

## MINISTÉRIO DA SAÚDE

HEMOGLOBINÚRIA  
PAROXÍSTICA NOTURNAPORTARIA CONJUNTA SCTIE/SAES/MS  
Nº 18, DE 20 DE NOVEMBRO DE 2019

## DIAGNÓSTICO

## 1 – SUSPEITA DIAGNÓSTICA

Como a HPN é uma condição rara, é prudente afastar outras causas mais comuns relacionadas às manifestações clínicas observadas.

Sintomatologia: dor abdominal, dor torácica, dispneia, disfagia, fadiga grave, sinais de anemia.

Existem populações com sinais e sintomas clínicos específicos que apresentam maior probabilidade de ter HPN:

Pessoas com Coombs negativo, marcadores de hemólise como lactato desidrogenase (LDH) e reticulócitos elevados, associado à hemoglobinúria

Pacientes com anemia aplásica ou síndrome mielodisplásica hipoplásica com evidência de hemólise

Tromboses em locais incomuns, concomitante à hemólise e sintomas de HPN

Trombose em pacientes com pancitopenia

Trombose em pacientes com menos de 55 anos

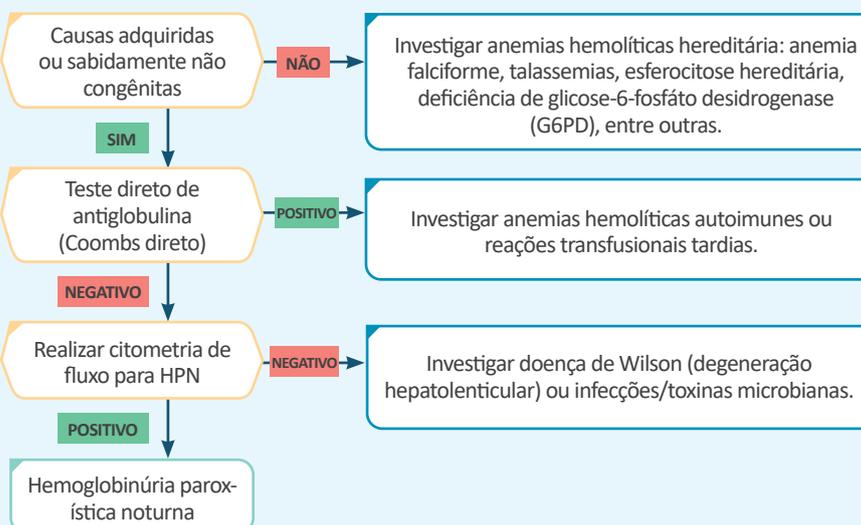
Doença renal crônica ou proteinúria

## 2 – PRINCIPAIS EXAMES DIAGNÓSTICOS

Teste direto de antiglobulina (Coombs direto) – negativo em caso de HPN

Citometria de fluxo para HPN – avalia redução da GPI na superfície das células

## Populações com suspeita clínica



## INTRODUÇÃO

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma doença rara que atinge as células hematopoiéticas. É causada por um defeito genético adquirido no gene da fosfatidilinositolglicana classe-A (PIG-A), levando ao bloqueio precoce da síntese do lipídio glicosilfosfatidilinositol (GPI). Essas alterações favorecem a ocorrência de **hemólise intravascular** e o **aumento do risco de trombose**. A HPN atinge ambos os sexos, e são geralmente diagnosticados entre a 3ª e 5ª décadas de vida.

## CID-10

D59

Hemoglobinúria Paroxística Noturna (Marchiafava-Micheli)

## 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. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> O paciente que já faz uso do eculizumabe deverá apresentar a documentação que comprove a condição clínica anterior ao uso do medicamento, incluindo diagnóstico por citometria de fluxo.

## 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.

## CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA O TRATAMENTO COM ECULIZUMABE

HPN na sua **apresentação hemolítica** e comprovação de **alta atividade da doença** ( $LDH \geq 1,5$  vezes o limite superior e tamanho do clone  $> 10\%$ ), além de **pelo menos um dos critérios** (após afastadas outras causas que não HPN):

**Evento tromboembólico prévio** (comprovado por imagem), com necessidade de anticoagulação terapêutica

**Anemia crônica:** 2 medidas de  $Hb \leq 7$  mg/dL ou 2 medidas de  $Hb \leq 10$  mg/dL + sintomas concomitantes de anemia

**Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)** – evidenciada por  $PSAP > 35$  ao ecocardiograma

**História de insuficiência renal**, demonstrada por uma **TFG  $\leq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>**

**Gestação em curso** evidenciada por  $\beta$ -HCG  $> 6$  mUI/mL, com história prévia de **intercorrência gestacional**

## CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA O TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

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 aplásica grave

Com doador de células-tronco hematopoéticas (CTH) identificado

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

Em condições clínicas para o transplante

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

## CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DO ECULIZUMABE

Diagnóstico de HPN subclínica

ou

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

## CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA O TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

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

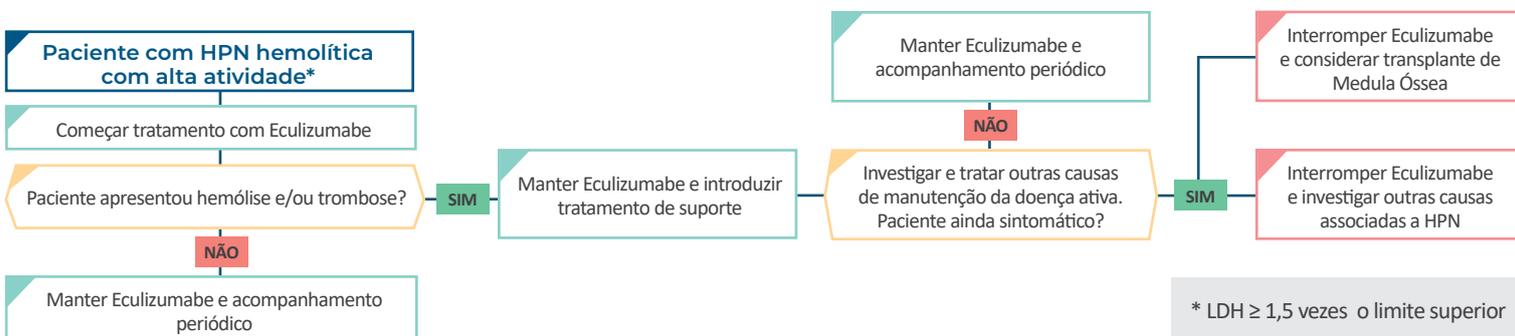
ou

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 hematopoéticas (CTH) identificado

## FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO



## ABORDAGEM TERAPÊUTICA

### TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

Transfusão sanguínea

Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) – único tratamento curativo. Está associado a alta morbimortalidade

### TRATAMENTO MEDICAMENTOSO /FORMA DE ADMINISTRAÇÃO

**Eculizumabe** – anticorpo monoclonal que bloqueia a hemólise intravascular mediada pelo complemento

Deve ser administrado em centros de referência, por profissionais de saúde habilitados e sob supervisão de um médico com experiência no tratamento de pacientes com doenças hematológicas e/ou renais.

Os benefícios esperados com o tratamento com eculizumabe são na melhora a qualidade de vida, redução do risco de trombose e das complicações relacionadas à doença, tais como hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca e falência renal.

### POSOLOGIA E ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

O regime posológico do **Eculizumabe**: **10 mg/mL solução injetável**, consiste numa fase inicial de 4 semanas, seguida por uma fase de manutenção:

Fase inicial: 600 mg de eculizumabe administrado por infusão intravenosa com duração de 25 a 45 minutos, uma vez por semana nas primeiras quatro semanas

Fase de manutenção: 900 mg de eculizumabe administrado por infusão intravenosa com duração de 25 a 45 minutos na quinta semana e a cada duas semanas

### TRATAMENTO ADJUVANTE AO USO DO ECULIZUMABE EM CASO DE COMPLICAÇÕES

Suplementação de ácido fólico e ferro

Anticoagulantes

### IMUNIZAÇÕES:

Antes do tratamento: vacinação contra *Neisseria meningitidis*, e vacinação meningocócica conjugada tetravalente (sorotipos ACWY) com reforço a cada 3 anos.

Durante o tratamento realizar antibioticoprofilaxia

## CRITÉRIOS DE INTERRUÇÃO 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 eventos:

Necessidade de transfusão nos primeiros seis meses após a primeira dose do medicamento

OU

Necessidade de mais do que três transfusões em um ano (HILLMEN *et al.*, 2006)

OU

Hemólise, evidenciada por LDH > 1,5 vezes o limite superior de referência 3 meses a partir da primeira dose do medicamento

OU

Ocorrência de evento tromboembólico 3 meses a partir da primeira dose do medicamento

2 - Remissão espontânea da doença, medida por citometria de fluxo, mantendo acompanhamento para avaliar o comportamento do clone com o passar do tempo.

3 - Desenvolvimento de síndrome de falência medular grave. Nesses casos, recomenda-se o tratamento da mielodisplasia ou da aplasia medular com citopenias graves para, posteriormente, reavaliar a indicação do eculizumabe.

4 - Pacientes que apresentem hipersensibilidade ou reação adversa grave ao eculizumabe.

5 - Pacientes com idade  $\geq 18$  anos e que, após devidamente informados sobre os riscos e benefícios de sua adesão, optarem por não mais submeterem ao tratamento.

<sup>1</sup> O paciente que já faz uso do eculizumabe deverá apresentar a documentação que comprove a condição clínica anterior ao uso do medicamento, incluindo diagnóstico por citometria de fluxo.

## MONITORAMENTO

Esquema de avaliações para o tratamento com eculizumabe

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

\* Apenas para os pacientes que possuem hipertensão arterial pulmonar (HAP) como critério de inclusão.

As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta nº 18, de 20 de novembro de 2019 e pode ser acessada em <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>.

DISQUE  
SAÚDE  
136

SUS+

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Governo Federal