNICO E
DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
DA HEMOGLOBINÚRIA
PAROXÍSTICA NOTURNA

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

PROTOCOLO CLÍNICO E
DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
DA HEMOGLOBINÚRIA
PAROXÍSTICA NOTURNA

BRASÍLIA – DF
2020





Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: www.saude.gov.br/bvs.

Tiragem: 1ª edição – 2020 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração:

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Comitê gestor:

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT

Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – SAES

Grupo elaborador:

Augusto Afonso Guerra Júnior – CCATES/UFMG

Cinara Stein – HMV

Cristiane Seganfredo Weber – HCPA

Daniel Zanetti Scherrer – CPCDT/DGITIS

Dalila Fernandes Gomes – CPCDT/DGITIS

Francisco de Assis Acurcio – CCATES/UFMG

Isabella de Figueiredo Zuppo – CCATES/UFMG

Juliana Alvares Teodoro – CCATES/UFMG

Kennedy Crepalde Ribeiro – CCATES/UFMG

Maicon Falavigna – HMV

Natália Dias Brandão – CCATES/UFMG

Nélio Gomes Ribeiro Junior – CCATES/UFMG

Ricardo Mesquita Camelo – CCATES/UFMG

Sarah Nascimento Silva – CPCDT/DGITIS

Silvana Maria Eloi Santos – UFMG e Unifenas

Colaboradores Externos:

Ana Maria Martins – Casa Hunter

Joana Corrêa de Araújo Koury – Fundação Hemope

Paula de Melo Campos – Associação Brasileira de Hematologia,

Hemoterapia e Terapia Celular – ABHH

Regina Célia Fanti Garcia Próspero – Instituto Vidas Raras

Sandra Sibebe Leite Vieira de Figueiredo – Hemocentro da Paraíba

Revisão:

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes

Terapêuticas – CPCDT

Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes

Terapêuticas

Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Sarah Nascimento Silva – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Projeto gráfico:

Gustavo Veiga e Lins

Projeto de diagramação:

Fiocruz Brasília – Projeto ‘Apoio ao aprimoramento da gestão de tecnologias no SUS por meio da plataforma de tradução, intercâmbio e apropriação social do conhecimento’, financiado pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), através do Termo de Execução Descentralizada nº 43/2016.

Coordenação-geral do projeto de diagramação:

Jorge Otávio Maia Barreto

Coordenação dos subprojetos de diagramação:

Evertton Nunes da Silva

Maria Sharmila Alina de Sousa

Viviane Cássia Pereira

Supervisão:

Clementina Corah Lucas Prado – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Maria Inez Pordeus Gadelha – SAES/MS

Vania Cristina Canuto Santos – DGITIS/SCTIE

Normalização:

Isabella Maria Silva Barbosa – Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da hemoglobinúria Paroxística Noturna [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2020.

42 p.

Este Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas compreende o conteúdo da Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 18, de 20 de novembro de 2019. Modo de acesso: World Wide Web: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_terapeuticas_hemoglobinuria_peroxistica.pdf

ISBN 978-85-334-2811-9

1. Protocolos clínicos. 2. Diretrizes terapêuticas. 3. Hemoglobinúria Paroxística. I. Título.

CDU 616,155.194

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2020/0179

Título para indexação:

Clinical Practice Guidelines Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	4
2	CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)	5
3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	6
3.1	Critérios de inclusão para tratamento com eculizumabe	6
3.2	Critérios de inclusão para o transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas	7
4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	7
4.1	Critérios de exclusão para o transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas	7
4.2	Critérios de Exclusão para o transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas	8
5	DIAGNÓSTICO DA HPN	8
5.1	Suspeita e condutas diagnósticas iniciais	8
5.2	Citometria de fluxo	10
6	CLASSIFICAÇÃO DA HPN	10
7	TRATAMENTO	11
7.1	Tratamento não medicamentoso	13
7.2	Tratamento medicamentoso	13
8	ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO DO ECULIZUMABE	14
8.1	Fármaco	14
8.2	Posologia e esquema de administração	14
8.3	Profilaxia	15
8.4	Eventos adversos do uso de eculizumabe	15
8.5	Critérios de interrupção eculizumabe	16
8.6	Casos especiais	17
9	MONITORIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DOS BENEFÍCIOS DO ECULIZUMABE	17
9.1	Benefício primário em termos de efetividade clínica a ser medido	18
9.2	Evento primário e segurança clínica a ser medido	18
10	REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR	19
11	TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)	20
	REFERÊNCIAS	21
	APÊNDICE	24
	APÊNDICE 1 – QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DA HISTÓRIA CLÍNICA	25
	APÊNDICE 2 – QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA	26
	APÊNDICE 3 – METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DE LITERATURA	27
	ANEXO – TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE	39

1 INTRODUÇÃO

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 esta doença, não apenas por sua raridade, mas também pela dificuldade de seu diagnóstico. A HPN 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 (1-5).

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 das células-tronco hematopoéticas (6,7). Essas mutações são responsáveis pelo bloqueio precoce da síntese do fosfolípido glicosilfosfatidilinositol (*glycosylphosphatidylinositol* – GPI), responsável pela ancoragem de proteínas à membrana plasmática (8). 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 determina a fisiopatologia e as manifestações clínicas da HPN (7).

O SC está constituído por um conjunto de proteínas séricas que interagem umas com as outras e é ativado por três vias principais: a clássica, a alternativa e a 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 complexo de ataque à membrana (CAM). A proteína CD55 inibe a formação e a estabilidade da convertase de C3, tanto na via clássica e na via da lecti-

na - 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, seja 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 (9). A ausência de CD59 torna os eritrócitos susceptíveis à lise intermediada 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 (10,11,7).

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 mem-

brana citoplasmática também estão envolvidos no aumento do risco de trombose devido ao estímulo ao processo trombótico e redução da fibrinólise (11,10).

O óxido nítrico (NO) é um relevante 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 (12,10,11).

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da hemoglobinúria paroxística noturna, e sua elaboração seguiu as recomendações do Ministério da Saúde contidas em suas Diretrizes Metodológicas Elaboração de Diretrizes Clínicas (13). Adotando a metodologia preconizada pelo manual de revisões sistemáticas do Ministério da Saúde (14), 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 (15). 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) (16). Foram desenvolvidas tabelas com a sumarização das evidências na plataforma GRADEpro (17). A partir disso, foram elaboradas as recomendações, a favor ou contra, para cada intervenção. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 3**.

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

D59.5 Hemoglobinúria Paroxística Noturna (Marchiafava-Micheli)

3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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.

3.1 Critérios de inclusão para o tratamento com eculizumabe

O paciente elegível ao tratamento com eculizumabe deverá ter HPN na sua apresentação hemolítica e comprovação de alta atividade da doença – definida como lactato desidrogenase (LDH) $\geq 1,5$ vez 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 neoplasia;

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;

Hipertensão arterial pulmonar, evidenciada por ecocardiograma com PSAP > 35 , em que outras causas além da HPN foram excluídas;

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; ou

Gestação, evidenciada por beta-HCG > 6 mUI/mL, com história prévia de intercorrência gestacional.

3.2 Critérios de Inclusão para o transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (18-25):

Serão elegíveis para o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico (TCTH-AL) aparentado (TCTH-AL-AP) ou não aparentado (TCTH-AL-NAP):

Os pacientes com diagnóstico de HPN e com fatores de risco para pior evolução da doença e morte, como nos casos de insuficiência da medula óssea com citopenias graves, evolução para mielodisplasia ou leucemia aguda, necessidade de tratamento(s) adicional(ais) ao eculizumabe, marcada necessidade de hemotransfusões ou desenvolvimento de anemia aplástica grave;

com doador de células-tronco hematopoéticas (CTH) identificado;

em condições clínicas para o transplante; e

em idade compatível com o TCTH-AL, conforme 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.

O tipo (aparentado ou não aparentado) e subtipo (mieloablativo ou não mieloablativo) do TCTH dependerão da idade e das condições clínicas do paciente, cabendo à equipe transplantadora defini-los.

4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

4.1 Critérios de exclusão para o tratamento com eculizumabe

Pacientes com diagnóstico de HPN subclínica; ou

Pacientes com diagnóstico de HPN concomitante a síndrome de falência medular grave ativa (anemia aplástica 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 $25 \times 10^9/L$).

4.2 Critérios de exclusão para o transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (18-25)

Pacientes com diagnóstico de HPN sem condições clínicas para o TCTH-AL;

Pacientes em idade incompatível para o TCTH-AL, conforme 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; ou

Pacientes sem doador de células-tronco hematopéticas (CTH) identificado.

5 DIAGNÓSTICO DA HPN

A apresentação clínica da HPN é extremamente variável, razão pela qual é conhecida como “a maior imitadora”. Todos os doentes com anemia hemolítica crônica adquirida e teste de Coombs negativo devem ser investigados quanto ao diagnóstico de HPN.(24)

5.1 Suspeita e condutas diagnósticas iniciais

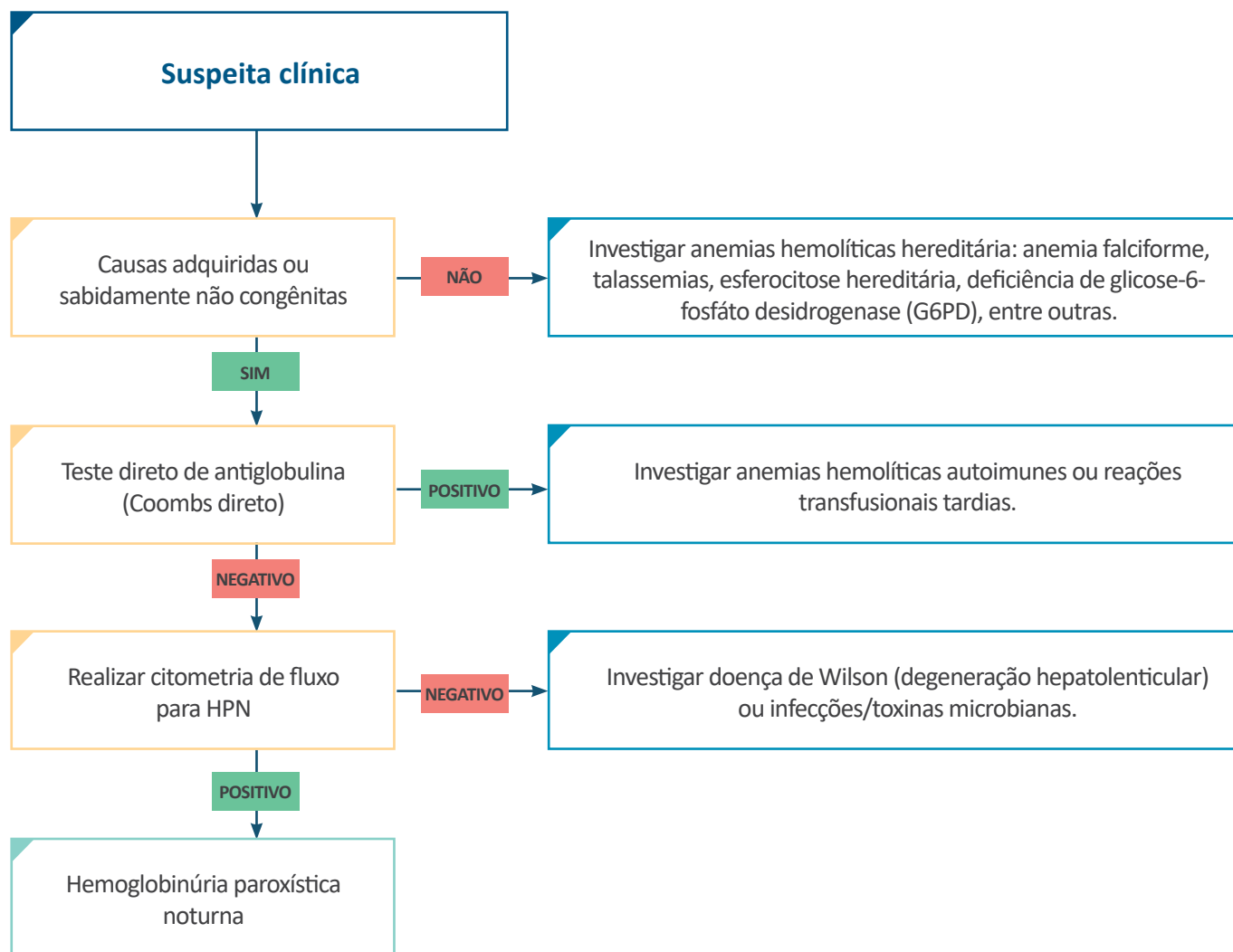
As causas mais comuns de anemias hemolíticas e tromboembolismos devem ser investigadas inicialmente, visto a baixa incidência de HPN. Na **Figura 1**, encontra-se o fluxograma de diagnóstico de HPN a partir da suspeita clínica inicial.

Existem grupos com sintomas e sinais clínicos específicos que possuem maior probabilidade de ter HPN, sendo eles (26,27,28):

1. Pacientes 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 aplástica ou síndrome mielodisplásica hipoplásica com evidência de hemólise.
3. Pacientes com trombose em locais incomuns (como, por exemplo: cérebro, portal-hepático e veias dérmicas), em que outras causas mais comuns de tromboembolismos (hereditárias ou adquiridas) foram excluídas, especialmente quando há evidência simultânea de hemólise; ou quando os pacientes apresentam manifestações clínicas da HPN (dor abdominal, dor torácica, dispneia, disfagia, fadiga grave).
4. Pacientes com trombose que apresentam 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 tromboembolismo foram excluídas.
5. Pacientes menores de 55 anos com trombose, nos quais outras causas mais comuns de tromboembolismos foram excluídas.
6. Pacientes em algum estágio 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 a sua importância no diagnóstico de HPN.

Figura 1 – Fluxograma de diagnóstico da Hemoglobinúria Paroxística Noturna



5.2 Citometria de fluxo

A citometria de fluxo (CF) é o método utilizado para avaliar a redução de GPI na superfície das células (26,27). A CF de amostra 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 (31).

A CF deve ser realizada em pelo menos duas variedades de células sanguíneas, principalmente neutrófilos e monócitos. O exame pode ser feito em células da linhagem vermelha (hemácias ou eritrócitos) nos casos em que não foi possível determinar a presença dos marcadores utilizando a linhagem branca. O tamanho do clone de HPN nas células eritrocitárias é tipicamente menor em pacientes que não trataram a hemólise ou não foram transfundidos (26,27,32).

6 CLASSIFICAÇÃO DA HPN

A HPN pode ser classificada em três subtipos (28) (**Quadro 1**). Apesar de essa classificação contribuir para a conduta terapêutica dos pacientes, todos os três grupos apresentam

algum grau de falência medular, e a classificação de um paciente pode mudar com o tempo e, por isso, os parâmetros devem ser acompanhados continuamente.

Quadro 1 – Classificação segundo a manifestação clínica da hemoglobinúria paroxística

HPN Clássica	HPN associada a outros distúrbios primários da medula óssea	HPN subclínica
Evidência de clones HPN na ausência de outro distúrbio de falha da medula óssea. Comumente apresenta-se grande número de clones de leucócitos no momento do diagnóstico. Geralmente manifesta hemólise intensa, evidenciada por alta LDH e presença de reticulócitos no plasma. Tende a ter uma contagem de plaquetas e neutrófilos próximos dos níveis fisiológicos e níveis normais de células na medula óssea.	Comumente associada à anemia aplástica e mielodisplasia. Pessoas com anemia aplástica 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 aplástica e HPN são citopênicos, tendem a ter medula óssea hipocelular, contagem de reticulócitos relativamente baixa e menor número de granulócitos HPN.	Pacientes com poucos clones de HPN e sem evidência clínica ou laboratorial de hemólise ou de trombose.

Fonte: DEZERN; BOROWITZ, 2018; HILL *et al.*, 2017. (28,31)

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 as do tipo II têm níveis reduzidos; no tipo III há ausência completa da proteína (11). Os eri-

trócitos do tipo II apresentam uma sensibilidade modesta (3 a 5 vezes o valor normal) à lise pelo complemento, enquanto que os do tipo III são pronunciadamente mais sensíveis à lise mediada pelo complemento (15 a 25 vezes a normal) (28). Em geral, o grau de hemólise na HPN se relaciona com a proporção de clones HPN e com o tipo de célula HPN (10).

7 TRATAMENTO

O único tratamento curativo da HPN ainda é o TCTH-AL.

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

O tratamento é instituído de acordo com as manifestações clínicas da doença, e há várias alternativas terapêuticas da HPN, que não curativas, mas que podem reduzir as suas complicações: corticoides, androgênios, trans-

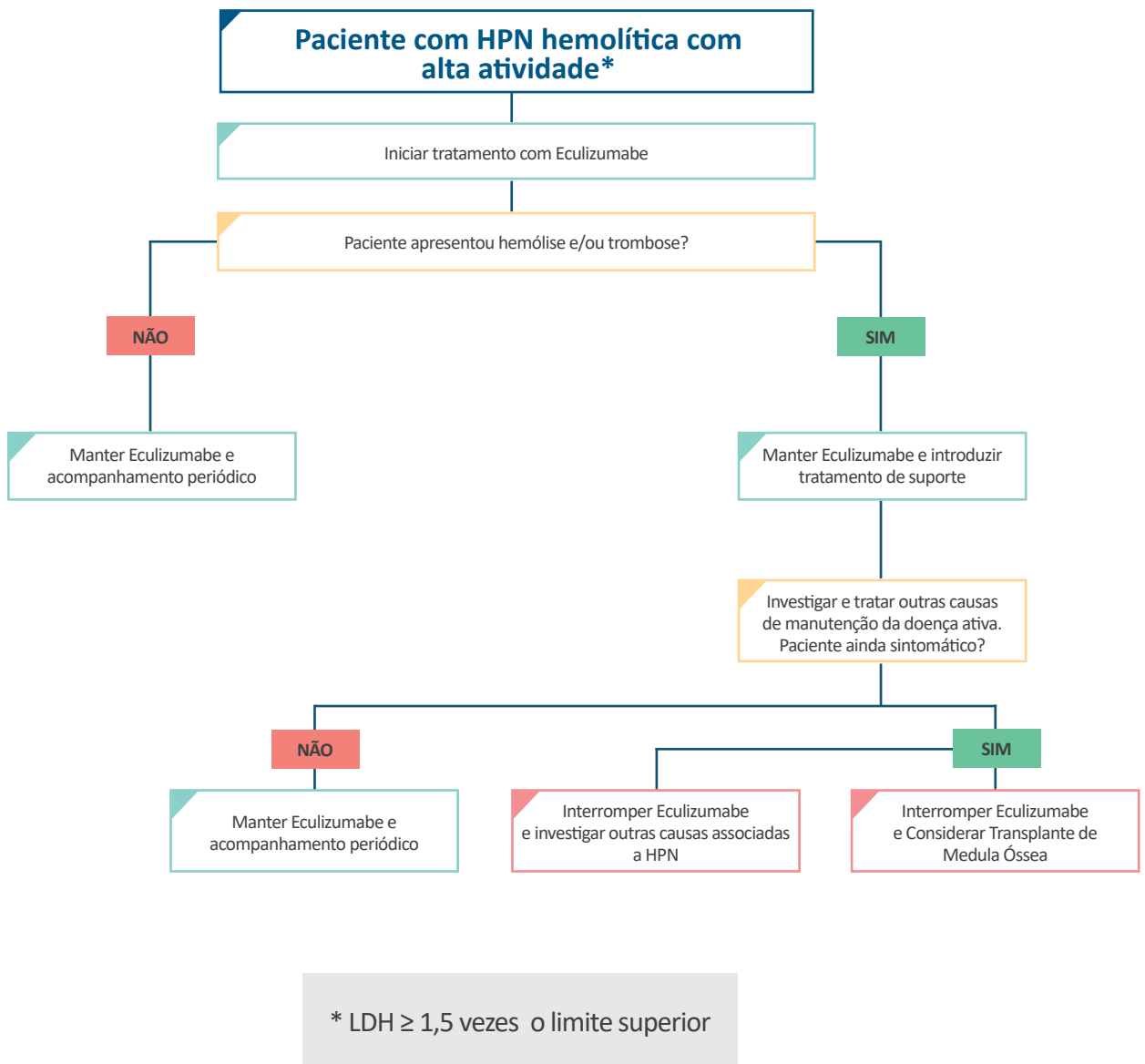
fusão sanguínea, imunossuppressores (globulina antilinfocitária e ciclosporina), anticoagulantes e eculizumabe (18, 22, 24).

Transfusão de hemocomponentes e reposição de ácido fólico e ferro são frequentemente necessárias, embora a reposição aguda de ferro possa resultar em aumento da hemólise devido à formação e liberação de uma novo clone de eritrócitos sensíveis (18,24).

O uso de anticoncepcional oral deve ser evitado devido ao aumento do risco de trombose (18).

O tratamento da HPN encontra-se resumido na **Figura 2**.

Figura 2 – Fluxograma de tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna



7.1 Tratamento não medicamentoso

Transfusão Sanguínea

O tratamento não medicamentoso mais usado 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. As transfusões de hemocomponentes nunca foram tão seguras como na atualidade. Embora o ideal seja restringir as transfusões ao mínimo possível (2), cerca de 50% doentes de HPN sob o uso de eculizumabe ainda necessitam de hemotransfusões (25).

Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (2,9,10,18-25,33,34)

O transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-AL) ainda é o único tratamento curativo da HPN, embora esteja associado à alta morbimortalidade. Atualmente, ele é indicado nos casos com fatores de risco para pior evolução da doença e morte, especialmente falência da medula óssea com citopenias graves, evolução para mielodisplasia ou leucemia aguda, necessidade de tratamento adicional ao eculizumabe, marcada necessidade de hemotransfusões ou desenvolvimento de anemia aplástica grave. Dado o curso imprevisível da HPN, incluindo a possibilidade de sua remissão espontânea, a indicação de TCTH-AL deve ser muito bem avaliada. Entretanto, alguns autores consideram o TCTH-AL o primeiro tratamento de crianças e adolescentes com HPN e anemia aplástica, considerando-se que pacientes mais jovens apresentam melhor resposta a este tratamento.

Os pacientes candidatos ao TCTH-AL poderão ser submetidos a transplante com uso de condicionamentos mieloablativos ou não mieloablativos, conforme a avaliação da equipe transplantadora. Caso não haja um doador aparentado, mesmo que haploidêmico, procura-se por um não aparentado compatível.

7.2 Tratamento medicamentoso

O objetivo do uso dos medicamentos é a melhora clínica, a atenuação da anemia, a prevenção dos episódios tromboembólicos, o aumento da qualidade de vida e a 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 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. 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. Em casos dessa doença, a administração crônica de eculizumabe resultou em redução rápida e sustentada da atividade hemolítica mediada pelo complemento (35).

O eculizumabe é eficaz no tratamento paliativo 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, repercutindo na sobrevida do paciente, na sua qualidade de vida, no risco de trombose e

nas complicações relacionadas à doença, tais como hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca e insuficiência 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 derivadas da 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 vigilância. A suplementação de folato também deve ser considerada, uma vez que a hemólise aumenta a eritropoese e, conseqüentemente, o consumo da vitamina B9 (ácido fólico). (2,24,36,37).

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 trombotoprofilaxia a critério do médico assistente, desde que não haja outras contraindicações (24,38-40). O papel dos inibidores plaquetários na profilaxia ainda não foi definido, bem como dos novos inibidores da trombina orais (9).

Ao se indicar a 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 proceder a 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 (2,24,41,42).

8 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO DO ECULIZUMABE

8.1 Fármaco

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

8.2 Posologia e esquema de administração

O eculizumabe deve ser administrado em centros de referência, por profissionais da saúde qualificados e sob supervisão de um médico com experiência no tratamento de pacientes com doenças de origem hematopoética ou doenças 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 esquema posológico consiste numa fase inicial com duração de quatro semanas, seguida por uma fase de manutenção:

- Fase inicial: 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 durante de 25 a 45 minutos na quinta semana e a cada duas semanas.

8.3 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. A vacinação meningocócica conjugada tetravalente (sorotipos ACWY) deve ser procedida no mínimo duas semanas antes de iniciar o tratamento com eculizumabe. A cada 5 anos deve ser realizado o reforço de dose desta vacina.

Caso o uso do eculizumabe ocorra antes da vacinação, profilaxia antibiótica deverá ser iniciada, até pelo menos 2 semanas após vacinação. Durante o tratamento também deve-se proceder à profilaxia com antibiótico. A manutenção da antibioticoprofilaxia deve ser avaliada pelo médico assistente a fim de garantir o uso racional dos medicamentos, assim como promover a prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos.

8.4 Eventos adversos do uso de eculizumabe

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas): dores de cabeça.

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. trombocitopenia, (leucopenia, hemólise, hipotensão arterial);
- c. reação alérgica grave (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, náusea, 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.

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, abscesso bacteriano, celulite (infecção), gripe, infecção das gengivas, sinusite, infecção nos dentes, impetigo;
- c. tumor de pele (melanoma), alterações da medula óssea;
- d. distúrbio da coagulação, aglutinação de células, fator de coagulação anormal, anemia (pele pálida, fraqueza e falta de ar), linfopenia e palpitações;
- e. hipersensibilidade;

- f. hipertiroidismo (Doença de Basedow-Graves);
 - g. anorexia (apetite reduzido);
 - h. depressão, ansiedade, insônia, 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. hipertensão arterial, desenvolvimento súbito e rápido de pressão arterial extremamente elevada, equimose (manchas escuras na pele), fogacho (calores), alterações nas veias;
 - m. hemorragia nasal;
 - n. peritonite, refluxo dos alimentos do estômago, dor nas gengivas, distensão abdominal;
 - o. icterícia, pele amarelada;
 - p. urticária, inflamação da pele, vermelhidão da pele, pele seca, púrpura, alterações da cor da pele, transpiração aumentada;
 - q. espasmo do músculo da boca, inchaço das articulações;
 - r. alterações renais, hematúria, 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, hiperviscosidade sanguínea, anemia hipocrômica;
 - u. reação relacionada com a infusão.
- a. Necessidade de transfusão nos primeiros seis meses após a primeira dose do medicamento;
 - b. Necessidade de mais do que três transfusões em um ano ⁽²⁸⁾;
 - c. Hemólise, evidenciada por LDH > 1,5 vezes o limite superior de referência 3 meses a partir da primeira dose do medicamento; ou;
 - d. Ocorrência de evento tromboembólico 3 meses a partir da primeira dose do medicamento.
2. Remissão espontânea da HPN, medida por citometria de fluxo, mantendo-se o acompanhamento para avaliar o comportamento do clone com o passar do tempo. [Nota: A remissão espontânea da HPN é definida como uma população indetectável de clones HPN, em pelo menos duas linhagens celulares, associada a cessação de hemólise intravascular e outras manifestações clínicas.]
 3. Desenvolvimento de síndrome de falência medular grave. Nesses casos, e na ausência de doador para transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-AL), 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.
 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 se submeterem ao tratamento.

8.5 Critérios de interrupção do eculizumabe

O tempo de tratamento não pode ser pré-determinado, devendo ser mantido enquanto indicado e dele o doente se beneficie.

A interrupção do medicamento deve-se dar nas seguintes situações:

1. Ausência do benefício clínico associado ao tratamento, evidenciado por pelo menos um dos seguintes:

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

8.6 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. [Nota: O paciente que já faz uso do eculizumabe deverá apresentar a documentação que comprove a condição clínica anterior ao uso do medicamento, incluindo o laudo 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).]

Uma vez que a HPN aumenta o risco de complicações durante a gestação, mulheres em idade fértil devem adotar métodos contraceptivos não hormonais. A indicação do 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 (44,45) ou 1.200 mg quinzenalmente (46,47). 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 de benefícios e riscos diferentes do esquema preconizado em bula.

9 MONITORIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DOS BENEFÍCIOS DO ECULIZUMABE

O acompanhamento do uso de eculizumabe por pacientes com HPN é realizado com o objetivo de avaliar os benefícios obtidos, em vida real, para os 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 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 sócio-demográficos do paciente

e seu histórico de saúde, bem como os 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 (**Quadro 1**). Estes exames e questionários deverão ser incluídos no processo do paciente, observando a periodicidade dos mesmos, quando da renovação do Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamento(s) (LME) a cada 3 meses. A avaliação do paciente por citometria de fluxo deverá ser feita pelo menos uma vez ao ano.

Quadro 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	

Fonte: Autoria própria.

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

9.1 Benefício primário 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 (28); e
- Redução da hemólise, evidenciada por LDH < 1,5 vezes o limite superior de referência 3 meses a partir da primeira dose do medicamento.

9.2 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 (**Apêndice 1**) e o de Avaliação de Qualidade de Vida (**Apêndice 2**).

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.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes deste PCDT, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso de medicamentos.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica no SUS se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

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

Os receptores transplantados 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 encaminhados 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.

A HPN é uma doença que necessita de cuidados especializados e, por isso, o paciente 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 nº 77/SCTIE/MS, de 14 de dezembro de 2018, o uso, além da negociação com o fabricante para redução significativa de preço, está condicionado ao (15):

1. Atendimento a este Protocolo;
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; e
6. Fornecimento diretamente aos respectivos hospitais.

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 eculizumabe. A dispensação e administração intravenosa ocorrerão exclusivamente em estabelecimentos de saúde do SUS, 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.

A unidades da Atenção Primária à Saúde e a Estratégia de Saúde da Família, como pontos cruciais nas redes de atenção à saúde, e serviços de saúde do SUS mais próximos ao paciente com HPN, deverão contribuir para o acompanhamento e monitorização dos doen-

tes, “referenciando” e “contra-referenciando” 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 com o eculizumabe.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao tratamento da HPM. Especificamente quanto ao uso do eculizumabe, observando-se os critérios para interrupção do tratamento e levando-se em consideração as informações contidas no TER.

Para o esclarecimento sobre os riscos e benefícios do transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas, adotam-se as normas preconizadas no âmbito do Sistema Nacional de Transplantes.

REFERÊNCIAS

1. SOCIE, G et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term followup and prognostic factors. French Society of Haematology. **Lancet**. 1996; 348(9027):573-7.
2. PARKER, C. J. et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Blood**. 2005; 106(12):3699-709.
3. 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.
4. WARE, RE; HALL, SE; ROSSE, WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. **N Engl J Med**. 1991; 325(14):991-6.
5. BESA, EC. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, in **eMedicine**. 2007, WebMD.
6. 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
7. ARRUDA et al., 2010. Hemoglobinúria paroxística noturna: da fisiopatologia ao tratamento. **Rev Assoc Med Bras** 2010; 56(2): 214-21.
8. KINOSHITA T. Glycosylphosphatidylinositol (GPI) Anchors: Biochemistry and Cell Biology: Introduction to a Thematic Review Series. **J Lipid Res**. 2016 Jan;57(1):4-5
9. 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.
10. BRODSKY, R A. Narrative review: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the physiology of complement-related hemolytic anemia. **Annals of Internal Medicine**. 2008a; 148 (8):587–95.
11. DEZERN and BRODSKY, Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Complement-Mediated Hemolytic Anemia. **Hematol Oncol Clin North Am**. 2015 Jun;29(3):479-94.
12. 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.
13. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas** / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
14. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados**/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012. 92 p.: il. – (Série A: Normas e Manuais Técnicos).
15. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Relatório de Recomendação nº 413- Eculizumabe para o tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna**. Brasília. 2018.
16. SCHÜNEMANN et al. **GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations**. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Disponível em <https://www.guidelinedevelopment.org/handbook>
17. GRADEpro GDT: **GRADEpro Guideline Development Tool** [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponível em <https://www.gradepro.org>

18. ARAÚJO et al. «Hemoglobinúria Paroxística Noturna: relato de dois casos.» **Rev. bras. hematol.** hemoter 24.4 (2002): 286-290.
 19. OLIVEIRA MM. **Transplante de medula óssea para tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna: experiência do hospital de clínicas da universidade federal do paraná.** Dissertação [Medicina Interna do Departamento de Clínica Médica] Doutorado em Biologia Parasitária] – Universidade Federal do Paraná, 2011.
 20. DE LATOUR et al. «Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.» **Haematologica** 97.11 (2012): 1666-1673.
 21. SANTARONE et al. «Hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term results of a retrospective study on behalf of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO).» **Haematologica** 95.6 (2010): 983-988.
 22. RAIOLA et al. «Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.» **Haematologica** 85.1 (2000): 59-62.
 23. ALSENHED et al. «Paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH).
 24. MARIANA et al. «Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: from pathophysiology to treatment.» **Rev Assoc Med Bras** 56.2 (2010): 214-20.
 25. DE LATOUR et al. «Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.» **Haematologica** 97.11 (2012): 1666-1673.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. BARCELLINI, W.; FATTIZZO, B. Clinical applications of hemolytic markers in the differential diagnosis and management of hemolytic anemia. **Disease markers**, v. 2015, 2015.
 30. 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.
 31. HILL et al. **Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.** Nature Reviews | Disease Primers. Volume 3. 2017. doi:10.1038/nrdp.2017.28. Published online 18 May 2017.
 32. OLDAKER et al. 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 Part B (Clinical Cytometry)** 94B:67–81 (2018)
 33. VAN DEN HEUVEL-EIBRINK. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Children. **Pediatr Drugs** 2007; 9 (1): 11-16. doi: 1174-5878/07/0001-0011/\$44.95/0. 2005.
 34. RÖTH et al. Chronic treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with eculizumab: safety, efficacy, and unexpected laboratory phenomena. **Int J Hematol** (2011) 93:704–714. DOI 10.1007/s12185-011-0867-y.
 35. BRODSKY et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Blood**, 15 February 2008. Vvolume 111, number 4.
-

36. HARTMANN 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.
 37. ROSSE. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Blood**. 1982;60:20-23.
 38. HALL et al. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). **Blood**. 2003;102:35873591.
 39. MOYO et al. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. **Br J Haematol**. 2004;126:133-138.
 40. NISHIMURA et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. **Medicine** (Baltimore). 2004; 83(3):193207.
 41. MCMULLIN et al. Tissue plasminogen activator for hepatic vein thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. **J Intern Med**. 1994;235:85-89.
 42. SHOLAR; BELL. Thrombolytic therapy for inferior vena cava thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Ann Intern Med**. 1985;103: 539-541.
 43. RAY 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.
 44. 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.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.
-



APÊNDICES

Apêndice A – 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
AR SMD 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

Apêndice B – 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
HL 7	Sinto-me fatigado/a	0	1	2	3	4
HL 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

Apêndice C – Metodologia de busca e avaliação de literatura

1. PÚBLICO-ALVO, CENÁRIO E POPULAÇÃO-ALVO DO PROTOCOLO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Este PCDT 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 com 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 sua população-alvo. O PCDT é aplicável a pacientes ambulatoriais com HPN hemolítica, conforme os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.

Os pacientes com HPN subclínica não foram alvo deste PCDT.

2. METODOLOGIA PARA ELABORAÇÃO DESTE PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

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 ou não tratamento
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, Ensaios Clínicos Randomizados (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 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

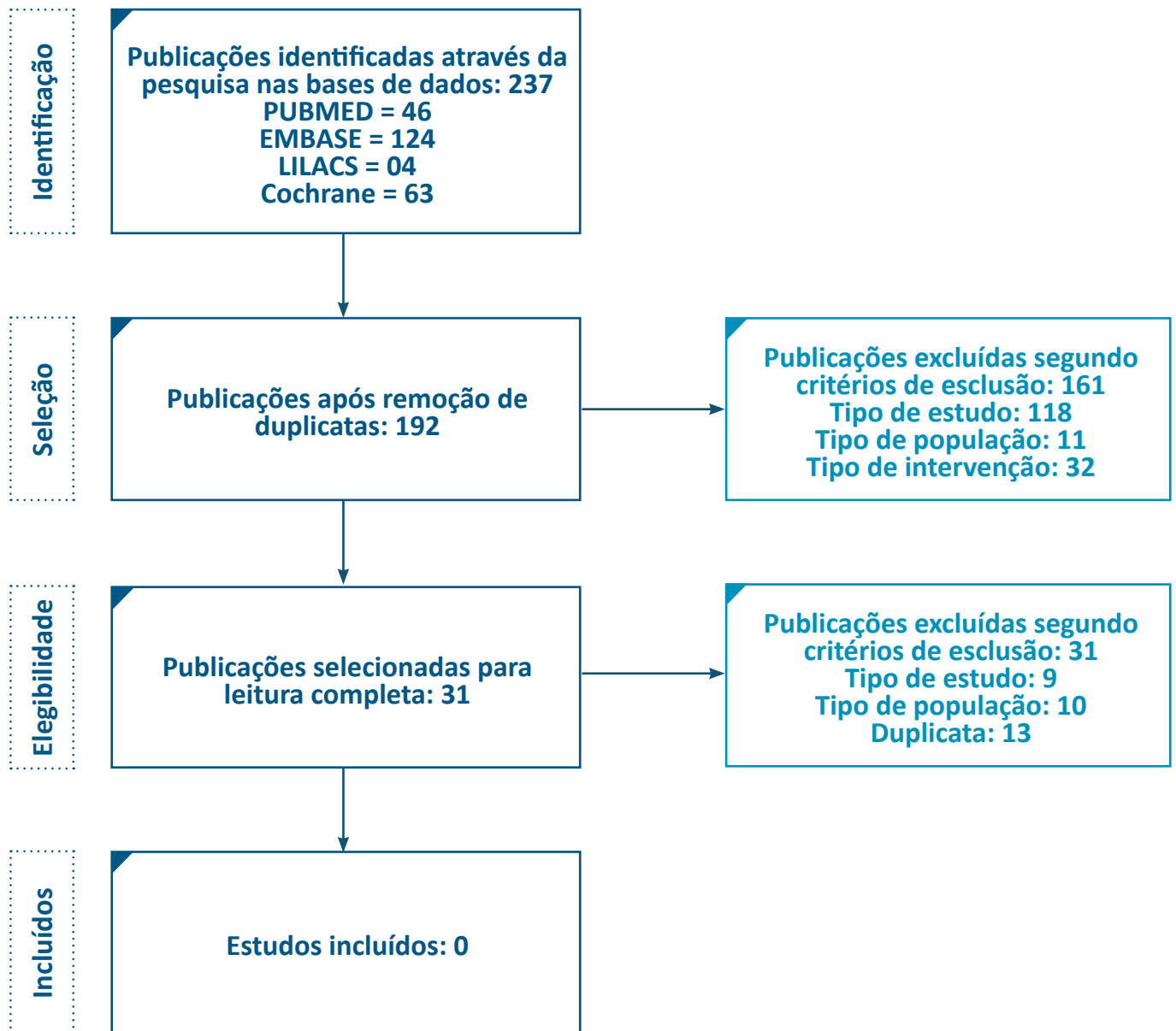
Bases	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
Medline (via Pubmed)	(((((("Hemoglobinuria, Paroxysmal"[Mesh]) OR Hemoglobinuria, Paroxysmal[Text Word]) OR Paroxysmal Hemoglobinuria[Text Word]) OR (((Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria[Text Word]) OR Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal[Text Word]) OR Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal[Text Word]) OR Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal[Text Word]) OR Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria[Text Word])) OR (((Marchiafava-Micheli 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])	46
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 hemoglobinuria 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 1 – Fluxograma de seleção dos estudos.



4.2.2 Para responder à questão sobre uso de ecilizumabe 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 ecilizumabe, uma série de casos e uma coorte. Foram excluídos os artigos nas quais as pacientes saíram do estudo no início da gestação 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 ecilizumabe 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 ecilizumabe para HPN foram 16 relatos, entre 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 ecilizumabe e placebo, por 26 semanas, em 87 participantes. No grupo ecilizumabe, 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 ecilizumabe. Quanto à QV, relatou-se aumento no escore no grupo ecilizumabe, mas sem mostrar o escore 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 ecilizumabe.

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 eculizumabe 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 eculizumabe	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 eculizumabe no leite	0 (0)	7 (41)	10 (59)
Presença de eculizumabe 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, A. M. *et al.* Clinical benefit of eculizumab in patients with no transfusion history in the International Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Registry. **Intern. Med. J.**, [s.l.], v. 47, p. 1026-1034.
- 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. Acesso em: 20 jul. 2020.
- 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. **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, nov. 2007.
- BRODSKY, R. A. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Blood**, [s.l.], v. 13, n. 26, p. 6522-527, 2009.
- 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**, [s.l.], v. 53, n. 3, p. 207-211, 2017.
- COLUCCIO, Valeria. *et al.* Good Pregnancy Outcome in a Patient Affected by Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with Eculizumab. **Blood**, [s.l.], v. 114, n. 22, p. 4222, 2009.
- DEZERN, A. E; DORR, D.; BRODSKY, R.A. Predictors of hemoglobin response to eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Eur J Haematol**, v. 90, p. 16-24, 2013.

10. FRAIRIA, C. *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**. [S.l.], EHA Library, 2018.
 11. GRADEpro GDT. Disponível em: <https://gradepro.org/>. Acesso em: 06 maio 2019.
 12. HALL, C.; RICHARDS, S.; HILLMEN, P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). **Blood**, [s.l.], v. 102, n.10, p. 35-87-3591, 2003.
 13. HARTMANN, R. C. *et al.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: clinical and laboratory studies relating to iron metabolism and therapy with androgen and iron. **Medicine (Baltimore)**, [s.l.], v. 45, p. 331-363, 1966.
 14. 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, 2010.
 15. HILL, A. *et al.* Interim Analysis of Safety Outcomes during Treatment with Eculizumab: Results from the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. **Blood**, [s.l.], v. 130, n. 1, p. 3486, 2017.
 16. HILLMEN, P. *et al.* The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **N Engl J Med.**, [s.l.], v. 355, n. 12, p. 1233-1243, 2006.
 17. 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. [S.l.]: EHA Learning Center, 2017.
 18. ISSARAGRISIL, S.; PIANKIJAGUM, A.; TANG-NAITRISORANA, Y. Corticosteroids therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Am J Hematol.**, [s.l.], v. 25, p. 77-83, 1987.
 19. 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, abr. 2011.
 20. KELLY, Richard. *et al.* The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. **British journal of haematology**, [s.l.], v. 149, n. 3, p. 446-450, 2010.
 21. KELLY, Richard J. *et al.* Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 373, n. 11, p. 1032-1039, 2015.
 22. 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**, [s.l.], v. 6, n. 8, p. 1582, 2018.
 23. LEE, J. W. *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**, [s.l.], v. 130. n. 1, p. 3487, 2017.
 24. LOSCHI, M. *et al.* Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. **American Journal of Hematology**, [s.l.], v. 91, p. 366-370, 2015.
 25. 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.
 26. MCMULLIN, M. F. *et al.* Tissue plasminogen activator for hepatic vein thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. **J Intern Med.**, [s.l.], v. 235, p. 235-289, 1994.
-

27. MOYO, V. M.; MUKINA, G. L. ; BARRETT, E. S. ; BRODSKY, R. A. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. **Br J Haematol.**, [s.l.], v. 126, p.13-138, 2004.
 28. 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.** [S.l.]: EHA Learning Center, 2017.
 29. NINOMIYA, H. *et al.* Interim analysis of post-marketing surveillance of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. **Int J Hematol.**, [s.l.], v. 104, n. 5, p. 548-558, 2016.
 30. NISHIMURA, J. *et al.* Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. **Medicine (Baltimore)**, [s.l.], v. 83, n. 3, 2004.
 31. PARKER, C. J. Bone marrow failure syndromes: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, [s.l.], v. 23, n. 2, p. 333-346, 2009.
 32. PARKER, C. J. *et al.* Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Blood**, [s.l.], v. 106, n. 12, p. 3699-3709, 2005.
 33. 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**, [s.l.], v. 3, n. 2, p. 88, 2015.
 34. RAY, J. G. *et al.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the risk of venous thrombosis: review and recommendations for management of the pregnant and nonpregnant patient. **Haemostasis**, [s.l.], v. 30, p. 103-117, 2000.
 35. ROSSE, W. F. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Blood**, [s.l.], v. 60, p. 20-23, 1982.
 36. RÖTH, A.; DUHRSEN, U. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. **European Journal of Haematology**, [s.l.], v. 87, n. 6, 473-479, 2011.
 37. 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**, [s.l.], v. 97, n. 1, p. 119, 2012.
 38. SHARMA, Ruby. *et al.* Successful pregnancy outcome in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) following escalated eculizumab dosing to control breakthrough hemolysis. **Leukemia research reports**, [s.l.], v. 4, n. 1, p. 36-38, 2015.
 39. SHOLAR, P. W.; BELL, W. R. Thrombolytic therapy for inferior vena cava thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Ann Intern Med.**, [s.l.], v. 103, 539-541, 1985.
 40. SOLIRIS: eculizumabe. Itapevi, SP: Alexion Farmacêutica Brasil Importação e Distribuição de Produtos e Serviços de Administração de Vendas Ltda, 2017. Bula de medicamento.
 41. UEDA, Y. *et al.* Effects of eculizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. **International Journal of Hematology**, [s.l.], v. 107, n. 1, p. 656-665.
 42. 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. **Blood**, [s.l.], v. 130, n.1, p. 3487, 2013.
 43. VAN DEN HEUVEL-EIBRINK, M. M. *et al.* Childhood paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH), a report of 11 cases in the Netherlands. **British Journal of Haematology**, [s.l.], v. 128, n. 4, p. 571-577, 2005.
-

44. VINOGRADOVA, Maria. A. *et al.* The Pregnancy Course and Outcomes during Targeted Therapy of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. **Blood**, [s.l.], v. 128, n. 22, 2016. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/128/22/2397/98590/The-Pregnancy-Course-and-Outcomes-during-Targeted>. Acesso em: 20 jul. 2020.
 45. YILMAZ, F. *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**, [s.l.], v. 50, n. 4, p. 470-472, 2018.
 46. ZHAO, M. *et al.* Clinical analysis of 78 cases of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosed in the past ten years. **Chin Med J (Engl)**. [s.l.], v. 115, n. 3, p. 398-401, 2002.
-



**ANEXO
TERMO DE
ESCLARECIMENTO E
RESPONSABILIDADE**

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE ECULIZUMABE

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do **eculizumabe**, indicadas para o tratamento de **Hemoglobinúria Paroxística Noturna**

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:

- Pode bloquear a ação do complemento, a resposta inflamatória do organismo e a sua capacidade de atacar e destruir as próprias células sanguíneas vulneráveis (células HPN).

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- 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;
- número relativamente pequeno de plaquetas no sangue (trombocitopenia), contagem de glóbulos brancos baixa (leucopenia), destruição dos glóbulos vermelhos (hemólise), pressão arterial baixa;
- reação alérgica grave que causa dificuldade em respirar ou tonturas (reação anafilática);
- perda do apetite;
- tonturas, alterações do paladar (disgeusia);
- infecção do trato respiratório superior, tosse, nariz entupido (congestão nasal), irritação ou dor na garganta (dor faringolaríngea), corrimento nasal (rinorreia), dispneia (dificuldade em respirar);
- diarreia, vômitos, náusea, dor abdominal, prisão de ventre, desconforto no estômago após as refeições (dispepsia);
- erupção na pele, perda de cabelo (alopecia), pele com comichão (prurido);
- dor nos membros ou articulações (braços e pernas), dores musculares, câimbras musculares, dor nas costas e de pescoço; •
- inchaço (edema), desconforto no peito, febre (pirexia), arrepios, sensação de cansaço (fadiga), sensação de fraqueza (astenia), sintomas do tipo gripal.

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas:

- sepse, choque séptico, infecção nas meninges (meningite meningocócica), infecção nos pulmões (pneumonia), gastroenterite (infecção gastrointestinal), cistite, infecção do trato respiratório inferior;

- infecção fúngica, acúmulo de pus (abcesso), tipo de infecção da pele (celulite), gripe, infecção das gengivas, sinusite, infecção nos dentes, impetigo;
- tumor de pele (melanoma), alterações da medula óssea;
- 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);
- hipersensibilidade;
- doença relacionada com a hiperatividade da tireoide (Doença de Basedow-Graves);
- apetite reduzido;
- depressão, ansiedade, incapacidade de dormir, alterações do sono, pesadelos, alterações bruscas de humor;
- desmaio, tremores, formigamento em parte do corpo (parestesia);
- visão desfocada, irritação dos olhos;
- zumbido nos ouvidos, vertigens;
- pressão arterial elevada, desenvolvimento súbito e rápido de pressão arterial extremamente elevada, equimose (manchas escuras na pele), fogacho (calores), alterações nas veias;
- hemorragia nasal;
- inflamação no peritônio (o tecido que reveste a maioria dos órgãos no abdomen), refluxo dos alimentos do estômago, dor nas gengivas, distensão abdominal;
- pele ou olhos amarelados (icterícia);
- urticária, inflamação da pele, vermelhidão da pele, pele seca, púrpura (pequenos pontos avermelhados na pele), alterações da cor da pele, transpiração aumentada;
- espasmo do músculo da boca, inchaço das articulações;
- alterações renais, sangue na urina, dificuldade ou dor ao urinar (disúria);
- alterações menstruais, ereção espontânea;
- dor no peito, dor no local da infusão, extravazamento do medicamento administrado para fora da veia, sensação de calor;
- 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);
- reação relacionada com a infusão.

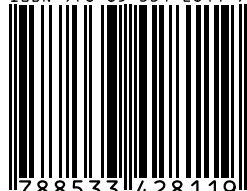
Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

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

Local:	Data:
Nome do paciente:	
Cartão Nacional do 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: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica no SUS se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

ISBN 978-85-334-2811-9



9 788533 428119

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE DO
MINISTÉRIO DA SAÚDE
WWW.SAUDE.GOV.BR/BVS

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

Governo
Federal