

Relatório de **recomendação**

Nº 771

M E D I C A M E N T O

Setembro/2022

Hemina para o tratamento de mulheres com ataques de porfiria aguda intermitente relacionados com o ciclo menstrual

Brasília – DF

2022

2022 Ministério da Saúde

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

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

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde - CMTS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO CAMPUS DIADEMA
(NATS Unifesp-D/NUD)

Bruna Bento dos Santos - NATS UNIFESP-D (NUD)

Daniela Oliveira de Melo - NATS UNIFESP-D (NUD)

Elene Patrinieri Nardi - NATS UNIFESP-D (NUD)

Lucas Caetano Araújo Silva - NATS UNIFESP-D (NUD)

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Laís Lessa Neiva Pantuzza

Revisão

Nathália Siqueira Sardinha da Costa – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Joslaine de Oliveira Nunes - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos - DGITS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AValiação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados abaixo, que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

QUADROS

Quadro 1. Características das porfirias hepáticas agudas.....	12
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	15
Quadro 3. Apresentação de preços para a tecnologia.	16
Quadro 4. Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).....	17
Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários com resultados descritos nas séries de casos incluídas neste PTC, a partir da ferramenta GRADE.....	21

FIGURAS

Figura 1. Modelo de árvore de decisão.....	23
Figura 2. Resultado da Análise de sensibilidade univariada – Custo-efetividade.....	25
Figura 3. Modelo de impacto orçamentário da incorporação da hemina (Panhematin®) no SUS.....	26
Figura 4. Representação do impacto orçamentário da incorporação da hemina (Panhematin®) no SUS.....	29
Figura 5. Gráfico de tornado – resultado da análise de sensibilidade	30

TABELAS

Tabela 1. Recursos e custo de tratamento utilizados no caso base: Heminas + glicose vs glicose.....	24
Tabela 2. Parâmetros utilizados nas análises de sensibilidade – Custo-efetividade.....	24
Tabela 3. Resultados na análise de sensibilidade univariada – Custo-efetividade	25
Tabela 4. Dados utilizados para o cálculo da população elegível para o tratamento com hemina.....	27
Tabela 5. Número de ataques relacionados à Porfíria aguda intermitente (PAI) por ano que seriam tratados com a hemina.....	28
Tabela 6. Impacto orçamentário da incorporação da hemina (Panhematin®) no SUS.....	28
Tabela 7. Resultado da análise de sensibilidade – incorporação da hemina no SUS.....	29
Tabela 8. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 51/2022, de acordo com a origem.	36
Tabela 9. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 51/2021, no formulário técnico-científico.....	36
Tabela 10. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 51/2022, de acordo com a origem.....	40
Tabela 11. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 51/2021, no formulário de experiências e opiniões.....	40

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	9
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	9
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	10
4.	INTRODUÇÃO.....	12
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	12
	4.2 Tratamento recomendado	14
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	15
	5.1. Preço disponível para a tecnologia.....	16
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	17
	6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia	18
	Dor 18	
	Qualidade de vida.....	19
	Níveis urinários de PGB e/ou ALA.....	19
	6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	19
	Eventos adversos graves.....	19
	Descontinuação do tratamento devido a quaisquer eventos adversos	20
	6.3 Qualidade geral das evidências (GRADE)	20
	6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	22
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	22
	7.1 Avaliação econômica.....	22
	7.2 Impacto orçamentário	26
8.	ACEITABILIDADE.....	30
9.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	30
10.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	31
11.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	31
12.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	32
13.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	33
14.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	34
15.	CONSULTA PÚBLICA.....	34
	15.1 Contribuições técnico-científicas	35
	15.1.1 Perfil dos participantes.....	35
	15.1.2 Síntese e análise das contribuições técnico-científicas.....	37
	15.1.3 Anexos enviados	39
	15.2 Contribuições sobre experiência ou opinião	40
	15.2.1 Perfil dos participantes.....	40
	15.2.2 Experiência com a tecnologia avaliada	41
	15.2.3 Anexos enviados	43
	15.3 Avaliação global das contribuições	43

16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	43
17. DECISÃO	44
18. REFERÊNCIAS	45
ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS.....	49
1. APRESENTAÇÃO	50
2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE	50
3. RESUMO EXECUTIVO.....	51
4. CONTEXTO	52
5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA	52
5.1 População.....	52
5.2 Intervenção.....	56
5.3 Comparador.....	58
5.4 Desfechos	58
5.5 Tipos de estudo.....	58
6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS.....	58
6.1 Termos de busca e bases de dados.....	59
6.2 Seleção de estudos	61
6.3 Caracterização dos estudos incluídos	68
7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA	74
8.1 Séries de casos.....	77
8.2 Relatos de casos.....	78
19. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	84
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	87
11. REFERÊNCIAS	89
ANEXO 2 – ANÁLISE ECONÔMICA	93
1. APRESENTAÇÃO	94
2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE	94
3. CONTEXTO	95
4. MÉTODOS.....	96
5. RESULTADOS.....	101
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	103
7. REFERÊNCIAS	105
ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	107
1. APRESENTAÇÃO	108
2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE	108
3. CONTEXTO	109
3.1 Objetivo	109
3.2 População elegível	110
3.3 Estimativa de recursos e custos.....	111

3.4 Participação de mercado.....	112
3.5 Análise de sensibilidade	112
4. RESULTADOS.....	113
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	115
6. REFERÊNCIAS	116

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação de hemina (Panhematin®) para o tratamento de mulheres com ataques de porfiria aguda intermitente (PAI) relacionados com o ciclo menstrual, no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NATS Unifesp-D) em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia/efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da hemina (Panhematin®) para a indicação proposta, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Hemina (Panhematin®).

Indicação: Tratamento de mulheres com ataques de porfiria aguda intermitente relacionados com o ciclo menstrual.

Demandante: Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES/MS).

Introdução: A porfiria aguda intermitente (PAI) é um erro inato do metabolismo da biossíntese do heme, que acomete principalmente mulheres em idade menstrual. A doença se manifesta clinicamente com sintomas neuroviscerais agudos que podem ser esporádicos ou recorrentes, e que são potencialmente fatais. No Brasil, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), não há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas sobre o cuidado de Porfirias. Tendo em vista que a hemina (Panhematin®) é aprovada pela Anvisa para o tratamento dos ataques recorrentes de PAI relacionados com o ciclo menstrual em mulheres afetadas, quando o tratamento inicial com glicose é sabido ou suspeito de ser inadequado, o presente relatório foi desenvolvido com o objetivo de compreender a viabilidade da incorporação desse medicamento no SUS.

Pergunta: O uso de hemina (Panhematin®) é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de mulheres com ataques de PAI relacionados com o ciclo menstrual?

Evidências clínicas: Foi realizada uma revisão sistemática a partir de buscas nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed); EMBASE; Cochrane Library; PEDRO; LILACS, IBICS BINACIS e BRISA/RedTESA (via BVS); OpenGrey; e ClinicalTrials.gov; considerando o tratamento de ataques agudos de PAI, em mulheres com idade igual ou maior a 16 anos, com hemina (Panhematin®). Foram estabelecidos critérios de elegibilidade abrangentes diante da escassez de evidências, mas ainda assim não foi encontrado nenhum ECR ou estudo observacional comparativo com resultados publicados. Foram incluídas três séries de casos que avaliaram pacientes com diferentes tipos de porfirias e sexos e 18 relatos de casos sobre mulheres com PAI. Em relação a eficácia, a redução da dor com o uso da hemina sugere que o medicamento contribua para a resolução de ataques porfíricos, mas a certeza dessa evidência é muito baixa. Somente 6 dos 18 relatos de casos avaliaram dor, sem que nenhum tenha avaliado o desfecho através de escalas, sejam elas validadas ou não. Esses estudos referiram melhora da dor na maioria dos casos. Quinze dos dezoito relatos de casos apresentam resultados para níveis urinários de ALA e PBG, sugerindo que a hemina contribui para a redução desses marcadores. Entretanto, deve-se levar em consideração a limitação das conclusões que podem ser tiradas a partir desse tipo de estudo. Quanto à segurança, os dados também são muito escassos. Duas séries de casos e três relatos de casos descreveram resultados para eventos adversos graves e não foram identificadas novas preocupações além daquelas descritas em bula. Todas as evidências incluídas neste relatório apresentaram risco de viés muito alto ou alto e certeza do conjunto de evidências avaliado como muito baixa, de acordo com o GRADE. Mais estudos são necessários para permitir conclusões mais robustas acerca da eficácia e, sobretudo, da segurança do medicamento.

Avaliação econômica: Foi elaborado um modelo de custo-efetividade, baseando-se no desfecho de mortalidade, sob a perspectiva do SUS, com horizonte temporal de um ano, e incluindo apenas custos diretos (de tratamento com as terapias selecionadas e de internação). A análise foi conduzida a partir de um modelo de árvore de decisão que projetou a relação entre custo da intervenção (hemina + glicose) e do comparador (glicose). O resultado da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da hemina em comparação à glicose foi de R\$ 1.101.525,27 por vida salva, variando de R\$ 450.511,78 a R\$ 5.477.345,10 por vida salva na análise de sensibilidade probabilística.

Análise de impacto orçamentário: Adotou-se uma perspectiva epidemiológica considerando os dados de prevalência e incidência de PAI disponíveis em literatura e aplicados ao contexto do Brasil, bem como proporção de mulheres que tinham a condição, o número de ataques e a utilização de hemina para o tratamento das crises. Foram considerados os mesmos recursos e custos associados utilizados na análise de custo-efetividade, assumindo disponibilidade da hemina no mercado de forma progressiva. A incorporação da hemina (Panhematin®), no SUS, geraria um impacto incremental de cerca de R\$ 11,1 milhões no primeiro ano, atingindo quase R\$ 83 milhões em cinco anos.

Recomendações internacionais: Relatório de resposta rápida desenvolvido pela *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) sobre a hemina (Panhematin®) em pacientes com porfirias agudas, publicada em 2019,

refere não ter encontrado evidências sobre sua eficácia e segurança. Um relatório preliminar de avaliação de tecnologia sanitária do Instituto de *Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación* (IETSI) do Peru, publicado em 2018, refere que não identificou evidências relevantes sobre a tecnologia que favorecesse sua incorporação frente ao alto custo e escassez de evidências sobre eficácia e segurança. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) não fez avaliação do medicamento arginato de heme (Normosang®), um produto similar ao Panhematin® ainda que o cite como única tecnologia aprovada no Reino Unido para o tratamento de crises de porfiria.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: não foram detectadas tecnologias para compor o esquema terapêutico de ataques de PAI relacionados com o ciclo menstrual. Vale ressaltar que o medicamento givosirana foi identificado nas buscas, entretanto, o ensaio clínico identificado no Clinicaltrials avalia o uso da givosirana no tratamento de porfírias hepáticas agudas de forma geral, sem especificar a inclusão de PAI relacionada ao ciclo menstrual. O mesmo acontece para a indicação clínica do medicamento aprovada na Anvisa (2020), FDA (2019) e EMA (2020).

Perspectiva do paciente: a chamada pública de número 06/2022 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 16/02/2022 a 21/02/2022 e 18 pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de definição consensual por parte do grupo de inscritos. No relato, a participante informou que só conseguiu alta hospitalar após uma crise aguda de porfiria após fazer uso do medicamento e relatou, ainda, melhora na sua qualidade de vida após o uso do medicamento quando ocorrem as crises agudas.

Considerações finais: há escassez de evidências sobre a eficácia e segurança da hemina (Panhematin®) e as evidências disponíveis provêm apenas de séries de casos e relatos de casos, o que torna a avaliação de eficácia e segurança um desafio. Além do delineamento dos estudos, a descrição incompleta e a avaliação subjetiva dos resultados são outras dificuldades. As limitações acabam por se estender para as análises econômicas, as quais foram baseadas em estudos que não atendiam à indicação de bula da tecnologia. A análise de custo-efetividade incremental e o impacto orçamentário mostram valores expressivos e a incorporação dela indica não colaborar para a sustentabilidade do SUS, embora a hemina seja a única alternativa farmacológica comercializada atualmente para o manejo de crises de PAI.

Recomendação Preliminar: os membros presentes no plenário da Conitec, em sua 110ª Reunião Ordinária, realizada no dia 06 de julho de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de Panhematin® para o tratamento da porfiria aguda intermitente relacionados com o ciclo menstrual. Para essa recomendação, a Conitec considerou que as evidências acerca da eficácia e segurança do medicamento são escassas e de baixa qualidade.

Contribuições da consulta pública: Foi realizada entre os dias 01/08/2022 e 22/08/2022. Foram recebidas 285 contribuições, sendo 65 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 220 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou interessados no tema. Exceto duas, as demais discordaram da recomendação preliminar da Conitec, destacando itens comuns sobre melhora dos ataques pela hemina, possibilidade de evitar problemas neurológicos e respiratórios e redução no tempo de hospitalização e de óbitos, além de tópicos acerca do alto custo da tecnologia para ser adquirida pelos pacientes, da dificuldade de acesso e da morosidade do processo de judicialização. Apesar dos artigos e dos documentos técnicos enviados pelos formulários, as informações não alteraram o conteúdo da versão preliminar do relatório, nem para a síntese de evidências, tampouco para a avaliação econômica e a análise de impacto orçamentário.

Recomendação final da Conitec: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 112ª Reunião Ordinária, realizada no dia 31 de agosto de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação da hemina para o tratamento da porfiria aguda intermitente relacionados com o ciclo menstrual. Os membros da Conitec consideraram que não houve argumentação suficiente para a mudança de entendimento acerca da recomendação preliminar, principalmente considerando as evidências para eficácia e segurança da tecnologia, inclusive após contribuição presente de especialista no assunto. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 768/2022.

Decisão: não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a hemina para o tratamento da porfiria aguda intermitente relacionada com o ciclo menstrual, conforme a Portaria nº 110, publicada no Diário Oficial da União nº 184, seção 1, página 76, em 27 de setembro de 2022.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

As porfirias são um grupo de doenças metabólicas raras. Cada tipo de porfiria envolve um defeito, herdado ou adquirido, em uma das oito etapas enzimáticas da biossíntese do heme (ferro protoporfirina IX). Quando o defeito é fisiologicamente significativo, há uma superprodução de intermediários da via - precursores de heme ou porfirinas¹⁻³. O heme é sintetizado em todos os tipos de células; no entanto, a maior produção ocorre em eritroblastos na medula óssea ($\approx 80\%$) e hepatócitos ($\approx 15\%$)⁴.

A classificação das porfirias dá-se pelas características químicas dos intermediários superproduzidos e o tecido onde há o acúmulo (fígado ou medula óssea). As porfirias hepáticas agudas representam um subgrupo composto por: porfiria aguda intermitente (PAI), coproporfiria hereditária (CPH), porfiria variegata (PV) e porfiria por deficiência de ácido delta-aminolevulínico desidratase (PALAD). Todas são caracterizadas por sintomas neuroviscerais agudos, como descrito no **quadro 1**, que resume as características das porfirias hepáticas agudas. Os ataques agudos são desencadeados por vários fatores porfirinogênicos, que incluem jejum, drogas indutoras do citocromo P450 e flutuações hormonais - todos os quais induzem a expressão hepática do gene *ALAS1*, que codifica a enzima de mesmo nome. As respectivas deficiências enzimáticas tornam-se limitantes da produção de heme, resultando na elevação de intermediários neurotóxicos, o ácido delta-aminolevulínico (ALA) e o porfobilinogênio (PBG)³.

Quadro 1. Características das porfirias hepáticas agudas.

Porfiria	Enzima	Gene	Herança genética	Apresentação clínica	Início dos sintomas	Achados bioquímicos mais significativos
Porfiria por deficiência de ácido delta-aminolevulínico desidratase (PALAD)	Ácido delta-aminolevulínico desidratase (ALAD)	<i>ALAD</i>	AR	Neurovisceral aguda	Infância ou juventude	↑ ALA, coproporfirina III na urina; ↑ Zinco protoporfirina IX eritrocitária.
Porfiria aguda intermitente (PAI)	Porfobilinogênio desaminase (PBGD)	<i>HMBS</i>	AD	Neurovisceral aguda	3ª-4ª década de vida	↑ ALA, PBG e uroporfirina na urina.
Coproporfiria hereditária (CPH)	Coproporfirinogênio oxidase (CPOX)	<i>CPOX</i>	AD	Neurovisceral aguda e cutânea	Os ataques agudos são mais frequentes em mulheres entre 16 e 45 anos de idade (os anos de ovulação ativa)	↑ ALA, PBG e coproporfirina III na urina; ↑ coproporfirina III nas fezes.
Porfiria variegata (PV)	Protoporfirinogênio oxidase (PPOX)	<i>PPOX</i>	AD	Neurovisceral aguda e cutânea	Cutâneos: idade adulta; Neuroviscerais: qualquer momento após a puberdade	↑ ALA, PBG e coproporfirina III na urina; ↑ coproporfirina III e protoporfirinas IX nas fezes.

Os ataques agudos são clinicamente indistinguíveis entre as porfirias hepáticas agudas. Os sintomas incluem dor abdominal, náusea, vômito, constipação, febre, distúrbios da sudorese, polineuropatia, taquicardia, arritmia cardíaca, hipotensão postural ou hipertensão arterial, hiponatremia, encefalopatia aguda, síndrome de encefalopatia posterior reversível, convulsões, estado de mal epiléptico, vasoespasma e vasoconstrição cerebral, psicose aguda e insônia⁸. As manifestações dos episódios agudos podem variar substancialmente entre os pacientes e costumam durar dias ou poucas semanas. No entanto, os sintomas podem tornar-se crônicos, especialmente em pacientes que sofrem ataques recorrentes^{9,10}.

A PAI é o resultado da mutação da terceira enzima da biossíntese do heme, conhecida como porfobilinogênio desaminase (PBGD) ou hidroximetilbilano sintase (HMBS)¹¹. Sua apresentação clínica é típica das porfirias agudas e, geralmente, não manifesta lesões cutâneas, mas os sistemas nervosos periférico, central e autônomo são frequentemente acometidos. Em relação ao envolvimento do sistema nervoso central, são observados vasoespasma cerebral inexplicável com áreas cerebrais isquêmicas, síndrome de encefalopatia reversível posterior, acidente vascular cerebral hemorrágico, síndrome de vasoconstrição cerebral reversível e hiponatremia grave; enquanto o acometimento do sistema nervoso periférico leva à dor neuropática aguda, devido à neuropatia de pequenas fibras⁸.

As mulheres são mais propensas a ter ataques de porfirias agudas, que se manifestam especialmente entre 20 e 40 anos de idade¹⁰. Nesta população, os episódios agudos são frequentemente relacionados ao ciclo menstrual, com início na fase lútea, quando os níveis de progesterona estão mais elevados, e fim no início da menstruação^{11,12}.

Em um estudo prospectivo, multinacional, observacional, de história natural em pacientes com porfirias hepáticas agudas com ataques recorrentes, em que 93% da amostra era composta por pacientes com PAI (104/112), quase todos os participantes (99%) relataram dor durante as crises, principalmente dor abdominal (92%), dor nos braços/pernas (77%) e nas costas (72%). Outros sinais e sintomas comuns (>80%) incluíram náuseas (85%) e mudança na cor da urina (81%)¹³. Esse estudo, o EXPLORE, é um dos maiores estudos observacionais sobre porfirias, incluindo pacientes de 21 centros (7 nos Estados Unidos e 14 na Europa), conduzido entre setembro de 2014 e novembro de 2016¹³.

Entre as porfirias agudas, a PAI é a mais comum¹⁰. Um estudo com pacientes europeus revelou uma incidência de PAI semelhante em todos os 11 países avaliados (0,13:1.000.000; IC 95%: 0,10 – 0,14), exceto na Suécia (0,51:1.000.000; IC 95%: 0,28 – 0,86). A sua prevalência, desconsiderando os resultados da Suécia, foi de 5,4:1.000.000¹⁴.

No entanto, a maior parte dos estudos estimam a prevalência de porfirias a partir do registro de pacientes sintomáticos, que representam apenas uma fração das pessoas que carregam uma mutação relevante e, portanto, correm o risco de um ataque agudo¹⁵. De acordo com a revisão de Bissell et al (2017), estima-se que 10% dos portadores de PAI

experienciem episódios agudos da doença¹. Estima-se ainda que cerca de 3-5% dos portadores sintomáticos de PAI desenvolverão ataques agudos recorrentes¹⁴.

No Brasil, os resultados de um estudo que analisou os registros da Associação Brasileira de Porfíria (ABRAPO) sugerem que a PAI representa 59,4% dos casos de porfírias (261/493). As mulheres representaram 82,4% dos casos nesse estudo (215/261) e a idade média dos pacientes ao diagnóstico foi de 40,34 anos¹⁶.

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento da PAI envolve várias abordagens diferentes, incluindo (1) tratamento de ataques agudos, (2) tratamento durante o período intercrítico ou após crises agudas e (3) prevenção de ataques recorrentes e complicações crônicas. O tratamento fase aguda inclui infusão de altas doses de glicose, infusão de hemina, identificação e tratamento de fatores desencadeantes, terapia com fluidos e eletrólitos, suporte alimentar e educação do paciente sobre a doença⁸.

Além disso, novas opções terapêuticas têm sido estudadas, incluindo a givosirana (GIVLAARI®), uma pequena molécula sintética de RNA de interferência (siRNA) que regula negativamente o mRNA de *ALAS1*, indicada para prevenção de ataques porfírios, ou seja, uso profilático. Este medicamento foi avaliado no Relatório de Recomendação nº 639 da Conitec, sobre givosirana para o tratamento de pacientes adultos com porfírias hepáticas agudas, se decidindo pela sua não incorporação no Sistema Único de Saúde¹⁷.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A hemina (ou hematina) é uma fonte exógena de grupos heme para um conjunto de doenças que provoquem sua deficiência. É um produto biológico, injetável, feito à base de proteínas e processado a partir de células vermelhas do sangue humano^{18–21}. A hemina é caracterizada por ser uma porfirina contendo ferro, mais especificamente uma protoporfirina IX contendo um íon de ferro férrico (heme B) com um ligante de cloreto¹⁹.

Atualmente, há duas preparações de hemina humana sendo comercializadas. A primeira é conhecida como arginato de heme, cujo nome comercial é Normosang®, uma molécula órfã segundo a agência regulatória europeia (*European Medicines Agency* - EMA), caracterizada por ser uma forma estável da hemina humana em um complexo de arginina²², com indicação em bula para o tratamento de ataques agudos de porfrias hepáticas (aguda intermitente, variegata, coproporfiria hereditária)²³. Já a forma liofilizada da hemina, comercializada sob o nome de Panhematin®, tem indicação em bula descrita especificamente para o controle de ataques recorrentes de PAI temporariamente relacionada com o ciclo menstrual em mulheres suscetíveis, depois da suspeita ou da confirmação de que o tratamento inicial com carboidratos (glicose) seja inadequado^{22,24,25}. Trata-se de um pó liofilizado estéril preto que deve ser administrado por via intravenosa após reconstituição.

A hemina (Panhematin®) é considerada um medicamento órfão, tendo seu registro sanitário aprovado pela agência sanitária dos Estados Unidos (*Food and Drug Administration* - FDA), pela primeira vez, em 1983^{26,27}, para o tratamento de ataques recorrentes de PAI temporariamente relacionada ao ciclo menstrual em mulheres suscetíveis, após a suspeita ou a confirmação de que o tratamento inicial com carboidratos foi inadequado. A agência canadense (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* - CADTH) e brasileira (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa) aprovaram o medicamento para a mesma indicação em 2018 e em 2019, respectivamente^{24,25,28}.

Informações divulgadas na bula do medicamento Panhematin® estão listadas no **quadro 2**.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Hemina
Nomes comerciais	Panhematin®
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável em embalagem com 1 frasco-ampola de dose única com 350mg de hemina.
Fabricante	Sagent Pharmaceuticals Inc.
Indicação aprovada na Anvisa	Uso adulto – Tratamento dos ataques recorrentes de PAI temporariamente relacionada com o ciclo menstrual em mulheres suscetíveis, depois da suspeita ou da confirmação de que o tratamento inicial com carboidratos foi inadequado.
Indicação proposta	Tratamento de mulheres com ataques de PAI relacionados com o ciclo menstrual.

Posologia e Forma de Administração	Apenas para infusão intravenosa. A dose do medicamento é de 1 a 4 mg/kg/dia de hemina de 3 a 14 dias com base nos sinais clínicos. A dose padrão na prática clínica é de 3 a 4 mg/kg/dia. Em casos mais graves, essa dose pode ser repetida, após 12 horas de intervalo.
Contraindicações	O medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a ele ou componentes de sua composição.
Cuidados e precauções	Antes de administrar o medicamento, deve-se considerar um período apropriado de terapia com carboidrato (400 g de glicose/dia, de 1 a 2 dias). Monitorar ferro e ferritina sérica em pacientes que recebem múltiplas administrações do medicamento. Como o Panhematin® é produzido a partir do sangue humano, pode portar um risco de transmissão de agentes infecciosos. Categoria C para gravidez, sendo que o medicamento deve ser administrado a uma mulher grávida somente no caso de necessidade evidente. Não se sabe se este fármaco é excretado no leite humano. Não foram estabelecidas a segurança e eficácia para pacientes pediátricos com idade inferior a 16 anos de idade.
Eventos adversos	Reações adversas mais comuns (que ocorrem em >1% dos pacientes) são: cefaleia, pirexia, reações no local da infusão e flebite.
Patente	Este medicamento encontra-se com registro ativo no Brasil até 08/2029, nº 171260002, pela empresa Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos Ltda.

Fonte: Bula do medicamento²⁴.

5.1. Preço disponível para a tecnologia

O **quadro 3** descreve os preços tabelados pela Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) e no Banco de Preços em Saúde (BPS).

Quadro 3. Apresentação de preços para a tecnologia.

Apresentação	Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 0%*	Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%*	Preço praticado em compras públicas**
Panhematin® - 350 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS	R\$ 24.583,16	R\$ 30.590,03	Sem dados encontrados sobre o medicamento

Fontes: *Tabela CMED. Acesso em 18/01/2022 ** Banco de Preços em Saúde. Acesso em 18/01/2022.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Foi realizada uma revisão sistemática considerando a seguinte pergunta PICO:

Pergunta: o uso de hemina (Panhematin®) é eficaz e seguro para o tratamento de mulheres com ataques de porfiria aguda intermitente (PAI) relacionados com o ciclo menstrual?

Quadro 4. Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).

População	Mulheres com ataques de PAI relacionados com o ciclo menstrual.
Intervenção (tecnologia)	Hemina (Panhematin®), de acordo com dose preconizada em bula.
Comparador	Placebo e/ou tratamento com glicose
Desfechos (outcomes)	Primários: (i) Dor. (ii) Eventos adversos graves. (iii) Descontinuação por eventos adversos. (iv) Qualidade de vida. Secundários: (v) Efeitos sobre os níveis urinários de porfobilinogênio (PBG) e de ácido delta-aminolevulínico (ALA).
Delineamento de estudo	Ensaaios clínicos randomizados e não randomizados e estudos observacionais (coorte, caso controle, relato de casos e série de casos).

Essa pergunta PICO foi elaborada com base na indicação em bula do medicamento no Brasil, o que leva a uma restrição importante nos critérios de inclusão. Não se considerou em nenhum momento a razão do desencadeamento dos ataques porfíricos na seleção dos estudos porque limitaria muito a inclusão de estudos e, sabendo da escassez de evidências, e que nem os estudos citados em bula atenderiam aos critérios de inclusão se restritos à indicação em bula, foi proposto um critério de elegibilidade abrangente para também identificar evidências indiretas que pudessem ser consideradas.

Assim, o critério de inclusão foi definido de forma a abranger todos os tipos de delineamento de estudos, incluindo ECRs paralelos ou cruzados, ensaios clínicos não randomizados e estudos observacionais (coorte, caso controle e série de casos) que: (a) avaliassem mulheres com idade igual ou acima de 16 anos como total ou parte da amostra do estudo, ainda que os resultados fossem apresentados combinados para ambos os sexos ou todas as idades; (b) estudos que apresentassem resultados para participantes com diagnóstico de diferentes tipos de porfirias agudas ainda que combinados (sem apresentar resultados especificamente para PAI); (c) uso de hemina para o tratamento de ataques agudos; (d) resultados descritos para pelo menos um dos desfechos de interesse (primários: dor, eventos adversos graves, descontinuação por eventos adversos e qualidade de vida; e secundários: efeitos sobre os níveis urinários de PBG e de ALA); pontuação repetida; e (e) qualquer dose e/ou esquema posológico de hemina. De forma complementar, incluiu-se

ainda relatos de caso desde que atendessem a critérios mais específicos tais como: (a) apresentar resultados para mulheres com ataques agudos de PAI e idade igual ou acima de 16 anos em uso de hemina para o tratamento de ataques agudos; (b) com descrição de resultados para pelo menos um dos desfechos de interesse (primários: dor, eventos adversos graves, descontinuação por eventos adversos e qualidade de vida; e secundários: efeitos sobre os níveis urinários de PBG e de ALA); e (c) com descrição da dose e/ou esquema posológico de hemina.

Mesmo com uma busca e elegibilidade usando critérios abrangentes, não foram localizados ECRs nem estudos observacionais comparativos que respondessem à pergunta de pesquisa em questão. Com critérios de elegibilidade que permitiam também a inclusão de estudos que não fossem especificamente para a população com PAI mas para qualquer porfíria aguda, 3 séries de casos foram incluídas: Pierach (1980)³¹, Anderson e Collins (2006)³² e Bonkovsky (2014)³³, que relataram resultados apenas para os desfechos dor e eventos adversos graves. De forma complementar, também foram incluídos 18 relatos de casos³⁴⁻⁵¹ que descreveram o uso do medicamento para as condições previstas em bula, descrevendo resultados apenas de mulheres com PAI ou apresentando resultados especificamente para esse subgrupo quando também incluíam homens.

Na plataforma ClinicalTrials.gov há dois ensaios clínicos em andamento sobre o uso de Panhematin® nas porfírias agudas. O NCT02180412⁵² é um estudo de fase 2, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo sobre a eficácia e segurança do medicamento no tratamento de ataques agudos de porfíria. O NCT02922413⁵³ tem o mesmo desenho do ensaio clínico anterior, mas visa determinar a segurança e eficácia do uso profilático do Panhematin®. Ambos os estudos são conduzidos pelo mesmo grupo de pesquisa e têm conclusão prevista para o segundo semestre de 2023. Espera-se que esses estudos acrescentem evidências importantes e resolvam lacunas acerca da eficácia e segurança do Panhematin®, mas esses não foram incluídos no PTC por não fornecerem resultados até o momento.

6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

Considerando que os ataques porfíricos apresentam-se com sintomas, sinais e gravidade variados, optou-se por incluir o desfecho dor (primário) e níveis urinários de ALA e PBG (desfecho secundário) como desfechos substitutos para indicar a resolução das crises agudas.

Dor

Apenas uma série de casos descreveu os efeitos do medicamento sobre resolução da dor, durante um ataque agudo. Em Bonkovsky et al (2014)³³, o desfecho dor foi descrito sem o uso de quaisquer escalas, validadas ou não. De acordo com os autores, entre os indivíduos com PAI, 55% (estima-se que sejam 50 participantes) relataram ter recebido

hemina durante as crises agudas. Destes, 74% (estima-se que sejam 37 participantes) avaliaram a hemina como “muito eficaz” na melhora da dor abdominal. Não está claro quais pacientes fizeram uso de analgésicos concomitantemente.

Entre os 18 relatos de casos que avaliaram os efeitos do medicamento para a população de interesse, ou seja, exclusivamente ou apresentando dados separados para mulheres acima de 16 anos com PAI, seis deles^{38,40,46,49-51} relataram melhora de dor, mas sem que o desfecho fosse avaliado por alguma escala, considerando apenas pelo relato dos próprios pacientes; somente um dos relatos de casos, McColl et al (1981)⁴⁶, descreveu os casos de dois pacientes com PAI que mostraram nenhuma alteração no quadro de dor abdominal e de outro paciente com PAI (e um com porfíria variegata) que indicou piora dessa dor

Qualidade de vida

Não foram encontradas evidências para esse desfecho.

Níveis urinários de PGB e/ou ALA

Para esse desfecho secundário, 15^{34-37,40,42-49,51} dos 18 relatos de casos apresentaram resultados para níveis de PBG e/ou ALA, todos indicando redução ou manutenção desses parâmetros.

6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos graves

Duas séries de casos descreveram resultados para eventos adversos graves e, portanto, foram incluídos na avaliação do desfecho^{31,32}. Em Pierach et al (1980)³¹, a hemina foi descrita como bem tolerada pela maioria dos 57 participantes do estudo (dados sobre a prevalência desses eventos não foram apresentados pelos autores). Um paciente perdeu a consciência, cuja causa foi atribuída pelos autores à filtragem inadequada da hemina aplicada. Esse paciente recuperou-se rápido e completamente. Oito pacientes morreram durante o estudo devido a complicações resultantes da doença, consideradas não relacionadas à hemina pelos autores. No estudo de Anderson e Collins (2006)³², entre os 90 participantes que receberam hemina para tratamento agudo, 18 (20%) apresentaram eventos adversos graves, sendo quatro relacionados ao tratamento: (1) reação adversa ao medicamento moderada e provavelmente relacionada; (2) reação no local da injeção grave e provavelmente relacionada; (3) flebite grave e provavelmente relacionada; e (4) pirexia e bacteremia moderadas e possivelmente relacionadas. Houve três mortes durante o estudo e nenhuma delas foi relacionada à hemina, segundo os autores. Cabe destacar que, quando descrevem os eventos adversos graves

provavelmente relacionados ao medicamento, os autores não especificam se eles ocorreram no grupo de pacientes apenas em tratamento agudo (n=18) ou apenas em profilaxia (n=1).

Apenas três relatos de casos descreveram algum tipo de evento adversos grave, os quais foram: flebite química (n=1)³⁴, morte não associada diretamente à hemina pelos autores (n=2)⁴⁷ e hemólise (n=1)³⁹.

Descontinuação do tratamento devido a quaisquer eventos adversos

Não foram encontradas evidências para esse desfecho.

6.3 Qualidade geral das evidências (GRADE)

Com o objetivo de avaliar a confiança no conjunto de evidências, a avaliação pelo sistema da abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)⁵⁴ foi realizada apenas para desfechos primários (eventos adversos graves e dor), avaliados nas séries de casos incluídas neste relatório. A avaliação apresentada no **quadro 4**, com resumo dos resultados feito de maneira descritiva, atribui uma certeza geral de evidência *muito baixa* para ambos os desfechos, tanto devido ao delineamento dos estudos, quanto pelas falhas metodológicas apresentadas.

Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários com resultados descritos nas séries de casos incluídas neste PTC, a partir da ferramenta GRADE.

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
Estudos (participantes)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Impacto	Importância
Dor								
1 série de casos ³³ 108 participantes 60 em uso de hemina	muito grave ^a	não grave	grave ^{b, c}	não grave ^d	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Em Bonkovsky et al (2014) ³³ , 55% relataram ter recebido hemina durante as crises agudas; destes, 74% (estima-se que sejam 37 participantes) avaliaram a hemina como “muito eficaz” na melhora da dor abdominal. Também 6 relatos de caso ^{38,40,46,49-51} relataram melhora da dor com o uso do medicamento. Em nenhum dos casos foi usada escala para mensuração do desfecho.	CRÍTICO
Eventos adversos graves								
2 série de casos ^{31,32} Anderson e Collins (2006) ³² : 90 participantes usaram hemina para tratamento agudo Pierach et al (1980) ³¹ : 57 participantes com porfirias agudas de ambos os sexos em uso de hemina para crises	muito grave ^a	não grave	muito grave ^{b, e}	não grave ^d	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Para Anderson e Collins (2006) ³² , quatro eventos adversos graves foram indicados: "reação adversa ao medicamento" (moderada, provavelmente relacionada), reação no local da injeção (grave, provavelmente relacionada), flebite (grave, provavelmente relacionada) e pirexia e bacteremia (moderada, possivelmente relacionada). Nenhuma das 3 mortes indicadas no estudo foi considerada relacionada ao Panhematin®. Em Pierach et al (1980) ³¹ , a hemina foi descrita como “bem tolerada” pela maioria dos 57 participantes do estudo (dados quantitativos não apresentados pelos autores). Apenas 3 relatos de casos descreveram algum tipo de evento adversos grave, os quais foram: flebite química (n=1) ³⁴ , morte não associada diretamente à hemina pelos autores (n=2) ⁴⁷ e hemólise (n=1) ³⁹ .	CRÍTICO

a. Os estudos foram classificados com muito alto ou alto risco de viés: com incertezas na inclusão dos participantes e/ou dos dados, desfechos de interesse descritos de forma secundária e heterogênea, uma vez que não eram o objetivo principal deles e possíveis co-intervenções não descritas. b. Os estudos consideraram pacientes de ambos os sexos e de tipos diferentes de porfirias agudas. c. Dor avaliada sem escala adequada e possivelmente de forma heterogênea entre os centros. d. Apesar do pequeno tamanho amostral caracterizar incertezas, a doença tem uma prevalência baixa por ser rara. e. Os eventos adversos graves em Anderson e Collins (2006), por exemplo, não foram propriamente relatados como relacionados ao medicamento estudado porque a relação de causalidade foi estabelecida somente depois, já que não havia um controle dos relatos, a partir da avaliação dos pesquisadores.

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os resultados para o desfecho primário de eficácia “dor” sugerem que a hemina contribua para a resolução de ataques porfíricos, mas a certeza dessa evidência é muito baixa. Destaca-se o fato de que esse desfecho foi avaliado apenas em uma série de casos e em 6 relatos de casos relataram resultados para esse desfecho. Os resultados são sempre apresentados de forma pouco objetiva, sem o uso de escalas, validadas ou não. Além disso, os estudos não tinham cegamento de participantes e eram de delineamento que limitavam muito as conclusões. Nenhuma das séries de casos avaliou ou descreveu resultados para o desfecho secundário “níveis urinários de PBG e ALA”; 15 relatos de casos apresentaram resultados para níveis de PBG e/ou ALA, todos indicando redução ou manutenção dos níveis. Nenhum estudo avaliou qualidade de vida.

Quanto à segurança, os dados também são ainda mais escassos, o que levou a agência sanitária dos Estados Unidos (*Food and Drug Administration* – FDA) a exigir a condução de um estudo³². Duas séries de casos e três relatos de casos descreveram resultados para eventos adversos graves e não foram identificadas novas preocupações além daquelas descritas em bula (cefaleia, pirexia, reações no local da infusão e flebite, por exemplo).

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

Foi realizada uma análise de custo-efetividade da hemina (Panhematin®) para o tratamento de mulheres com ataques de porfiria aguda intermitente (PAI) relacionados com o ciclo menstrual, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Tendo em vista a escassez de evidências diretas disponíveis para a condução dessa análise, foram obtidos dados reportados em estudos não incluídos na síntese de evidências sobre eficácia da hemina, mas que relatavam a evolução do quadro clínico de paciente com porfirias agudas.

O desfecho utilizado para a construção da avaliação econômica foi a mortalidade durante o ataque, baseado no estudo publicado por Jaramillo-Calle et al (2020)⁵⁵. Nesse estudo de revisão em que foram revisados os resultados do tratamento de 101 pacientes colombianos com diagnóstico presumido de porfiria hepática aguda (PHA) entre 1944 e 2018. Uma análise conjunta de 53 pacientes com diagnóstico confirmado de PHA foi realizada, sendo que 98% desses pacientes foram diagnosticados com PAI. Os autores relataram que a mortalidade durante as crises daqueles pacientes que não receberam hemina foi aproximadamente duas vezes mais frequente do que os pacientes tratados com hemina (31% vs. 17%)⁵⁵. O dado de mortalidade durante o ataque refere-se à vida toda do paciente, não fazendo distinção entre ser o primeiro ou os ataques subsequentes. Para simplificar a análise, no entanto, essa mortalidade foi considerada como sendo anual.

Um modelo de árvore de decisão foi desenvolvido com o objetivo de reproduzir um ano de vida dos pacientes, no qual utilizou-se a coorte hipotética de 1 paciente (**figura 1**).

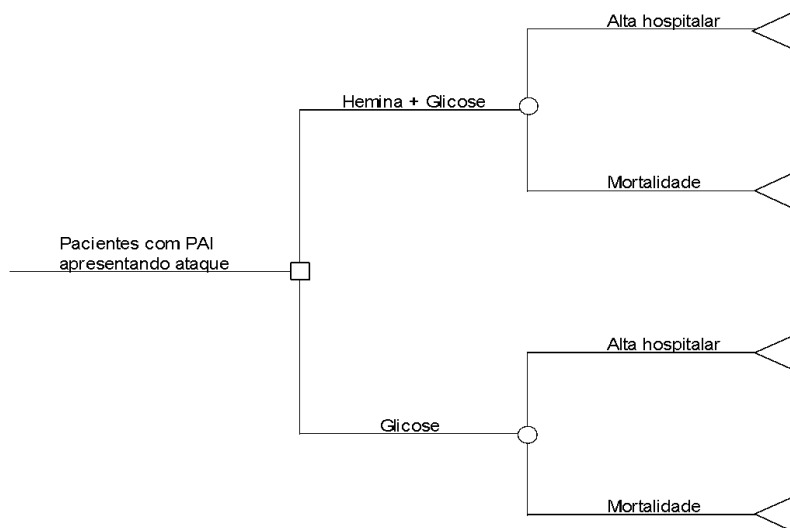


Figura 1. Modelo de árvore de decisão.
Fonte: autoria própria.

Os custos diretos considerados no modelo foram: custos de tratamento com as terapias selecionadas e custo de internação. Os custos indiretos não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas Diretrizes para elaboração de avaliações econômicas em saúde publicadas pelo Ministério da Saúde⁵⁶. Um resumo dos parâmetros utilizados no modelo está descrito na **tabela 1**.

Considerando o horizonte temporal de um ano e os potenciais benefícios clínicos entre as terapias, a razão de custo-efetividade incremental da hemina em comparação à glicose foi de R\$ 1.101.525,27 por vida salva.

Foram realizadas análise de sensibilidade determinística e probabilística. Por não haver dados consistentes, considerou-se uma variação de 10% nas taxas de mortalidade durante os ataques e um máximo de 34% durante os ataques sem a utilização de hemina e de 19% com a utilização da hemina^{61,62}. A variação da dose da hemina foi baseada na descrição da bula²⁴ e, para a variação do tempo de internação, considerou-se os estudos utilizados para o caso base^{33,55}. Os demais parâmetros estão descritos na **tabela 2**.

Tabela 1. Recursos e custo de tratamento utilizados no caso base: Heminas + glicose vs glicose.

Tecnologias	Esquema terapêutico	Custo unitário	Custo Total	Fonte
Hemina	3-4 mg/kg por 4 dias Equivale a 1 frasco/dia ¹	R\$ 24.583,16/ frasco	R\$ 73.749,48	Anderson, 2006 ³² ; CMED ²⁹ ; IBGE ⁵⁷
Internação – grupo intervenção	7,5 dias	R\$ 139,42	R\$ 1.045,65	SIGTAP- 03.03.03.004-6 – tratamento de distúrbios metabólicos ⁵⁸
Internação – grupo controle	11 dias	R\$ 139,42	R\$ 1.533,62	SIGTAP- 03.03.03.004-6 – tratamento de distúrbios metabólicos ⁵⁸
Glicose alta dosagem – grupo Hemina²	300-400g/dia por de 0,2 dias	R\$ 44,21	R\$ 18,57	HC/FMRP-USP ⁵⁹ ; CMED ²⁹ ; Blaylock, 2020 ⁶⁰
Glicose alta dosagem – grupo controle²	300-400g/dia por 11 dias	R\$ 44,21	R\$ 486,31	HC/FMRP-USP ⁵⁹ ; CMED ²⁹
Após a alta hospitalar – visitas a especialistas³	2,6	R\$ 10,00	R\$ 26,00	03.01.01.007-2 - Consultas médica em atenção especializada ⁵⁸ ; Blaylock, 2020 ⁶⁰
Após a alta hospitalar – visitas a emergência³	0,4	R\$ 11,00	R\$ 4,40	03.01.06.009-6 – atendimento médico em unidade de pronto atendimento ⁵⁸ ; Blaylock, 2020 ⁶⁰

Notas: 1 – o cálculo foi baseado no peso médio da população feminina brasileira entre 15 e 44 anos de idade, publicado pelo IBGE.

2- Para o cálculo do custo da glicose, foi considerado a média dos preços das apresentações de glicose disponíveis no Brasil com 50g ou mais de glicose por frasco.

3- Considerou-se o número de consultas médias por ano de pacientes que não faziam uso da hemina de forma profilática.

CMED = Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos. IBGE = Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

Tabela 2. Parâmetros utilizados nas análises de sensibilidade – Custo-efetividade.

Parâmetro	Mínimo	Caso Base	Máximo	Fonte
Taxa de mortalidade – hemina ^a	7%	17%	19%	Mínimo: premissa Máximo: ⁶²
Taxa de mortalidade – glicose ^a	21%	31%	34%	Mínimo: premissa Máximo: ⁶¹
Custo da hemina	R\$ 30.590,03	R\$ 24.583,16	R\$36.708,04	Caso base: PMVG18% - CMED; Mínimo: PMVG0% - CMED; Máximo: PMVG18% + 20% ²⁹
Custo da glicose	R\$ 11,54	R\$ 44,21	R\$ 77,16	Caso base: média dos preços das apresentações de glicose PMVG 18%; Mínimo: menor valor - PMVG0% Máximo: maior valor PMVG 18%
Dose utilizada durante a internação – hemina	2 mg/kg por 3 dias	3-4 mg/kg por 4 dias	6mg/kg por 14 dias	Bula do medicamento ²⁴
Tempo de internação – Hemina	4,0	7,5	11,0	Desvio padrão - tempo de internação para pacientes que fizeram o uso da hemina ¹
Tempo de internação - glicose	2,0	11,0	28,0	Amplitude - tempo de internação para pacientes que fizeram o uso do placebo ²
Consultas com especialista (após a alta)	0	2,6	7,1	Número de consultas com especialistas por ano de pacientes que não fazem uso da hemina profilática ¹
Consultas em emergência (após a alta)	0	0,4	1,7	Número de consultas em emergência por ano de pacientes que não fazem uso da hemina profilática ¹

Notas: a – as taxas de mortalidade foram convertidas em probabilidade de morrer (Fleurence, RL; Hollenbeak, CS. Rates and Probabilities in Economic Modelling Transformation, Translation and Appropriate Application. Pharmacoeconomics 2007; 25 (1): 3-6)

Na análise de sensibilidade univariada, os parâmetros que mais impactaram o resultado foram a dose da hemina e a mortalidade do grupo com o comparador (tabela 3; figura 2). Pela análise de sensibilidade probabilística, 95% dos valores da RCEI estão dentro de R\$ 3.408.961,38.

Tabela 3. Resultados na análise de sensibilidade univariada – Custo-efetividade

Parâmetro	Mínimo	Máximo
Peso corporal	R\$ 1.101.525,27	R\$1.101.525,27
Número de consultas em emergência por ano	R\$ 1.101.520,87	R\$1.101.539,57
Número de consultas com especialistas por ano	R\$ 1.101.499,27	R\$1.101.570,27
Custo da glicose	R\$ 1.104.661,32	R\$1.098.362,35
Tempo de internação_Hemina	R\$ 1.097.097,95	R\$1.105.952,60
Tempo de internação_Glicose	R\$ 1.116.519,85	R\$1.073.202,19
Custo da hemina	R\$879.492,08	R\$1.323.558,47
Mortalidade_Hemina	R\$492.040,79	R\$1.298.304,18
Mortalidade_Glicose	R\$ 3.669.991,53	R\$920.496,48
Dose da hemina	R\$823.983,78	R\$3.876.940,25

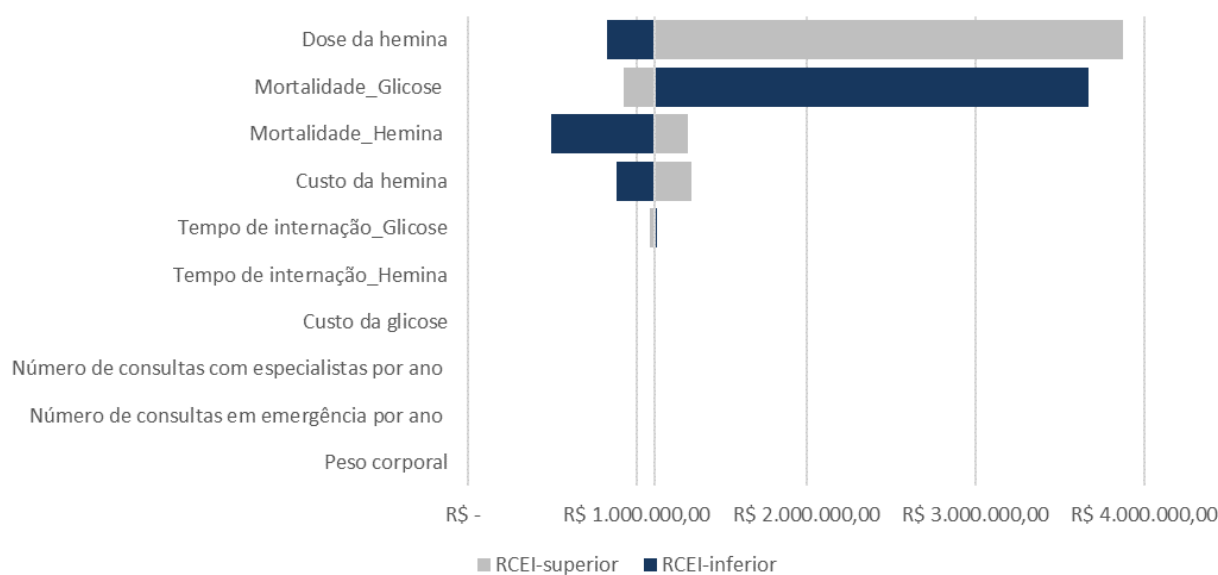


Figura 2. Resultado da Análise de sensibilidade univariada – Custo-efetividade.

Apesar da importância da construção de um modelo que simule a utilização durante os ataques da Porfíria, os resultados de RCEI obtidos foram construídos sob muita incerteza. Há clara limitação das evidências científicas sobre a melhora dos pacientes durante o ataque de PAI, principalmente, por não haver nenhuma publicação de estudo controlado e randomizado que avalie a hemina (Panhematin®) em relação a outros tratamentos. Os dados de mortalidade utilizados são baseados em estudos observacionais que comparam cenários antes e após a entrada da hemina nos países. Sem um estudo comparativo que avalie a efetividade do medicamento, não é possível afirmar que a utilização da hemina é

responsável, sozinha, pela redução da mortalidade intra-hospitalar. Outra limitação importante é o não delineamento da população elegível em bula para o tratamento nos estudos avaliados. Ou seja, o dado de mortalidade utilizado no modelo não condiz especificamente à população de mulheres com ataques recorrentes de PAI relacionados ao ciclo menstrual.

Por outro lado, apesar de ser frágil o dado sobre a mortalidade em relação à utilização ou não de hemina, outros estudos observacionais relataram a redução da mortalidade durante os ataques após o início da comercialização nos países. Como a hemina é um medicamento que está há muitos anos sendo comercializado em outros países, não são esperados novos estudos clínicos que avaliem o medicamento frente a outras opções terapêuticas.

7.2 Impacto orçamentário

Foi simulado o impacto orçamentário da incorporação da hemina (Panhematin®) no tratamento de ataques relacionados ao ciclo menstrual em mulheres com PAI, sob a perspectiva do SUS (**figura 3**).



Figura 3. Modelo de impacto orçamentário da incorporação da hemina (Panhematin®) no SUS.

Adotou-se uma perspectiva epidemiológica para a determinação da população elegível ao tratamento com o Panhematin® (hemina). A população-alvo do tratamento com hemina consiste em mulheres com PAI com ataques recorrentes temporariamente relacionados com o ciclo menstrual, depois da suspeita ou da confirmação de que o tratamento inicial com carboidratos foi inadequado. No entanto, não há dados epidemiológicos de prevalência ou incidência de PAI no Brasil e os dados de outros países também são escassos e estimados apenas a partir da identificação de pacientes sintomáticos. Na literatura, a prevalência de casos sintomáticos de PAI em outros países variou entre 5,5 e 192 casos por um milhão de habitantes⁶³. Para o cálculo da população brasileira, foram utilizados os dados do maior desses estudos, o qual foi conduzido na Europa e relatou prevalência de 5,9 pacientes por um milhão de habitantes e incidência de 0,13 de casos por milhão de habitantes por ano⁶³.

As taxas de prevalência e incidência foram aplicadas na projeção da população brasileira entre os anos de 2022 e 2026, publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)⁶⁴. A proporção de mulheres do total de pacientes com PAI, a proporção de pacientes com ataques recorrentes e passíveis de internação e aqueles relacionados ao ciclo menstrual foram baseadas em dados brasileiros de uma série de casos com 37 pacientes⁶⁵. Para o cálculo do número de ataques, considerou-se a população com mais de 4 ataques por ano como recorrente (45,9%) e como sendo passíveis de internação aqueles moderados e severas (72%)⁶⁵.

A proporção de ataques que foram tratados com hemina na série de casos brasileira foi de 10%⁶⁵. No entanto, o medicamento não estava disponível no Brasil na época da sua condução. Por esse motivo, considerou-se que 70% dos casos fariam uso da hemina, como relatado no estudo publicado por Hift (2005)⁶⁶ sobre pacientes com PAI e porfiria variegata na África do Sul. Os dados utilizados para o cálculo da população elegível e do número de ataques que potencialmente seriam tratados com a hemina estão descritos na **tabela 4**.

Tabela 4. Dados utilizados para o cálculo da população elegível para o tratamento com hemina.

População	Caso base	Fonte
Prevalência	5,9/1.000.000	Elder 2013 ¹⁴
Incidência	0,13/1.000.000/ano	Elder 2013 ¹⁴
Proporção de mulheres	73%	Puglia, 2001 ⁶⁵
Número de ataques		
≥4 ataques por ano ¹	45,9%	Puglia, 2001 ⁶⁵
Ataques relacionadas ao ciclo menstrual ²	18%	Puglia, 2001 ⁶⁵
Ataques moderados a graves que requerem hospitalização	72%	Puglia, 2001 ⁶⁵
Utilização da hemina		
Proporção de ataques que necessitaram de hemina	70%	Hift 2005 ⁶⁶

Notas: 1- Considerou-se que 45,9% tiveram 4 ataques no ano e 35,1% tiveram 5 ataques⁶⁵; 2 - A proporção de ataques relacionadas ao ciclo menstrual foi de 18%, considerando a proporção dos ataques relacionados ao ciclo menstrual e a utilização de anticoncepcional em relação ao total de ataques em mulheres⁶⁵.

Foram considerados os mesmos recursos e custos associados utilizados na análise de custo-efetividade. E, para o cálculo de impacto orçamentário, assumiu-se disponibilidade da hemina no mercado de forma progressiva, iniciando com 50% dos ataques elegíveis tratados com o medicamento em 2022, 60% em 2023, 70% em 2024, 80% em 2025 e 100% em 2026. Então, como resultados, estima-se que 925 mulheres possuem PAI no Brasil e 184 ataques sejam passíveis de serem tratados com hemina (Panhematin®) em 2022 (**tabela 5**).

A partir do total de pacientes elegíveis, dos ataques passíveis de tratamento com a hemina, dos custos totais de tratamento das terapias e suas participações de mercado, calculou-se o impacto orçamentário da incorporação da hemina (Panhematin®) no SUS. O modelo, em um cenário sem a hemina versus com incorporação do medicamento, mostrou um impacto orçamentário incremental de R\$ 11.143.538,91 no primeiro ano, atingindo R\$ 82.998.573,54 em cinco anos (**tabela 6; figura 4**).

Tabela 5. Número de ataques relacionados à Porfíria aguda intermitente (PAI) por ano que seriam tratados com a hemina.

	2022	2023	2024	2025	2026
Projeção da população brasileira (dados do IBGE⁵⁷)	214.828.540	216.284.269	217.684.462	219.029.093	220.316.530
População com PAI					
Prevalência (por 1.000.000 de habitantes)	1.267	1.276	1.284	1.292	1.300
Incidência (por 1.000.000/ano)	-	28	28	28	29
Total da população com PAI no Brasil	1.267	1.304	1.313	1.321	1.329
Proporção de mulheres com PAI					
Mulheres com PAI	925	952	958	964	970
Número de ataques					
4 ataques por ano	400	411	414	417	419
5 ataques por ano	1624	1671	1682	1692	1702
Total de ataques por ano	2024	2082	2096	2109	2121
Utilização da hemina					
Ataques relacionados ao ciclo menstrual	364	375	377	380	382
Ataques moderados a graves que requerem hospitalização	262	270	272	273	275
Proporção de ataques que necessitaram de hemina	184	189	190	191	192
Participação de mercado/disponibilidade da hemina	92	113	133	153	192

Tabela 6. Impacto orçamentário da incorporação da hemina (Panhematin®) no SUS.

	Cenário atual		Cenário Proposto		
	Hemina + Glicose	Glicose	Hemina + Glicose	Glicose	Impacto orçamentário
2022	R\$ 0,00	R\$ 370.813,04	R\$ 11.328.945,43	R\$ 185.406,52	R\$ 11.143.538,91
2023	R\$ 0,00	R\$ 381.551,57	R\$ 13.988.430,44	R\$ 152.620,63	R\$ 13.759.499,49
2024	R\$ 0,00	R\$ 384.021,68	R\$ 16.425.487,76	R\$ 115.206,51	R\$ 16.156.672,58
2025	R\$ 0,00	R\$ 386.393,77	R\$ 18.887.940,06	R\$ 77.278,75	R\$ 18.578.825,04
2026	R\$ 0,00	R\$ 388.664,97	R\$ 23.748.702,49	R\$ 0,00	R\$ 23.360.037,52
Total – 5 anos	R\$ 0,00	R\$ 1.911.445,04	R\$ 84.379.506,17	R\$ 530.512,41	R\$ 82.998.573,54

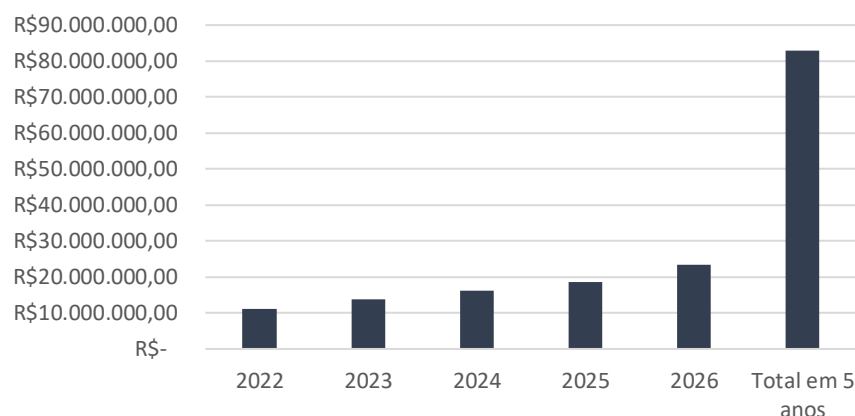


Figura 4. Representação do impacto orçamentário da incorporação da hemina (Panhematin®) no SUS.

A análise de sensibilidade demonstrou que a posologia da hemina (Panhematin®) tem um grande impacto no modelo, caso seja utilizada a maior dosagem recomendada na bula do medicamento. Outros parâmetros que tiveram influência no modelo são aqueles relacionados com a proporção de pacientes elegíveis para o tratamento com a hemina (tabela 7; figura 5).

Tabela 7. Resultado da análise de sensibilidade – incorporação da hemina no SUS.

	Impacto orçamentário - Hemina	
	Mínimo	Máximo
Dose da hemina	R\$ 62.085.586,18	R\$ 292.128.447,17
Relacionado ao ciclo menstrual	R\$ 36.888.254,91	R\$ 235.162.625,03
Participação no mercado	R\$ 28.721.026,66	R\$ 114.884.106,62
Proporção de uso da hemina	R\$ 65.213.164,92	R\$ 106.712.451,69
Proporção hospitalizada	R\$ 59.943.414,22	R\$97.984.427,10
Prevalência	R\$ 70.574.079,64	R\$ 100.945.064,73
Proporção de mulheres	R\$ 65.944.072,13	R\$94.368.241,15
4 ataques por ano	R\$ 67.818.221,73	R\$98.178.925,35
5 ataques por ano	R\$ 64.023.133,77	R\$ 101.974.013,31
Custo da hemina	R\$ 66.572.097,80	-
Incidência	R\$ 82.760.248,38	R\$83.356.061,27

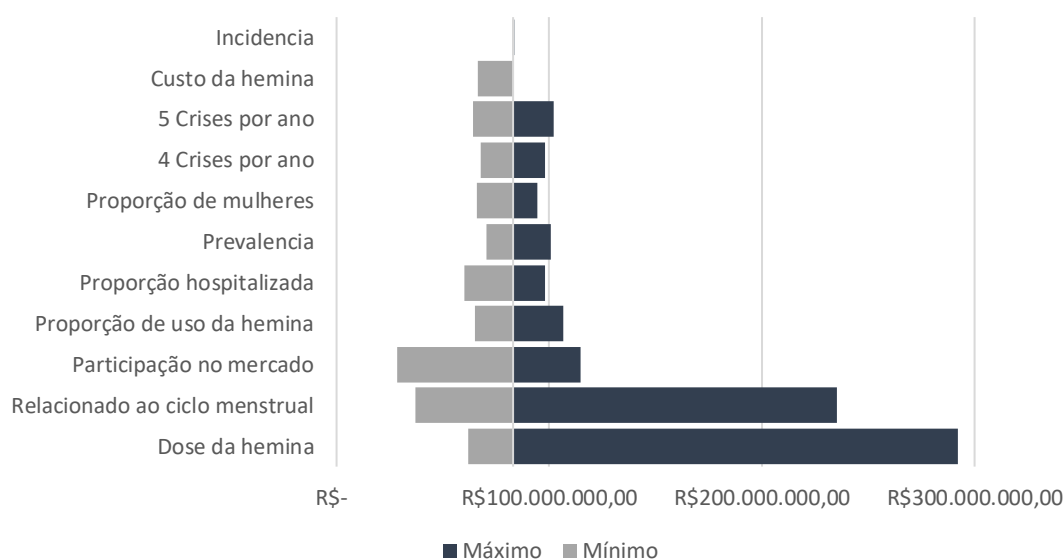


Figura 5. Gráfico de tornado – resultado da análise de sensibilidade

Assim como a avaliação de custo-efetividade, os resultados obtidos no impacto orçamentário também estão baseados em incertezas. Não há dados consistentes sobre a prevalência e a incidência da doença no país ou sobre os dados correspondentes à indicação em bula do medicamento.

8. ACEITABILIDADE

Os estudos de mundo real em países onde a hemina está aprovada há mais tempo sugerem que o seu uso (não especificando se para tratamento ou profilaxia) seria bem aceito já que a maioria dos pacientes relatam sua utilização^{13,60}.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

A hemina (Panhematin®) é o único medicamento aprovado no Brasil para o tratamento de ataques porfíricos. No entanto, a indicação em bula é bastante restrita: tratamento dos ataques recorrentes de PAI, temporariamente relacionados com o ciclo menstrual em mulheres afetadas, quando o tratamento inicial com glicose é sabido ou suspeito de ser inadequado. O uso é aprovado apenas para adultos e contraindicado para menores de 16 anos²⁴ e exclusivamente direcionado para o ambiente hospitalar sob a supervisão direta de médicos e profissionais de saúde experientes no tratamento das porfírias e a partir de infusão intravenosa lenta para evitar problemas no local da injeção. O medicamento exige também preparação da solução de hemina por se tratar de uma apresentação em pó liofilizado, reconstituído

imediatamente antes do uso por questões de estabilidade. Com uma mudança na apresentação em 2017, um frasco do medicamento tende a ser suficiente para uma dose²⁵, o que facilita sua implementação.

10. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi encontrado um documento de avaliação de tecnologia em saúde desenvolvida pela *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) para injeção de hemina (Panhematin®) em pacientes com porfirias agudas, de 2019, onde concluiu-se que não foram identificados relevantes avaliações de tecnologia de saúde, revisões sistemáticas, metanálises, ensaios clínicos randomizados, estudos não randomizados, avaliações econômicas ou diretrizes baseadas em evidências sobre hemina injetável para pacientes com porfiria aguda⁷¹. A mesma agência realizou análise de impacto orçamentário e a finalizou informando que o medicamento tem um alto custo e incertezas sobre os potenciais benefícios do medicamento⁷². Além disso, foi identificado um relatório preliminar de avaliação de tecnologia sanitária de 2018 do *Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación* (IETSI) do Peru, no qual avalia-se a evidência sobre o uso de hemina humana para o tratamento de crises aguda de PAI concluindo que, frente à escassez de evidências, um balanço desfavorável de riscos e benefícios, e um perfil de custo-oportunidade também desvantajoso, a tecnologia não seria aprovada para a incorporação⁷³. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) não fez avaliação do medicamento arginato de heme (Normosang®), um produto similar ao Panhematin® disponível na Europa, ainda que o cite como única tecnologia aprovada no Reino Unido para o tratamento de crises de porfiria¹⁰.

11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de mulheres com ataques de porfiria aguda intermitente (PAI) relacionados com o ciclo menstrual. A busca foi realizada em fevereiro de 2022 e atualizada em maio de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (i) CliniCalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Porphyria, Acute Intermittent | Phase 2, 3, 4;
- (ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (Acute intermittent porphyria) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)).

Foram considerados estudos clínicos de fases 2 ou superior, inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram ou estão testando medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency*

(EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para compor o esquema terapêutico de ataques de PAI relacionados com o ciclo menstrual.

Vale ressaltar que o medicamento givosirana foi identificado nas buscas. Entretanto, o ensaio clínico identificado no Clinicaltrials avalia o uso da givosirana no tratamento de porfirias hepáticas agudas de forma geral, sem especificar a inclusão de PAI relacionada ao ciclo menstrual⁶⁷. O mesmo acontece para a indicação clínica do medicamento aprovada na Anvisa (2020), FDA (2019) e EMA (2020)⁶⁸⁻⁷⁰.

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a perspectiva do paciente para discussão deste tema durante o período de 16/02/2022 a 21/02/2022. No total, 18 pessoas se inscreveram e os relatores titular e suplente foram definidos a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos.

A representante titular relatou que teve uma crise grave de porfíria aguda em fevereiro de 2019, mas que já sentia dores desde a primeira menstruação. O diagnóstico de porfíria veio aos 28 anos, sendo que antes disso a paciente foi submetida a outras formas de tratamento, inclusive uma cirurgia, que não foram eficazes devido ao diagnóstico incorreto. Após a crise, ficou internada por um mês até receber o diagnóstico de porfíria. Ao receber o diagnóstico, recomendaram-lhe o tratamento com glicose e dieta rica em carboidratos, contudo, não teve melhora. A paciente sofreu com dores, convulsões e dificuldades respiratórias no período. Na ocasião, a Hemina ainda não era regulamentada pela Anvisa, em razão disso a Associação Brasileira de Porfíria (ABRAPO) cedeu oito doses de Hemina.

Inicialmente, ela tomou quatro doses, mas não teve a melhora esperada pelos médicos. Por isso, precisou tomar mais quatro doses. Após o novo ciclo e completar as oito doses, a paciente recebeu alta hospitalar. Contudo, ainda não foi suficiente e a paciente relata ainda ter dores crônicas, para as quais a paciente segue fazendo uso de opioides, e crises recorrentes em decorrência da flutuação hormonal. Todo mês, durante o período menstrual, ela ainda sofre com dores e passou por reabilitação física para conseguir voltar a caminhar.

No período da internação, a paciente e sua família sofreram também com outros fatores decorrentes da sua internação. A mãe precisou parar de trabalhar para fazer o acompanhamento da filha no hospital, uma vez que esta estava totalmente paralisada. O esposo também precisou se afastar do trabalho para dar suporte durante a internação e o período de reabilitação.

Em 2020, ela teve outra crise grave e, após judicialização, conseguiu acesso à Hemina. A última vez que fez uso do medicamento foi em fevereiro de 2021, com a administração de quatro doses. Quando as crises não são graves, a paciente segue o tratamento com glicose, geralmente no período pré-menstrual. A paciente afirma que, sem o uso da Hemina durante o período de internação, provavelmente teria ido a óbito, em decorrência das dores agudas e lesões causadas.

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em uma revisão sistemática com estratégia de busca e critérios de elegibilidade abrangentes, não foi localizado nenhum ECR ou estudo observacional comparativo com resultados publicados. Foram incluídas 3 séries de casos com evidências sobre o uso de hemina no tratamento de pacientes com porfirias agudas e 18 relatos de casos sobre o uso de hemina no tratamento de mulheres com PAI. Deve-se levar em consideração que nenhum dos estudos fez comparação da hemina com outra alternativa terapêutica ou placebo, nem havia cegamento de participantes; todas as séries de casos apresentam alto risco de viés e outras limitações críticas e os resultados de relatos de casos precisam ser interpretados com muita cautela considerando as limitações metodológicas intrínsecas a esse tipo de evidência.

Em diversos momentos da sua história, a hemina (Panhematin®) levantou preocupações quanto à falta de evidências. Em 2000, a FDA exigiu que o medicamento fosse retirado do mercado até que um estudo clínico aberto fosse conduzido para confirmar a sua segurança. Trata-se do estudo de Anderson e Collins (2006)³², que foi incluído neste relatório e que deveria ser o único ensaio clínico do medicamento até então. Entretanto, devido às limitações do desenho do estudo, os autores acrescentam apenas informações de mundo real sobre como as porfirias agudas são diagnosticadas, como a hemina é usada para tratamento e profilaxia e como os médicos percebem sua eficácia. Apesar de fornecer evidências acerca da segurança do medicamento, o estudo não foi desenhado para medir a sua eficácia, sendo classificado como série de casos.

No cenário atual, avaliar a eficácia e a segurança do medicamento é um verdadeiro desafio. Além do delineamento dos estudos, a descrição incompleta e a avaliação subjetiva dos resultados foram duas grandes dificuldades enfrentadas. Outras limitações importantes foram a população diferente da estabelecida na pergunta de pesquisa e apresentação combinada de resultados de pacientes em tratamento agudo e profilático com hemina.

Na plataforma ClinicalTrials.gov, há dois ensaios clínicos em andamento sobre o uso de Panhematin® nas porfirias agudas^{52,53}, ambos os estudos são conduzidos pelo mesmo grupo de pesquisa e têm conclusão prevista para o segundo semestre de 2023. Espera-se que esses estudos acrescentem evidências importantes e resolvam lacunas acerca da eficácia e segurança do Panhematin®.

Um modelo de custo-efetividade, baseando-se no desfecho de mortalidade, sob a perspectiva do SUS, com horizonte temporal de um ano, e incluindo apenas custos diretos (de tratamento com as terapias selecionadas e de internação) projetou a relação entre custo da intervenção (hemina + glicose) e do comparador (glicose) estimando a razão de custo-efetividade incremental da hemina em comparação à glicose em R\$ 1.101.525,27 por vida salva. Adotando-se uma perspectiva epidemiológica considerando os dados de prevalência e incidência de PAI disponíveis em literatura e aplicados ao contexto do Brasil, a incorporação da hemina (Panhematin®), no SUS, geraria um impacto orçamentário incremental de cerca de R\$ 11,1 milhões no primeiro ano, atingindo quase R\$ 83 milhões em cinco anos.

A hemina (Panhematin®) é a única terapia aprovada para o tratamento de crises de porfiria aguda no Brasil. Chama a atenção que a bula apresente uma indicação tão restritiva uma vez que os estudos não incluíram apenas mulheres com ataques agudos de PAI relacionados com o ciclo menstrual, mas essa restrição possivelmente esteja relacionada à limitação das evidências disponíveis e o fato de que o medicamento é aprovado como órfão. Estudos com dados de mundo real descrevem a mortalidade por PAI em outros países antes e após o início da comercialização de hemina, sugerindo que o produto possa ter contribuído para a redução desse parâmetro, porém são estudos nos quais os pacientes podem ter usado Panhematin® ou Normosang®¹³ ou que avaliaram os custos do sistema de saúde norte americano com pacientes com PAI tratados com hemina⁶⁰. Entretanto, não é possível afirmar se a queda na taxa de mortalidade dos pacientes tem associação direta com o uso da hemina ou reflete a melhoria do processo de diagnóstico e de manejo de crises.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros presentes no plenário da Conitec, em sua 110ª Reunião Ordinária, realizada no dia 06 de julho de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de Panhematin® para o tratamento da porfiria aguda intermitente relacionados com o ciclo menstrual no SUS. Para essa recomendação, a Conitec considerou que as evidências acerca da eficácia e segurança do medicamento são escassas e de baixa qualidade.

15. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 51 de 2022 ficou vigente no período entre 01/08/2022 e 22/08/2022. Foram recebidas 285 contribuições, sendo 65 pelo formulário para técnicas-científicas e 220 pelo outro, sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram

consideradas apenas aquelas contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do relatório em consulta. Ele é estruturado em cinco blocos de perguntas: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do relatório em consulta. Ele está estruturado em três blocos de perguntas: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os dois formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>).

15.1 Contribuições técnico-científicas

Das 65 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema, 53 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco) ou não eram relacionadas ao tema. Exceto uma, todas as outras contribuições (n=52; 98,1%) discordaram da recomendação inicial da Conitec.

15.1.1 Perfil dos participantes

A maioria das contribuições técnico-científicas foram de pessoas físicas (n=63; 96,9%), com uma metade delas sendo de familiares, amigos ou cuidadores de paciente e a outra dividida quase igualmente entre pacientes, profissionais de saúde e interessados no tema. Mais informações sobre o perfil dos participantes podem ser observadas na **tabela 8**.

Tabela 8. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 51/2022, de acordo com a origem.

Características	Número absoluto (%)
Pessoa física	
Paciente	9 (13,8)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	31 (47,7)
Profissional de saúde	12 (18,5)
Interessado no tema	11 (17,0)
Pessoa jurídica	
Empresa	-
Empresa fabricante de tecnologia avaliada	1 (1,5)
Grupos/associação/organização de pacientes	1 (1,5)

Com relação às características sociodemográficas dos participantes, dois terços (n=44; 67,7%) eram do sexo feminino, outros 44 deles (67,7%) de cor branca, 48 (73,8%) com a idade entre 25 e 59 anos, e outros 48 (73,8%) das regiões Sudeste e Nordeste do Brasil. A maioria dos participantes ficou sabendo da consulta pública por amigos, colegas ou profissionais de trabalho (n=29; 44,7%), por associação/entidade de classe (n=18; 27,7%) ou por redes sociais (n=10; 15,4%). Detalhes podem ser consultados na **tabela 9**.

Tabela 9. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 51/2021, no formulário técnico-científico.

Características	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	44 (67,7)
Masculino	21 (32,3)
Cor ou etnia	
Amarelo	1 (1,5)
Branco	44 (67,7)
Indígena	-
Pardo	17 (26,2)
Preto	3 (4,6)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	1 (1,5)

Características	Número absoluto (%)
18 a 24 anos	7 (10,8)
25 a 39 anos	24 (36,9)
40 a 59 anos	24 (36,9)
60 anos ou mais	4 (6,2)
Não respondeu	5 (7,7)
Regiões Brasileiras	
Norte	1 (1,5)
Nordeste	11 (17,0)
Sul	8 (12,3)
Sudeste	37 (56,9)
Centro-Oeste	3 (4,6)
Não respondeu	5 (7,7)
Como ficou sabendo da consulta pública?	
Amigos, colegas ou profissionais de trabalho	29 (44,7)
Associação/entidade de classe	18 (27,7)
Diário Oficial da União	1 (1,5)
E-mail	1 (1,5)
Site da Conitec	5 (7,7)
Redes sociais	10 (15,4)
Outro meio	1 (1,5)

15.1.2 Síntese e análise das contribuições técnico-científicas

No espaço para opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec, apenas uma contribuição relacionada ao tema optou por “Não acho que deve ser incorporado no SUS”, enquanto todas as outras escolheram “Eu acho que deve ser incorporado no SUS”. Estes últimos alegaram a necessidade da tecnologia pela dificuldade de acesso, incluindo um preço alto para obtenção pelos pacientes, e por ela ser um medicamento órfão para tratamento de PAI. Ainda, tiveram comentários sobre a gravidade das crises e o quanto a tecnologia pode melhorar a qualidade de vida do paciente e a evitar óbitos. As opiniões podem ser resumidas nas duas contribuições apresentadas abaixo.

“Tenho porfiria aguda intermitente e não estaria viva hoje se não tivesse recebido a Hemina durante uma crise aguda. São dores indescritíveis por todo o corpo que não são sanadas nem mesmo com morfina na medula e que podem ser tratadas e extintas com o uso da Hemina.” (Paciente)

“A porfiria intermitente aguda é uma doença rara, mas potencialmente grave. Ter um paciente (como eu tive) com crise aguda e lesão neurológica grave (insuficiência respiratória aguda) e não ter acesso rápido ao medicamento que pararia a progressão da crise é muito doloroso.” (Profissional de saúde)

Referente às contribuições sobre evidências clínicas, 39 delas (60,0%) não apresentaram informação alguma (em branco) ou não tinham conteúdo sobre o tema em discussão. Das demais, 23 (35,4%) delas comentaram sobre o medicamento ter sido aprovado (com a eficácia sendo avaliada para isso) e sobre os benefícios para as crises recorrentes das porfírias sobre a qualidade de vida, mortalidade e correção de parâmetros bioquímicos e fisiológicos e consequente alívio dos sintomas apresentados pelos pacientes; e outras três (4,6%) indicaram dois estudos científicos sobre o tema.

O primeiro estudo citado nas contribuições (Júnior et al, 2017)⁷⁴ foi apresentado no **quadro 7** como referência excluída por não apresentar resultados para os desfechos de interesse. Ele é um relato de caso de uma paciente de 16 anos com PAI que tem ataques recorrentes devido ao ciclo menstrual e comenta o uso da hemina intravenosa associada à glicose para a correção das crises mensais desta mulher. Dos desfechos de interesse deste PTC, dor foi relatada como controlada, mas por outras intervenções farmacológicas, e a concentração urinária de PBG foi indicada somente antes do uso da hemina. Já o segundo, EXPLORE¹³, também estava no quadro em questão, mas excluído por não apresentar dados específicos para Panhematin® ou Normosang®, dificultando que houvesse qualquer análise sobre a contribuição da tecnologia em avaliação neste PTC sobre os desfechos de interesse para eficácia e segurança.

Sobre as contribuições acerca da avaliação econômica e do impacto orçamentário, 41 (63,1%) delas não apresentaram informação alguma (em branco) ou não tinham conteúdo sobre o tema em discussão. As demais reforçam o dado de que a tecnologia tem alto custo e que isso inviabiliza o acesso a ela por parte significativa dos pacientes, o que seria melhor obter via sistema público de saúde. Tiveram dois assuntos que diferiram dos demais: um pontuando que “não foram considerados todos os analgésicos e demais medicamentos (como reguladores de pressão)” e o outro indicando que “teria uma economia de recursos para o SUS, em decorrência da redução de hospitalizações”. Em relação ao primeiro, destaca-se que foi abordado no tópico “Outras terapias” para estimativa de recursos e custos nos Anexos 2 e 3 do PTC, enquanto o segundo apareceu como parâmetro importante do modelo de custo-efetividade e de impacto orçamentário. E, por fim, em relação a esta última análise, há julgamentos de que o “impacto orçamentário incremental calculado e estimado para 5 anos é baixo e acomodável ao sistema”.

15.1.3 Anexos enviados

Foram recebidos 12 anexos por 9 (13,8%) contribuintes que confirmaram o envio de algum documento, sendo que três deles vieram repetidos. Sobre os demais, um se tratava de documento pessoal do contribuinte, quatro foram declarações/receituários/depoimentos, dois artigos científicos, uma carta destinada à Anvisa pelo *Health Porphyrria Center* da *University of Texas Medical Branch* e uma contribuição formal da empresa fabricante da tecnologia avaliada. Sobre os estudos encaminhados, estão Anderson e Collins (2006)³², já considerado por este relatório, e um relato de caso⁷⁵ (Kumar et al, 2022), que foi publicado após a busca feito neste PTC. Para este último, após leitura, os autores relataram que a hemina está sendo dada semanalmente para a mulher de 21 anos para melhorar a dor e para reduzir as chances de ataques recorrentes; e informaram que os níveis de ALA e PBG foram reduzidos, apesar de não poderem ter feito uma avaliação desta evolução. Já a carta, mostra os benefícios da hemina para os pacientes com PAI e reforça a recomendação do medicamento para a indicação de ataques, utilizando como referências uma revisão narrativa⁷⁶, uma diretriz do *National Institutes of Health (NIH) -funded Porphyrrias Consortium*⁷⁷ e Bonkovsky (2014)³³ (já mencionado neste PTC).

Sobre a contribuição da empresa fabricante, também foi contrária à recomendação preliminar da Conitec à incorporação de Panhematin®. O documento enviado traz um panorama sobre a doença, sobre a ausência de PCDT para porfirias e sobre a negativa da Conitec à incorporação de givosirana em 2021. Além disso, comentou sobre a variedade das manifestações das porfirias em relação a sintomas e ataques e sobre a aprovação do medicamento tanto no Brasil quanto em outros países e a recomendação da *American Porphyrria Foundation* (2015) e da *European Porphyrria Network* (2020) para uso de hemina no manejo dos ataques de porfirias.

Sobre evidências, foi informado que a empresa realizou uma revisão sistemática e identificou dois estudos observacionais e seis séries de casos. A partir desta, afirmou-se a eficácia da hemina no controle dos sintomas dos ataques agudos e dos parâmetros bioquímicos (PBG e ALA urinários) e, para segurança, a boa tolerabilidade do medicamento. Com uso de GRADE, comenta que o conjunto de evidências foi avaliado como qualidade “muito baixa”; porém, lembram da dificuldade de realização de ensaio controlado pela natureza da doença, a raridade dela e a imprevisibilidade da (re)ocorrência dos ataques. Por fim, reforçam a presença do ensaio que está em andamento, NCT02180412, como sendo “um estudo que irá acrescentar evidências mais fortes à coletânea de dados históricos de uso de Panhematin®”.

Para as informações da contribuição referentes à avaliação econômica, a empresa reforça sobre como os ataques agudos interferem na qualidade de vida; sobre o número de hospitalizações, indicando que “em pacientes que apresentam sinais e sintomas recorrentes é significativamente maior do que aqueles que apresentam sintomas esporádicos”; e sobre o tempo de internação ser menor quando se usa hemina, considerando o dado mostrado no relatório a partir do estudo Blaylock (2020)⁶⁰. Nenhuma informação apresentada mudaria o modelo estruturado e a análise realizada no Anexo 2 deste PTC. Em relação ao impacto orçamentário incremental calculado e estimado, afirmaram que “é baixo e acomodável para o Sistema Único de Saúde”.

15.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 220 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema, 186 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco) ou não eram relacionadas ao tema. Exceto uma, todas as outras contribuições (n=219; 99,5%) discordaram da recomendação inicial da Conitec.

15.2.1 Perfil dos participantes

A maioria das contribuições sobre experiência ou opinião foram de pessoas físicas (n=216; 96,9%), com 118 delas (53,6%) sendo de familiares, amigos ou cuidadores de paciente e 55 (25,0%), de pacientes. Mais informações podem ser encontradas na **tabela 10**.

Tabela 10. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 51/2022, de acordo com a origem.

Características	Número absoluto (%)
Pessoa física	
Paciente	55 (25,0)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	118 (53,6)
Profissional de saúde	22 (10,0)
Interessado no tema	21 (9,5)
Pessoa jurídica	
Empresa	1 (0,5)
Empresa fabricante de tecnologia avaliada	-
Grupos/associação/organização de pacientes	3 (1,4)

Com relação às características sociodemográficas dos participantes, um pouco mais que dois terços (n=152; 69,1%) eram do sexo feminino, 151 (68,6%) de cor branca, 152 (69,1%) com a idade entre 25 e 59 anos e 114 (51,8%) da região Sudeste do Brasil. A maioria dos participantes ficou sabendo consulta pública por amigos, colegas ou profissionais de trabalho (n=104; 47,2%), por associação/entidade de classe (n=64; 29,1%) ou por redes sociais (n=41; 18,6%). Detalhes podem ser consultados na **tabela 11**.

Tabela 11. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 51/2021, no formulário de experiências e opiniões.

Características	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	152 (69,1)
Masculino	68 (30,9)

Cor ou etnia	
Amarelo	3 (1,4)
Branco	151 (68,6)
Indígena	-
Pardo	56 (25,5)
Preto	10 (4,5)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	2 (0,9)
18 a 24 anos	17 (7,7)
25 a 39 anos	93 (42,3)
40 a 59 anos	59 (26,8)
60 anos ou mais	18 (8,2)
Não respondeu	31 (14,1)
Regiões Brasileiras	
Norte	1 (0,5)
Nordeste	33 (15,0)
Sul	28 (12,7)
Sudeste	114 (51,8)
Centro-Oeste	13 (5,9)
Não respondeu	31 (14,1)
Como ficou sabendo da consulta pública?	
Amigos, colegas ou profissionais de trabalho	104 (47,2)
Associação/entidade de classe	64 (29,1)
Diário Oficial da União	-
E-mail	7 (3,2)
Site da Conitec	1 (0,5)
Redes sociais	41 (18,6)
Outro meio	3 (1,4)

15.2.2 Experiência com a tecnologia avaliada

De todas as contribuições enviadas, metade delas (n=109; 49,5%) indicaram não ter experiência com a tecnologia em avaliação. A outra parte foi dividida entre contribuintes que tiveram contato com o medicamento como pacientes (n=38; 17,3%), cuidadores ou responsáveis (n=57; 25,9%) ou profissionais de saúde (n=16; 7,3%). A partir da experiência geral dos contribuintes, além do Panhematin®, foram comentados com maior frequência a givosirana, o Normosang® e o

soro glicosado/glicose como opções de tratamento utilizadas para os pacientes com porfirias tanto para crises quanto para cuidado da doença. A seguir, está apresentado um compilado de outras informações encaminhadas para cada tipo de experiência.

a) Experiência como paciente

As contribuições informaram sobre efeitos positivos: melhora de crises, redução de dores, diminuição da concentração de PBG e ALA, possibilidade de evitar problemas neurológicos e respiratórios e boa qualidade de vida advindas pelo uso da hemina pelos pacientes com PAI. Sobre os efeitos negativos, não foram relatados nenhum sobre o medicamento, somente questões de problemas de acesso e alto custo. Alguns comentários dos contribuintes a seguir.

“A Hemina me tirou rapidamente da crise de porfiria. É um medicamento essencial para o tratamento. Assim q (sic) diz o uso da Hemina, saí da UTI que estava a 4 meses e da ventilação mecânica, aos poucos sai da sonda e voltando os movimentos, pois fiquei completamente paralisado, sem voz e tendo alucinações.” (Paciente)

“Durante alguns poucos meses, consegui que meu PBG e ALA se mantivessem baixos, diminuindo meu sofrimento de todos os dias e principalmente na época pré-menstrual com crises de Porfiria. A Hemina ajuda baixando nosso PBG e ALA, evitando assim essas crises recorrentes.” (Paciente)

b) Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

Os contribuintes fizeram comentários acerca do acesso e custo do medicamento e descreveram casos particulares de pacientes que tiveram as vidas salvas pelo uso da hemina, que controlou os ataques de porfirias. Dos outros pontos de benefícios, foram citadas a “melhoria dos resultados dos exames”, “volta dos movimentos nos membros e sem graves sequelas”, “retirada de ventilação mecânica” e “alta do coma”. Em relação aos efeitos negativos, a maioria também comentou sobre “não haver resultados negativos para a medicação” e que as dificuldades principais estão no acesso e no alto custo. Um contribuinte também reforça que “a glicose só é usada em crises leves”.

c) Experiência como profissional de saúde

As contribuições realizadas pelos profissionais de saúde abrangeram a importância da hemina para o cuidado das crises de porfirias, a necessidade do uso rápido do medicamento e a ajuda para evitar possíveis sequelas neurológicas, hospitalizações e óbitos nos pacientes com a doença. Ainda, há comentários sobre o alto custo e o processo de judicialização moroso. Abaixo, duas citações que resumem esses tópicos.

“A Hemina é o único medicamento disponível no mercado que tira o paciente da crise de Porfiria e a administração do medicamento rápido após diagnóstico evita agravos de saúde e os danos axonal e sequelas neurológicas, bem como o óbito, além de reduzir os custos com hospitalização prolongada.” (Profissional de saúde)

“Uma medicação de alto custo, que a população só consegue hoje através de judicialização, demorando muito causando sofrimento ou até mesmo óbito da pessoa que necessita do tratamento.” (Profissional de saúde)

Além dos benefícios citados acima, foram elencados “manuseio simples”, “eficaz em reverter o quadro clínico de polineuropatia com insuficiência respiratória”, “melhora da tetraplegia”, “qualidade de vida ao paciente”. Dos efeitos negativos, além dos já mencionados, foi comentado “um caso de flebite” e a presença de “equipe médica multidisciplinar despreparada”.

15.2.3 Anexos enviados

Foram recebidos 62 anexos por 26 (11,8%) dos contribuintes que confirmaram o envio de algum documento, porém 16 deles vieram duplicados. Sobre os demais, 20 se tratava de fotos/vídeos/depoimentos de pacientes ou sobre a progressão do quadro clínico deles, 23 foram receituários/laudos diagnósticos/relatórios médicos, dois artigos científicos e uma “resposta da empresa Alnylam Brasil Farmacêutica LTDA” à consulta pública. Em relação aos artigos, eles são revisões narrativas da literatura: um sobre porfirias hepáticas agudas e que mostra também um relato de caso de uma menina de 14 anos com este diagnóstico⁷⁸ e outra sobre recomendações para diagnóstico e tratamento de porfirias agudas⁷⁶. Quanto ao documento da empresa, trata-se de uma revisão de alguns conceitos sobre o tema deste PTC, dentre eles o de porfirias hepáticas agudas, PAI e usos de hemina e givosirana para os pacientes com porfirias, indicando os benefícios gerais dessas intervenções.

15.3 Avaliação global das contribuições

Todas as contribuições da consulta pública foram contrárias à recomendação preliminar da Conitec de não incorporação do Panhematin® no SUS, exceto duas, uma em cada formulário. Entre as contribuições que discorreram sobre experiências ou opiniões, pacientes, cuidadores e profissionais da saúde pontuaram itens comuns sobre melhora das crises pela hemina, o que permitiria ao paciente evitar possíveis problemas neurológicos e respiratórios e evolução de problemas decorrentes deste ataque, e, por isso, redução no tempo de hospitalização e de óbitos. Isso foi reportado também para as contribuições técnico-científicas, bem como discussão sobre o alto custo da tecnologia para ser adquirida pelos pacientes, a dificuldade de acesso e a morosidade do processo de judicialização; e, por conta disso tudo, uma piora do quadro clínico pela demora para se utilizar hemina nos cuidados dos pacientes. Apesar dos artigos e dos documentos técnicos enviados pelos formulários da consulta pública, as informações não alteraram o conteúdo da versão preliminar deste relatório, nem para a síntese de evidências, tampouco para a avaliação econômica e a análise de impacto orçamentário.

16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 112ª Reunião Ordinária, realizada no dia 31 de agosto de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação da hemina para o tratamento da porfiria aguda intermitente relacionados com o ciclo menstrual. Os membros da Conitec consideraram que não houve argumentação suficiente para a mudança de entendimento acerca da recomendação preliminar, principalmente considerando as evidências para eficácia e segurança da tecnologia, inclusive após contribuição presente de especialista no assunto. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 768/2022.

17.DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 110, DE 26 DE SETEMBRO DE 2022

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a hemina para o tratamento da porfiria aguda intermitente relacionada com o ciclo menstrual.

Ref.: 25000.061135/2022-96, 0029349874.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a hemina para o tratamento da porfiria aguda intermitente relacionada com o ciclo menstrual.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da CONITEC sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

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

SANDRA DE CASTRO BARROS

18. REFERÊNCIAS

1. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. *N Engl J Med* 2017; 377: 862–872.
2. Phillips JD. Heme biosynthesis and the porphyrias. *Mol Genet Metab* 2019; 128: 164–177.
3. Yasuda M, Chen B, Desnick RJ. Recent advances on porphyria genetics: Inheritance, penetrance & molecular heterogeneity, including new modifying/causative genes. *Mol Genet Metab* 2019; 128: 320–331.
4. Erwin AL, Balwani M. Porphyrias in the Age of Targeted Therapies. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*; 11. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.3390/diagnostics11101795.
5. Whatley SD, Badminton MN. Acute Intermittent Porphyria. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (orgs). 1993.
6. Wang B, Bissell DM. Hereditary Coproporphyria. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. GeneReviews® University of Washington, Seattle (WA), 2012 [Atualizado em 2018].
7. Singal AK, Anderson KE. Variegate Porphyria. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. GeneReviews®. University of Washington, Seattle (WA), 2013 [Atualizado em 2019].
8. de Souza PVS, Badia B de ML, Farias IB, et al. Acute hepatic porphyrias for the neurologist: current concepts and perspectives TT - Porfirias hepáticas agudas para o neurologista: conceitos atuais e perspectivas. *Arq neuropsiquiatr* 2021; 79: 68–80.
9. Anderson KE. Acute hepatic porphyrias: Current diagnosis & management. *Mol Genet Metab* 2019; 128: 219–227.
10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Highly Specialised Technology Evaluation Givosiran for treating acute hepatic porphyria [ID1549]. 2020.
11. Balwani M, Wang B, Anderson KE, et al. Acute hepatic porphyrias: Recommendations for evaluation and long-term management. *Hepatology* 2017; 66: 1314–1322.
12. Stölzel U, Doss MO, Schuppan D. Clinical Guide and Update on Porphyrias. *Gastroenterology* 2019; 157: 365-381.e4.
13. Gouya L, Ventura P, Balwani M, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. *Hepatology* 2020; 71: 1546–1558.
14. Elder G, Harper P, Badminton M, et al. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 849–857.
15. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. *J Clin Transl Hepatol* 2015; 3: 17–26.
16. Dorr AM, Picharski GL, Osternack BR. Porphyria: Analysis of Register from Brazilian Association of Porphyria (ABRAPO). *Hematol Transfus Int J*; 2. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.15406/htij.2016.02.00052.
17. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS. Givosirana para o tratamento pacientes adultos com porfirias hepáticas agudas. 2021.
18. Drugs.com. Hemin Uses, Side Effects & Warnings. Disponível em: <https://www.drugs.com/mtm/hemin.html>. Acesso em: 18 de janeiro de 2022.
19. DrugBank. Hemin: Uses, Interactions, Mechanism of Action. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB03404>. Acesso em: 18 de janeiro de 2022.
20. Zhao L, Wang X, Zhang X, et al. Therapeutic strategies for acute intermittent porphyria. *Intractable Rare Dis Res* 2020; 9: 205.
21. Canadian Journal of Health Technologies (CADTH). Hemin for Injection (Panhematin): Budget Impact Analysis TECHNOLOGY REVIEW Hemin for Injection (Panhematin): Budget Impact Analysis. 2019.

22. Stein PE, Badminton MN, Rees DC. Update review of the acute porphyrias. *Br J Haematol* 2017; 176: 527–538.
23. Recordati Rare Diseases. [BULA] Package leaflet: NORMOSANG 25 mg/ml - Information for the user. Puteaux; 2019. Disponível em: https://www.recordatirarediseases.com/sites/www.recordatirarediseases.com/files/inline-files/Normosang_ProductInformation.pdf. Acesso em: 18 de janeiro de 2022.
24. Recordati Rare Diseases. [BULA] PANHEMATIN®. Atibaia, Brasil. Disponível em: <http://porfiria.org.br/arquivos/Bula%20PAN%20profissionais%20de%20saude.pdf>. Acesso em: 18 de janeiro de 2022.
25. Recordati Rare Diseases. Product Monograph [PANHEMATIN®] Hemin for Injection. 2018. Disponível em: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00046317.PDF. Acesso em: 18 de janeiro de 2022.
26. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Search Orphan Drug Designations and Approvals. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=683>. Acesso em: 18 de janeiro de 2022.
27. Recordati Rare Diseases. Highlights Of Prescribing Information [PANHEMATIN®]. 2020. Disponível em: <https://www.panhematin.com/pdf/Panhematin-PI-May-2020.pdf>. Acesso em: 18 de janeiro de 2022.
28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-Re Nº 2.282, de 16 de Agosto de 2019. Diário Oficial da União. 2019.
29. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Lista de Preços de Medicamentos [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 28]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
30. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>. Acesso em: 18 de janeiro de 2022.
31. Pierach CA, Bossenmaier I, Cardinal R, et al. Hemin therapy in porphyric attacks. *Klin Wochenschr* 1980; 58: 829–832.
32. Anderson KE, Collins S. Open-label study of hemin for acute porphyria: clinical practice implications. *Am J Med* 2006; 119: 801.e19–24.
33. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, et al. Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. *Am J Med* 2014; 127: 1233–1241.
34. Bissell DM. Treatment of acute hepatic porphyria with hematin. *J Hepatol* 1988; 6: 1–7.
35. Dhar GJ, Bossenmaier I, Petryka ZJ, et al. Effects of hematin in hepatic porphyria. Further studies. *Ann Intern Med* 1975; 83: 20–30.
36. Kuo H-C, Lee M-J, Chuang W-L, et al. Acute intermittent porphyria with peripheral neuropathy: a follow-up study after hematin treatment. *J Neurol Sci* 2007; 260: 231–235.
37. McColl KE, Thompson GT, Moore MR, et al. Haematin therapy and leucocyte delta-aminolevulinic-acid-synthase activity in prolonged attack of acute porphyria. *Lancet (London, England)* 1979; 1: 133–134.
38. Morris DL, Dudley MD, Pearson RD. Coagulopathy associated with hematin treatment for acute intermittent porphyria. *Ann Intern Med* 1981; 95: 700–701.
39. Petersen JM, Pierach CA. Hemin-induced hemolysis in acute porphyria. *Annals of internal medicine* 1984; 101: 877–878.
40. Peterson A, Bossenmaier I, Cardinal R, et al. Hemin treatment of acute porphyria. Early remission of an almost fatal relapse. *JAMA* 1976; 235: 520–522.
41. Valvo E V, Cilio D, Maugeri E, et al. Hypertension and porphyria. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2012; 19: 174.
42. Shen J, O’Keefe K, Webb LB, et al. Acute porphyria in a patient with Arnold Chiari malformation. *Am J Case Rep* 2015;

16: 99–103.

43. Bonkowsky HL, Tschudy DP, Collins A, Doherty J, Bossenmaier I, Cardinal R, et al. Repression of the overproduction of porphyrin precursors in acute intermittent porphyria by intravenous infusions of hematin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1971;68(11):2725–9.
44. Gorchein A, Webber R. delta-Aminolaevulinic acid in plasma, cerebrospinal fluid, saliva and erythrocytes: studies in normal, uraemic and porphyric subjects. *Clin Sci (Lond)* 1987; 72: 103–112.
45. Lamon JM, Frykholm BC, Hess RA, et al. Hematin therapy for acute porphyria. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58: 252–269.
46. McColl KE, Moore MR, Thompson GG, et al. Treatment with haematin in acute hepatic porphyria. *Q J Med* 1981; 50: 161–174.
47. Watson CJ, Pierach CA, Bossenmaier I, et al. Use of hematin in the acute attack of the “inducible” hepatic porphyrias. *Adv Intern Med* 1978; 23: 265–286.
48. Bustos J, Vargas L, Quintero R. Porfíria intermitente aguda: reporte de caso TT - Acute intermittent porphyria: A case report. *Biomédica (Bogotá)* 2020; 40: 14–19.
49. Goetsch C, Bissell D. Instability of hematin used in the treatment of hepatic porphyria. *N Engl J Med* 1986;235-238.
50. Jones SR, Bell A, Brink G. Treatment of acute intermittent porphyria in the emergency department. *J Emerg Nurs* 2014; 40: 253–257.
51. Jud P, Hackl G, Reisinger AC, et al. Red urine and a red herring - diagnosing rare diseases in the light of the COVID-19 pandemic. *Z Gastroenterol*. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.1055/a-1659-4481.
52. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). NCT02180412. Controlled Trial of Panhematin in Treatment of Acute Attacks of Porphyria. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02180412>. Acesso em: 18 de janeiro de 2022.
53. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). NCT02922413. Panhematin for Prevention of Acute Attacks of Porphyria. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02922413>. Acesso em: 18 de janeiro de 2022.
54. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924–926.
55. Jaramillo-Calle DA, Aguirre Acevedo DC. Acute Hepatic Porphyrias in Colombia: An Analysis of 101 Patients. *JIMD Rep* 2019; 44: 65–72.
56. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
57. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões [Internet]. 2008 [cited 2021 Dec 28]. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/2645>
58. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 29]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
59. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Porfírias agudas - conduta na crise aguda [Internet]. [cited 2021 Dec 29]. Available from: http://www.porfiria.org.br/arquivos/Porfiras_agudas_conduta.pdf
60. Blaylock B, Epstein J, Stickler P. Real-world annualized healthcare utilization and expenditures among insured US

patients with acute intermittent porphyria (AIP) treated with hemin. *J Med Econ* 2020; 23: 537–545.

61. Jeans JB, Savik K, Gross CR, et al. Mortality in patients with acute intermittent porphyria requiring hospitalization: A United States case series. *Am J Med Genet* 1996; 65: 269–273.
62. Ortega XM, Fernandez CW, Ibarra TL, Navarro NM, Armas-Merino R. Crisis porfirica: experiencia con 30 episodios. *Med.* 1999;59(1):23–7.
63. Ma L, Tian Y, Peng C, et al. Recent advances in the epidemiology and genetics of acute intermittent porphyria. *Intractable Rare Dis Res* 2020; 9: 196–204.
64. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Projeções da população [Internet]. 2018 [cited 2022 Jan 13]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=notas-tecnicas>
65. Puglia PMK. Porfiria aguda intermitente: estudo clínico de 37 casos. [Internet]. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2001. Available from: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5138/tde-22062002-101053/>
66. Hift RJ, Meissner PN. An Analysis of 112 Acute Porphyric Attacks in Cape Town, South Africa. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 48–60.
67. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em fevereiro de 2022. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
68. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em fevereiro de 2022. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
69. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em fevereiro de 2022. Disponível em: www.fda.gov.
70. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em fevereiro de 2022. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
71. Injectable hemin for patients with acute porphyria: clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. Ottawa: CADTH; 2019 Jan. (CADTH rapid response report: reference list).
72. Hemin for Injection (Panhematin): Budget Impact Analysis. Ottawa: CADTH; 2019 Oct. (CADTH Technology Review; no. 24).
73. IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de hemina humana para el tratamiento de la crisis aguda de porfiria aguda intermitente. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 023-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú. 2018.
74. Júnior VRS, Lemos VM V, Feitosa IML, Florencio R, Correia CWB, Fontes LBC, et al. Effect of Menstrual Cycle on Acute Intermittent Porphyria. *Child Neurol Open* [Internet]. 2017;4.
75. Kumar SR, Byrnes D, Mahfouz M, et al. Time is of the Essence: Using Extended Hemin Treatment for a Case of Severe Acute Intermittent Porphyria. *ACG Case Rep J.* 2022 Jul; 9(7): e00827.
76. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et al. Recommendations for the Diagnosis and Treatment of the Acute Porphyrins. *Ann Intern Med.* 2005; 142(6):439-450.
77. Balwani M, Wang B, Anderson KE, et al. Acute Hepatic Porphyrins: Recommendations for Evaluation and Long Term Management. *Hepatology.* 2017 Oct; 66(4): 1314–1322.
78. Marcacci M, Ricci A, Cuoghi C, et al. Challenges in diagnosis and management of acute hepatic porphyrias: from an uncommon pediatric onset to innovative treatments and perspectives. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2022; 17(160): 1-10.

ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico Científico

Hemina (Panhematin®) para o tratamento de mulheres com ataques de porfiria aguda intermitente relacionados com o ciclo menstrual

Janeiro de 2022

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação das evidências de eficácia e segurança de Hemina (Panhematin®) para o tratamento de mulheres com ataques de porfiria aguda intermitente (PAI) relacionados com o ciclo menstrual. Este Parecer Técnico Científico (PTC) foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NATS Unifesp-D), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec. Cabe destacar que a pergunta que este PTC responde irá compor o protocolo sobre porfirias.

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Para a realização desta análise, foi estabelecida a seguinte pergunta de pesquisa (PICO): o uso de hemina (Panhematin®) é eficaz e seguro para o tratamento de mulheres com ataques de porfiria aguda intermitente (PAI) relacionados com o ciclo menstrual?

Título/pergunta: hemina (Panhematin®) para o tratamento de mulheres com ataques de PAI relacionados com o ciclo menstrual.

População-alvo: mulheres com ataques de PAI relacionados com o ciclo menstrual.

Tecnologia: hemina (Panhematin®)

Comparador: placebo e/ou tratamento com glicose.

Processo de busca e análise de evidências científicas: foram encontradas 636 referências nas plataformas MEDLINE (via Pubmed); EMBASE; Cochrane Library; PEDRO; LILACS, IBICS BINACIS e BRISA/RedTESA (via BVS); OpenGrey; e ClinicalTrials.gov em busca realizada em 17 de novembro de 2021. O processo de seleção e avaliação de elegibilidade foi realizado em duplicata. Considerando que os critérios de inclusão para atender integralmente à pergunta PICO são extremamente restritivos, foram selecionados também todos os estudos que (a) incluíssem mulheres com idade igual ou acima de 16 anos como total ou parte da amostra do estudo, ainda que os resultados fossem apresentados combinados para ambos os sexos; (b) apresentassem resultados para participantes com diagnóstico de diferentes tipos de porfirias agudas ainda que combinados (sem apresentar resultados especificamente para PAI); (c) avaliassem o uso de hemina para o tratamento de ataques agudos; (d) fossem estudos clínicos e/ou observacionais (coortes, caso-controle ou série de casos); (e) apresentassem resultados descritos para pelo menos um dos desfechos de interesse; e (f) incluíssem qualquer dose e/ou esquema posológico de hemina. Foram incluídas três séries de casos que avaliaram pacientes com diferentes tipos de porfirias e sexos e 18 relatos de casos sobre mulheres com PAI.

Síntese das evidências: não foi encontrado nenhum ECR ou estudo observacional comparativo com resultados publicados. Em relação a eficácia, a redução da dor com o uso da hemina sugere que o medicamento contribua para a resolução de ataques porfíricos, mas a certeza dessa evidência é muito baixa. Somente 6 dos 18 relatos de casos avaliaram dor, sem que nenhum tenha avaliado o desfecho através de escalas, sejam elas validadas ou não. Esses estudos referiram melhora da dor na maioria dos casos. Quinze dos dezoito relatos de casos apresentam resultados para níveis urinários de ALA e PBG, sugerindo que a hemina contribui para a redução desses marcadores. Entretanto, deve-se levar em consideração a limitação das conclusões que podem ser tiradas a partir desse tipo de estudo. Quanto à segurança, os dados também são muito escassos. Duas séries de casos e três relatos de casos descreveram resultados para eventos adversos graves e não foram identificadas novas preocupações além daquelas descritas em bula. Todas as evidências incluídas neste PTC apresentaram risco de viés muito alto ou alto e certeza do conjunto de evidências avaliado como muito baixa. Mais estudos são necessários para permitir conclusões mais robustas acerca da eficácia e, sobretudo, da segurança do medicamento.

Qualidade da evidência (GRADE):

Hemina (Panhematin®) sem comparador direto

Dor	() Alta	() Moderada	() Baixa	(X) Muito baixa
Eventos adversos graves	() Alta	() Moderada	() Baixa	(X) Muito baixa
Descontinuação por eventos adversos graves	Sem evidências disponíveis para o desfecho			
Qualidade de vida	Sem evidências disponíveis para o desfecho			

4. CONTEXTO

4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança do medicamento hemina (Panhematin[®]) para o tratamento de mulheres com ataques de PAI relacionados com o ciclo menstrual, visando avaliar a possibilidade de sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

Considerando o contexto exposto anteriormente, utilizou-se a seguinte pergunta estruturada para nortear o desenvolvimento deste PTC:

Pergunta: o uso de hemina (Panhematin[®]) é eficaz e seguro para o tratamento de mulheres com ataques de porfiria aguda intermitente (PAI) relacionados com o ciclo menstrual?

Quadro 1 – Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).

População	Mulheres com ataques de PAI relacionados com o ciclo menstrual.
Intervenção (tecnologia)	Hemina (Panhematin [®]), de acordo com dose preconizada em bula.
Comparador	Placebo e/ou tratamento com glicose
Desfechos (outcomes)	Primários: (i) Dor. (ii) Eventos adversos graves. (iii) Descontinuação por eventos adversos. (iv) Qualidade de vida. Secundários: (v) Efeitos sobre os níveis urinários de porfobilinogênio (PBG) e de ácido delta-aminolevulínico (ALA).
Delineamento de estudo	Ensaio clínico randomizado e não randomizado e estudos observacionais (coorte, caso controle, relato de casos e série de casos).

5.1 População

As porfirias são um grupo de doenças metabólicas raras. Cada tipo de porfiria envolve um defeito, herdado ou adquirido, em uma das oito etapas enzimáticas da biossíntese do heme (ferro protoporfirina IX). Quando o defeito é fisiologicamente significativo, há uma superprodução de intermediários da via - precursores de heme ou porfirinas¹⁻³. O heme é sintetizado em todos os tipos de células; no entanto, a maior produção ocorre em eritroblastos na medula óssea ($\approx 80\%$) e hepatócitos ($\approx 15\%$)⁴.

A classificação das porfirias dá-se pelas características químicas dos intermediários superproduzidos e o tecido onde há o acúmulo (fígado ou medula óssea). As porfirias hepáticas agudas representam um subgrupo composto por: porfiria aguda intermitente (PAI), coproporfiria hereditária (CPH), porfiria variegata (PV) e porfiria por deficiência de ácido delta-aminolevulínico desidratase (PALAD). Todas são caracterizadas por sintomas neuroviscerais agudos, como descrito no **quadro 2**, que resume as características das porfirias hepáticas agudas. Os ataques agudos são desencadeados por vários fatores porfirinogênicos, que incluem jejum, drogas indutoras do citocromo P450 e flutuações hormonais - todos os quais induzem a expressão hepática do gene *ALAS1*, que codifica a enzima de mesmo nome. As respectivas deficiências enzimáticas tornam-se limitantes da produção de heme, resultando na elevação de intermediários neurotóxicos, o ácido delta-aminolevulínico (ALA) e o porfobilinogênio (PBG)³.

Quadro 2 – Características das porfirias hepáticas agudas.

Porfiria	Enzima ⁴	Gene	Herança genética	Apresentação clínica	Início dos sintomas	Achados bioquímicos mais significativos
Porfiria por deficiência de ácido delta-aminolevulínico desidratase (PALAD)	Ácido delta-aminolevulínico desidratase (ALAD)	<i>ALAD</i>	AR	Neurovisceral aguda	Infância ou juventude	↑ ALA, coproporfirina III na urina; ↑ Zinco protoporfirina IX eritrocitária.
Porfiria aguda intermitente (PAI)	Porfobilinogênio desaminase (PBGD)	<i>HMBS</i>	AD	Neurovisceral aguda	3ª-4ª década de vida	↑ ALA, PBG e uroporfirina na urina.
Coproporfiria hereditária (CPH)	Coproporfirinogênio oxidase (CPOX)	<i>CPOX</i>	AD	Neurovisceral aguda e cutânea	Os ataques agudos são mais frequentes em mulheres entre 16 e 45 anos de idade (os anos de ovulação ativa)	↑ ALA, PBG e coproporfirina III na urina; ↑ coproporfirina III nas fezes.
Porfiria variegata (PV)	Protoporfirinogênio oxidase (PPOX)	<i>PPOX</i>	AD	Neurovisceral aguda e cutânea	Cutâneos: idade adulta; Neuroviscerais: qualquer momento após a puberdade	↑ ALA, PBG e coproporfirina III na urina; ↑ coproporfirina III e protoporfirinas IX nas fezes.

Fonte: autoria própria.⁴⁻⁷ AR, autossômica recessiva; AD, autossômica dominante; ALA, ácido delta-aminolevulínico; PBG, porfobilinogênio.

Os ataques agudos são clinicamente indistinguíveis entre as porfirias hepáticas agudas. Os sintomas incluem dor abdominal, náusea, vômito, constipação, febre, distúrbios da sudorese, polineuropatia, taquicardia, arritmia cardíaca, hipotensão postural ou hipertensão arterial, hiponatremia, encefalopatia aguda, síndrome de encefalopatia posterior reversível, convulsões, estado de mal epilético, vasoespasmos e vasoconstrição cerebral, psicose aguda e insônia⁸. As manifestações dos episódios agudos podem variar substancialmente entre os pacientes e costumam durar dias ou poucas semanas. No entanto, os sintomas podem tornar-se crônicos, especialmente em pacientes que sofrem ataques recorrentes^{9,10}.

A PAI é o resultado da mutação da terceira enzima da biossíntese do heme, conhecida como porfobilinogênio desaminase (PBGD) ou hidroximetilbilano sintase (HMBS)¹¹. Sua apresentação clínica é típica das porfirias agudas e, geralmente, não manifesta lesões cutâneas, mas os sistemas nervosos periférico, central e autônomo são frequentemente acometidos. Em relação ao envolvimento do sistema nervoso central, são observados vasoespasmos cerebrais inexplicáveis com áreas cerebrais isquêmicas, síndrome de encefalopatia reversível posterior, acidente vascular cerebral hemorrágico, síndrome de vasoconstrição cerebral reversível e hiponatremia grave; enquanto o acometimento do sistema nervoso periférico leva à dor neuropática aguda, devido à neuropatia de pequenas fibras⁸.

As mulheres são mais propensas a ter ataques de porfirias agudas, que se manifestam especialmente entre 20 e 40 anos de idade¹⁰. Nesta população, os episódios agudos são frequentemente relacionados ao ciclo menstrual, com início na fase lútea, quando os níveis de progesterona estão mais elevados, e fim no início da menstruação^{11,12}.

Em um estudo prospectivo, multinacional, observacional, de história natural em pacientes com porfirias hepáticas agudas com ataques recorrentes, em que 93% da amostra era composta por pacientes com PAI (104/112), quase todos os participantes (99%) relataram dor durante as crises, principalmente dor abdominal (92%), dor nos braços/pernas (77%) e nas costas (72%). Outros sinais e sintomas comuns (>80%) incluíram náuseas (85%) e mudança na cor da urina (81%)¹³. Esse estudo, o EXPLORE, é um dos maiores estudos observacionais sobre porfirias, incluindo pacientes de 21 centros (7 nos Estados Unidos e 14 na Europa), conduzido entre setembro de 2014 e novembro de 2016¹³.

O tratamento da PAI envolve várias abordagens diferentes, incluindo (1) tratamento de ataques agudos, (2) tratamento durante o período intercrítico ou após crises agudas e (3) prevenção de ataques recorrentes e complicações crônicas. O tratamento fase aguda inclui infusão de altas doses de glicose, infusão de hemina, identificação e tratamento de fatores desencadeantes, terapia com fluidos e eletrólitos, suporte alimentar e educação do paciente sobre a doença⁸.

Além disso, novas opções terapêuticas têm sido estudadas, incluindo a givosirana (GIVLAARI®), uma pequena molécula sintética de RNA de interferência (siRNA) que regula negativamente o mRNA de *ALAS1*, indicada para prevenção de ataques porfíricos, ou seja, uso profilático. Este medicamento foi avaliado no PTC sobre givosirana para o tratamento de pacientes adultos com porfirias hepáticas agudas e foi decidido pela não incorporação no Sistema Único de Saúde¹⁴.

Aspectos epidemiológicos

Entre as porfirias agudas, a PAI é a mais comum¹⁰. Um estudo com pacientes europeus revelou uma incidência de PAI semelhante em todos os 11 países avaliados (0,13:1.000.000; IC 95%: 0,10 – 0,14), exceto na Suécia (0,51:1.000.000; IC 95%: 0,28 – 0,86). A sua prevalência, desconsiderando os resultados da Suécia, foi de 5,4:1.000.000¹⁵.

No entanto, a maior parte dos estudos estimam a prevalência de porfirias a partir do registro de pacientes sintomáticos, que representam apenas uma fração das pessoas que carregam uma mutação relevante e, portanto, correm o risco de um ataque agudo¹⁶. Estima-se que 10% dos portadores de PAI experienciem episódios agudos da doença¹ e que cerca de 3-5% dos portadores sintomáticos de PAI desenvolverão ataques agudos recorrentes¹⁵.

No Brasil, os resultados de um estudo que analisou os registros da Associação Brasileira de Porfíria (ABRAPO) sugerem que a PAI representa 59,4% dos casos de porfirias (261/493). As mulheres representaram 82,4% dos casos nesse estudo (215/261) e a idade média dos pacientes ao diagnóstico foi de 40,34 anos¹⁷.

Aspectos diagnósticos

As porfirias hepáticas agudas são frequentemente mal diagnosticadas, especialmente em apresentações atípicas e casos de início precoce ou tardio. Podem ser observados atrasos no diagnóstico de até 15 anos⁸. A precisão e rapidez no diagnóstico durante crises porfíricas agudas são vitais, uma vez que atrasar o tratamento pode levar a danos neurológicos e possivelmente à morte. Além disso, a não identificação da doença ou o diagnóstico incorreto colocam os pacientes em risco de receber medicamentos porfirinogênicos, ou seja, que aumentam o risco de crises¹⁰.

Uma suspeita diagnóstica de porfíria pode surgir através da observação de uma combinação de sintomas/sinais inespecíficos, incluindo dor abdominal intensa, neuropatia periférica, envolvimento do sistema nervoso central e autônomo e urina avermelhada ou marrom-avermelhada. No entanto, a confirmação laboratorial é sempre necessária para estabelecer o diagnóstico⁹. O teste bioquímico de primeira linha para porfirias hepáticas agudas é a medição de PBG com ou sem ALA na urina, realizado idealmente durante um ataque suspeito¹⁰. Durante um episódio agudo de PAI ou qualquer outra porfíria aguda, o aumento do PBG é expressivo, atingindo de 10 a 150 vezes o limite superior da faixa normal¹ (**quadro 3**). O teste pode ser feito em uma amostra aleatória de urina, desde que seja normalizado por grama de creatinina. A amostra deve ser coletada antes da administração de fluidos intravenosos, para evitar um resultado falso-negativo por diluição¹⁶.

Quadro 3 – Aumento porfobilinogênio (PBG) no diagnóstico da porfíria aguda intermitente (PAI).

Intermediário	Valores de referência	PAI assintomática	PAI durante o ataque agudo
PBG urinário (mg/g de creatinina)	0-2	1-10	20–300

Fonte: adaptado de Bissell et al (2017)¹

Podem ser solicitadas avaliações bioquímicas adicionais, como aquelas descritas no **quadro 2**, para confirmar o diagnóstico e o tipo de porfíria hepática aguda; no entanto, estes testes não são considerados específicos para porfirias agudas quando solicitados isoladamente¹⁰. É importante destacar que as concentrações de ALA no plasma e na urina também estão aumentadas em vários distúrbios com manifestações neurológicas semelhantes às observadas nas porfirias agudas, como envenenamento por chumbo e tirosinemia hereditária tipo 1².

Nos casos em que o diagnóstico de porfíria hepática aguda é confirmado bioquimicamente, o teste molecular pode ser necessário para identificar a mutação em um caso índice e para determinar o tipo de porfíria aguda¹¹.

Aspectos prognósticos

O acúmulo contínuo de PBG e ALA nas porfirias hepáticas agudas conduzem tanto a ataques agudos quanto a sintomas crônicos. Os pacientes com ataques recorrentes (>4 episódios por ano) são particularmente suscetíveis aos sintomas crônicos e complicações de longo prazo¹⁰.

Dados do estudo de história natural EXPLORE mostram que entre os 112 participantes (104 portadores de PAI), 73 (65%) relataram sintomas crônicos. Destes, 52 (46%) sofriam diariamente com os sintomas. Os sintomas crônicos mais comuns foram dor, náusea, cansaço e ansiedade¹³. A *British Porphyria Association* corrobora com esses achados, em um estudo que incluiu 38 participantes, 28 com PAI. Dos 32 (84%) participantes que relataram ter experimentado ao menos um ataque agudo, 30 (94%) tinham sintomas crônicos. Os principais foram: dor (87%), fadiga/cansaço (83%), angústia emocional (80%) e problemas de sono (60%)¹⁸. O relatório do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) indica que esses pacientes do estudo podem desenvolver dor crônica associada à polineuropatia motora axonal e a dor persiste independentemente do uso de hemina ou opioides durante uma crise, o pode levar a depressão e ansiedade graves, exigindo cuidados psiquiátricos¹⁰.

Uma maior frequência de crises e gravidade do quadro pode resultar em altos custos médicos e altas taxas de desemprego¹⁹. É reconhecido que portadores de porfirias agudas apresentam uma taxa de suicídio maior em comparação com a população em geral, e isso é particularmente evidente entre indivíduos que experimentam ataques porfíricos repetidos. Além disso, a frequência de complicações de longo prazo, como doença renal crônica, hipertensão, carcinoma hepatocelular e anemia aumenta com a recorrência das crises agudas¹⁰.

5.2 Intervenção

A hemina (ou hematina) é uma fonte exógena de grupos heme para um conjunto de doenças que provoquem sua deficiência. É um produto biológico, injetável, feito à base de proteínas e processado a partir de células vermelhas do sangue humano²⁰⁻²³. A hemina é caracterizada por ser uma porfirina contendo ferro, mais especificamente uma protoporfirina IX contendo um íon de ferro férrico (heme B) com um ligante de cloreto²¹.

Atualmente, há duas preparações de hemina humana sendo comercializadas. A primeira é conhecida como arginato de heme, cujo nome comercial é Normosang®, uma molécula órfã segundo a agência regulatória europeia (*European Medicines Agency* - EMA), caracterizada por ser uma forma estável da hemina humana em um complexo de arginina²⁴, com indicação em bula para o tratamento de ataques agudos de porfirias hepáticas (aguda intermitente, variegata, coproporfiria hereditária)²⁵. Já a forma liofilizada da hemina, comercializada sob o nome de Panhematin®, tem indicação em bula descrita especificamente para o controle de ataques recorrentes de PAI temporariamente relacionada com o ciclo menstrual em mulheres suscetíveis, depois da suspeita ou da confirmação de que o tratamento inicial com

carboidratos (glicose) seja inadequado^{24,26,27}. Trata-se de um pó liofilizado estéril preto que deve ser administrado por via intravenosa após reconstituição.²⁷

Embora o mecanismo exato do Panhematin®, a expectativa é que o medicamento possa corrigir a deficiência de heme no fígado e reprimir a via de produção de precursores de porfirinas²⁸. Assim, ao descontinuar seu uso, é provável que os sintomas retornem^{27,28}, motivo que tem levado ao uso *off label* do produto para profilaxia de crises, mesmo aquelas não relacionadas ao ciclo menstrual¹⁰. Nesse PTC, será analisado o medicamento Panhematin® apenas para a indicação prevista em bula.

Aspectos regulatórios

A hemina (Panhematin®) é considerada um medicamento órfão, tendo seu registro sanitário aprovado pela agência sanitária dos Estados Unidos (*Food and Drug Administration* - FDA), pela primeira vez, em 1983^{26,27,29}, para o tratamento de ataques recorrentes de PAI temporariamente relacionada ao ciclo menstrual em mulheres suscetíveis, após a suspeita ou a confirmação de que o tratamento inicial com carboidratos foi inadequado. A agência canadense (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* - CADTH) e brasileira (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa) aprovaram o medicamento para a mesma indicação em 2018 e em 2019, respectivamente^{26,27,30}.

O Panhematin® é uma hemina liofilizada disponível desde 1971³¹ e aprovada nos Estados Unidos²⁹, enquanto o Normosang® é o heme arginato, disponível desde o final da década de 80³² e aprovado na Europa³³.

Outras informações divulgadas na bula do medicamento Panhematin® estão listadas no **quadro 4**.

Quadro 4 – Ficha com a descrição técnica da tecnologia Panhematin®.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Hemina
Nomes comerciais	Panhematin®
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável em embalagem com 1 frasco-ampola de dose única com 350mg de hemina.
Fabricante	Sagent Pharmaceuticals Inc.
Indicação aprovada na Anvisa	Uso adulto – Tratamento dos ataques recorrentes de PAI temporariamente relacionada com o ciclo menstrual em mulheres suscetíveis, depois da suspeita ou da confirmação de que o tratamento inicial com carboidratos foi inadequado.
Indicação proposta	Tratamento de mulheres com ataques de PAI relacionados com o ciclo menstrual.
Posologia e Forma de Administração	Apenas para infusão intravenosa. A dose do medicamento é de 1 a 4 mg/kg/dia de hemina de 3 a 14 dias com base nos sinais clínicos. A dose padrão na prática clínica é de 3 a 4 mg/kg/dia. Em casos mais graves, essa dose pode ser repetida, após 12 horas de intervalo.
Contraindicações	O medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a ele ou componentes de sua composição

Cuidados e precauções	Antes de administrar o medicamento, deve-se considerar um período apropriado de terapia com carboidrato (400 g de glicose/dia, de 1 a 2 dias). Monitorar ferro e ferritina sérica em pacientes que recebem múltiplas administrações do medicamento. Como o Panhematin® é produzido a partir do sangue humano, pode portar um risco de transmissão de agentes infecciosos. Categoria C para gravidez, sendo que o medicamento deve ser administrado a uma mulher grávida somente no caso de necessidade evidente. Não se sabe se este fármaco é excretado no leite humano. Não foram estabelecidas a segurança e eficácia para pacientes pediátricos com idade inferior a 16 anos de idade.
Eventos adversos	Reações adversas mais comuns (que ocorrem em >1% dos pacientes) são: cefaleia, pirexia, reações no local da infusão e flebite.
Patente	Este medicamento encontra-se com registro ativo no Brasil até 08/2029, nº 171260002, pela empresa Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos Ltda.

Fonte: Bula do medicamento²⁶.

5.3 Comparador

O comparador considerado neste PTC foi placebo e/ou tratamento com glicose.

5.4 Desfechos

Os desfechos de maior relevância considerados neste PTC, chamados de primários, são: dor, ocorrência de eventos adversos graves à tecnologia avaliada, descontinuação do tratamento devido a quaisquer eventos adversos e qualidade de vida. Outros desfechos menos relevantes (secundários) abordados no documento são os efeitos do medicamento sobre os níveis urinários de PBG e de ALA.

5.5 Tipos de estudo

Foram considerados todos os tipos de delineamento de estudo de forma a não perder quaisquer evidências sobre o tema deste PTC. Portanto, buscou-se ensaios clínicos randomizados (ECRs) paralelos ou cruzados, ensaios clínicos não randomizados e estudos observacionais (coorte, caso controle e série de casos) que avaliassem ou descrevessem os resultados para o tratamento de mulheres com 16 anos ou mais com porfirias agudas. Também foram incluídos relatos de casos que incluíssem pacientes com o mesmo perfil e quadro clínico para o qual o medicamento tem indicação em bula (mulheres com 16 anos ou mais, que tivessem ataques agudos de PAI).

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

Foi realizada uma revisão sistemática considerando o tratamento de ataques agudos de PAI, em mulheres com idade igual ou maior a 16 anos, com hemina (Panhematin®).

6.1 Termos de busca e bases de dados

Identificação dos estudos

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca nas seguintes plataformas de busca: MEDLINE (via Pubmed); EMBASE; Cochrane Library; PEDRO; LILACS, IBECs BINACIS e BRISA/RedTESA (via BVS); OpenGrey; e ClinicalTrials.gov. A busca foi conduzida em 17 de novembro de 2021, sem restrição para comparadores, desfechos, tipos de estudo e apresentação da hemina, considerando os quatro tipos de porfirias agudas conhecidas. Tendo em vista que há dois produtos comercializados tendo como base a hemina, ambos foram incluídos na estratégia de busca para evitar perda de informação relevante.

O **quadro 6** detalha as estratégias de busca utilizadas para identificar as evidências para este PTC e o número de publicações encontradas.

Quadro 6 – Estratégia de busca de acordo com cada base de dados.

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
MEDLINE (via Pubmed)	(("Porphyrias"[Mesh]) OR (Porphyria Disorder) OR (Disorder, Porphyria) OR (Disorders, Porphyria) OR (Porphyria Disorders) OR (Porphyria) OR (Porphyrias) OR ("Porphyrias, Hepatic"[Mesh]) OR (Hepatic Porphyrias) OR (Porphyria, Hepatic) OR (Hepatic Porphyria) OR (Acute Hepatic Porphyria) OR (Porphyrias, Hepatic) OR (Porphyria, Acute Hepatic [Supplementary Concept]) OR (ALAD Deficiency) OR (Delta-Aminolevulinic Acid Dehydratase Deficiency) OR (Porphobilinogen Synthase Deficiency) OR (Doss Porphyria) OR (ALAD porphyria) OR (ALA dehydratase porphyria) OR (Ala Dehydratase Deficiency) OR (Aminolevulinic acid dehydratase deficiency) OR ("Coproporphyrin, Hereditary"[Mesh]) OR (Hereditary Coproporphyrin) OR (Coproporphyrinogen Oxidase Deficiency) OR (Deficiency, Coproporphyrinogen Oxidase) OR (Coproporphyrin, Hereditary) OR ("Porphyria, Acute Intermittent"[Mesh]) OR (Acute Intermittent Porphyria) OR (Acute Intermittent Porphyrias) OR (Intermittent Porphyria, Acute) OR (Intermittent Porphyrias, Acute) OR (Porphyrias, Acute Intermittent) OR (Acute Porphyria) OR (Acute Porphyrias) OR (Porphyria, Acute) OR (Porphyrias, Acute) OR (Hydroxymethylbilane Synthase Deficiency) OR (Deficiencies, Hydroxymethylbilane Synthase) OR (Deficiency, Hydroxymethylbilane Synthase) OR (Hydroxymethylbilane Synthase Deficiencies) OR (Synthase Deficiencies, Hydroxymethylbilane) OR (Synthase Deficiency, Hydroxymethylbilane) OR (Uroporphyrinogen Synthase Deficiency) OR (Deficiencies, Uroporphyrinogen Synthase) OR (Deficiency, Uroporphyrinogen Synthase) OR (Synthase Deficiencies, Uroporphyrinogen) OR (Synthase Deficiency, Uroporphyrinogen) OR (Uroporphyrinogen Synthase Deficiencies) OR (Porphyria, Swedish Type) OR (Porphyrias, Swedish Type) OR (Swedish Type Porphyria) OR (Swedish Type Porphyrias) OR (Type Porphyria, Swedish) OR (Type Porphyrias, Swedish) OR (UPS Deficiency) OR (Deficiencies, UPS) OR (Deficiency, UPS) OR (UPS Deficiencies) OR (PBGD Deficiency) OR (Deficiencies, PBGD) OR (Deficiency, PBGD) OR (PBGD Deficiencies) OR (Porphobilinogen Deaminase Deficiency) OR (Deaminase Deficiencies, Porphobilinogen) OR (Deaminase Deficiency, Porphobilinogen) OR (Deficiencies, Porphobilinogen Deaminase) OR (Deficiency, Porphobilinogen Deaminase) OR (Porphobilinogen Deaminase Deficiencies) OR (Porphyria, Acute Intermittent) OR ("Porphyria, Variegata"[Mesh]) OR (Variegate Porphyria) OR (Porphyria, South African Type) OR (Ppox Deficiency) OR (Deficiency, Ppox) OR (Ppox Deficiencies) OR (Porphyria Variegata) OR (Protoporphyrinogen Oxidase Deficiency) OR (Porphyria Variegata) OR (Porphyria, Variegata) AND ("Hemin"[Mesh]) OR (Ferriheme Chloride) OR (Chloride, Ferriheme) OR (Protohemin IX) OR (Protohemin) OR (Chlorohemin) OR (Ferriprotoporphyrin IX Chloride) OR (Chloride, Ferriprotoporphyrin IX) OR (Ferrihaem) OR (Panhematin) OR (Ferriprotoporphyrin IX) OR (Hematin) OR (Alkaline Hematin D-575) OR (Alkaline Hematin D 575) OR (Hematin D-575, Alkaline) OR (Ferriprotoporphyrin) OR (Heme arginate[Supplementary Concept]) OR (Normosang) OR (Heme arginate complex) OR (Hemearginat) OR (Haem arginate) OR (Heme arginate))	385
EMBASE	('porphyria'/exp OR 'porphyrias' OR 'hepatic porphyria'/exp OR 'hepatic porphyria' OR 'hepatic porphyrias' OR 'hepatogenic porphyria' OR 'liver porphyria' OR 'porphyria hepatica' OR 'porphyria, hepatic' OR 'porphyrias, hepatic' OR 'coproporphyrin'/exp OR 'coproporphyrin' OR 'coproporphyrin, hereditary' OR 'hereditary coproporphyrin' OR 'mckusick 12130' OR 'acute intermittent porphyria'/exp OR 'acute intermittent porphyria' OR 'acute porphyria' OR 'porphobilinogen deaminase deficiency syndrome' OR 'porphyria, acute' OR 'porphyria, acute intermittent' OR 'porphyria variegata'/exp OR 'porphyria variegata' OR 'porphyria, variegata' OR 'variegate porphyria') AND ('hemin'/exp OR 'chloroheme' OR 'chlorohemin' OR 'ferriheme chloride' OR 'ferriprophyrin 9 chloride' OR 'ferriprophyrin chloride' OR 'haemin' OR 'hematin'	157

	hydrochloride' OR 'hemin' OR 'hemin compound' OR 'protohemin') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Porphyrias] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Porphyrias, Hepatic] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Coproporphyrin, Hereditary] explode all trees #4 MeSH descriptor: [Porphyria, Acute Intermittent] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Porphyria, Variegate] explode all trees #6 (Porphyrias) OR (Porphyrin Disorder) OR (Disorder, Porphyrin) OR (Disorders, Porphyrin) OR (Porphyrin Disorders) OR (Porphyria) #7 (Porphyrias, Hepatic) OR (Hepatic Porphyrias) OR (Porphyria, Hepatic) OR (Hepatic Porphyria) OR (Acute Hepatic Porphyria) OR (Porphyria, Acute Hepatic) OR (ALAD Deficiency) OR (Delta-Aminolevulinic Dehydratase Deficiency) OR (Porphobilinogen Synthase Deficiency) OR (Doss Porphyria) OR (ALAD porphyria) OR (ALA dehydratase porphyria) OR (Ala Dehydratase Deficiency) OR (Aminolevulinic acid dehydratase deficiency) #8 (Coproporphyrin, Hereditary) OR (Hereditary Coproporphyrin) OR (Coproporphyrinogen Oxidase Deficiency) OR (Deficiency, Coproporphyrinogen Oxidase) #9 (Porphyria, Acute Intermittent) OR (Acute Intermittent Porphyria) OR (Acute Intermittent Porphyrias) OR (Intermittent Porphyria, Acute) OR (Intermittent Porphyrias, Acute) OR (Porphyrias, Acute Intermittent) OR (Acute Porphyria) OR (Acute Porphyrias) OR (Porphyria, Acute) OR (Porphyrias, Acute) OR (Hydroxymethylbilane Synthase Deficiency) OR (Deficiencies, Hydroxymethylbilane Synthase) OR (Deficiency, Hydroxymethylbilane Synthase) OR (Hydroxymethylbilane Synthase Deficiencies) OR (Synthase Deficiencies, Hydroxymethylbilane) OR (Synthase Deficiency, Hydroxymethylbilane) OR (Uroporphyrinogen Synthase Deficiency) OR (Deficiencies, Uroporphyrinogen Synthase) OR (Deficiency, Uroporphyrinogen Synthase) OR (Synthase Deficiency, Uroporphyrinogen Synthase) OR (Synthase Deficiencies, Uroporphyrinogen) OR (Synthase Deficiency, Uroporphyrinogen) OR (Uroporphyrinogen Synthase Deficiencies) OR (Porphyria, Swedish Type) OR (Porphyrias, Swedish Type) OR (Swedish Type Porphyria) OR (Swedish Type Porphyrias) OR (Type Porphyria, Swedish) OR (Type Porphyrias, Swedish) OR (UPS Deficiency) OR (Deficiencies, UPS) OR (Deficiency, UPS) OR (UPS Deficiencies) OR (PBGD Deficiency) OR (Deficiencies, PBGD) OR (Deficiency, PBGD) OR (PBGD Deficiencies) OR (Porphobilinogen Deaminase Deficiency) OR (Deaminase Deficiencies, Porphobilinogen) OR (Deaminase Deficiency, Porphobilinogen) OR (Deficiencies, Porphobilinogen Deaminase) OR (Deficiency, Porphobilinogen Deaminase) OR (Porphobilinogen Deaminase Deficiencies) OR (Porphyria, Acute Intermittent) #10 (Porphyria, Variegate) OR (Variegate Porphyria) OR (Porphyria, South African Type) OR (Ppox Deficiency) OR (Deficiency, Ppox) OR (Ppox Deficiencies) OR (Porphyria Variegata) OR (Protoporphyrinogen Oxidase Deficiency) OR (Porphyria Variegata) #11 MeSH descriptor: [Hemin] explode all trees #12 (Hemin) OR (Ferriheme Chloride) OR (Chloride, Ferriheme) OR (Protohemin IX) OR (Protohemin) OR (Chlorohemin) OR (Ferriprotoporphyrin IX Chloride) OR (Chloride, Ferriprotoporphyrin IX) OR (Ferrihaem) OR (Panhematin) OR (Ferriprotoporphyrin IX) OR (Hematin) OR (Alkaline Hematin D-575) OR (Alkaline Hematin D 575) OR (Hematin D-575, Alkaline) OR (Ferriprotoporphyrin) OR (Heme arginate) OR (Normosang) OR (Heme arginate complex) OR (Hemearginat) OR (Haem arginate) OR (Heme arginate) #13 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #14 #11 OR #12 #15 #13 AND #14	28
LILACS (via BVS)	((mh:"Porfírias" OR (porfírias) OR (porphyrias) OR (porphyrin disorder) OR (disorder, porphyrin) OR (disorders, porphyrin) OR (porphyrin disorders) OR (porphyria)) OR (mh:"Porfírias Hepáticas" OR (porfírias hepáticas) OR (porfíria hepática) OR (porphyrias, hepatic) OR (hepatic porphyrias) OR (porphyria, hepatic) OR (hepatic porphyria) OR (acute hepatic porphyria) OR (porphyria, acute hepatic) OR (alad deficiency) OR (delta-aminolevulinic dehydratase deficiency) OR (porphobilinogen synthase deficiency) OR (doss porphyria) OR (alad porphyria) OR (ala dehydratase porphyria) OR (ala dehydratase deficiency) OR (aminolevulinic acid dehydratase deficiency)) OR (mh:"Coproporfíria Hereditária" OR (coproporfíria hereditária) OR (coproporphyrin, hereditary) OR (coproporfíria hereditaria) OR (hereditary coproporphyrin) OR (coproporphyrinogen oxidase deficiency) OR (deficiency, coproporphyrinogen oxidase)) OR (mh:"Porfíria Aguda Intermitente" OR (porfíria aguda intermitente) OR (porphyria, acute intermittent) OR (porfíria intermitente aguda) OR (deficiência de hidroximetilbilano sintase) OR (deficiência de uroporfirinogênio sintase) OR (acute intermittent porphyria) OR (acute intermittent porphyrias) OR (intermittent porphyria, acute) OR (intermittent porphyrias, acute) OR (porphyrias, acute intermittent) OR (acute porphyria) OR (acute porphyrias) OR (porphyria, acute) OR (porphyrias, acute) OR (hydroxymethylbilane synthase deficiency) OR (deficiencies, hydroxymethylbilane synthase) OR (deficiency, hydroxymethylbilane synthase) OR (hydroxymethylbilane synthase deficiencies) OR (synthase deficiencies, hydroxymethylbilane) OR (synthase deficiency, hydroxymethylbilane) OR (uroporphyrinogen synthase deficiency) OR (deficiencies, uroporphyrinogen synthase) OR (deficiency, uroporphyrinogen synthase) OR (synthase deficiencies, uroporphyrinogen) OR (synthase deficiency, uroporphyrinogen) OR (uroporphyrinogen synthase deficiencies) OR (porphyria, swedish type) OR (porphyrias, swedish type) OR (swedish type porphyria) OR (swedish type porphyrias) OR (type porphyria, swedish) OR (type porphyrias, swedish) OR (ups deficiency) OR (deficiencies, ups) OR (deficiency, ups) OR (ups deficiencies) OR (pbgd deficiency) OR (deficiencies, pbgd) OR (deficiency, pbgd) OR (pbgd deficiencies) OR (porphobilinogen deaminase deficiency) OR (deaminase deficiencies, porphobilinogen) OR (deaminase deficiency, porphobilinogen) OR (deficiencies, porphobilinogen deaminase) OR (deficiency, porphobilinogen deaminase) OR (porphobilinogen deaminase deficiencies) OR (mh:"Porfíria Variegada" OR (porfíria variegada) OR (porphyria, variegate) OR (porfíria variegata) OR (porfíria tipo sul-africana) OR (porfíria variegata) OR (variegate porphyria) OR (porphyria, south african type) OR (ppox deficiency) OR (deficiency, ppox) OR (ppox deficiencies) OR (porphyria variegata) OR (protoporphyrinogen oxidase	19
IBECS (via BVS)		9
BINACIS (via BVS)		3
BRISA/RedTESA (via BVS)		3

	deficiency) OR (porphyria variegata) OR (porphyria, variegata))) AND (mh:"Hemina" OR (hemina) OR (hemin) OR (ferriprotoporfirina) OR (hematina) OR (ferriheme chloride) OR (chloride, ferriheme) OR (protohemin ix) OR (protohemin) OR (chlorohemin) OR (ferriprotoporphyrin ix chloride) OR (chloride, ferriprotoporphyrin ix) OR (ferrihaem) OR (panhematin) OR (ferriprotoporphyrin ix) OR (hematin) OR (alkaline hematin d-575) OR (alkaline hematin d 575) OR (hematin d-575, alkaline) OR (ferriprotoporphyrin) OR (heme arginate[Supplementary Concept]) OR (normosang) OR (heme arginate complex) OR (hemearginat) OR (haem arginate) OR (heme arginate)) AND (db:("LILACS" OR "IBECs" OR "BINACIS" OR "BRISA/RedTESA"))	
OpenGrey	hemin (5) porphyria (15) porphyrias (3)	23
ClinicalTrials.gov	panhematin AND porphyria (9) *os termos hematin e hemin também foram procurados	9
Total		636

6.2 Seleção de estudos

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI³⁶. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, também por dois revisores independentes. As divergências, quando necessário, foram discutidas até chegar a um consenso ou definidas com um terceiro pesquisador.

Critérios de inclusão

Foi realizada uma revisão sistemática considerando o tratamento de ataques agudos de PAI, em mulheres com idade igual ou maior a 16 anos, com hemina (Panhematin®). Essa pergunta PICO foi elaborada com base na indicação em bula do medicamento no Brasil, o que leva a uma restrição importante nos critérios de inclusão. Não se considerou em nenhum momento a razão do desencadeamento dos ataques porfíricos na seleção dos estudos porque limitaria muito a inclusão de estudos e sabendo da escassez de evidências e que nem os estudos citados em bula atenderiam aos critérios de inclusão se restritos à indicação em bula, foi proposto um critério de elegibilidade abrangente para também identificar evidências indiretas que pudessem ser consideradas.

Assim, o critério de inclusão foi definido de forma a abranger todos os tipos de delineamento de estudos, incluindo ECRs paralelos ou cruzados, ensaios clínicos não randomizados e estudos observacionais (coorte, caso controle e série de casos) que: (a) avaliassem mulheres com idade igual ou acima de 16 anos como total ou parte da amostra do estudo, ainda que os resultados fossem apresentados combinados para ambos os sexos ou todas as idades; (b) estudos que apresentassem resultados para participantes com diagnóstico de diferentes tipos de porfirias agudas ainda que combinados (sem apresentar resultados especificamente para PAI); (c) uso de hemina para o tratamento de ataques agudos; (d) resultados descritos para pelo menos um dos desfechos de interesse (primários: dor, eventos adversos graves, descontinuação por eventos adversos e qualidade de vida; e secundários: efeitos sobre os níveis urinários de PBG e de ALA); pontuação repetida; e (e) qualquer dose e/ou esquema posológico de hemina. De forma complementar, incluiu-se

ainda relatos de caso desde que atendessem a critérios mais específicos tais como: (a) apresentar resultados para mulheres com ataques agudos de PAI e idade igual ou acima de 16 anos em uso de hemina para o tratamento de ataques agudos; (b) com descrição de resultados para pelo menos um dos desfechos de interesse (primários: dor, eventos adversos graves, descontinuação por eventos adversos e qualidade de vida; e secundários: efeitos sobre os níveis urinários de PBG e de ALA); e (c) com descrição da dose e/ou esquema posológico de hemina.

Crítérios de exclusão

Foram pré-estabelecidos os seguintes critérios de exclusão para os estudos: (a) aqueles que avaliaram apenas pacientes pediátricos (menores de 16 anos de idade) ou apenas homens; (b) que não avaliaram os desfechos de interesse elencados no PTC; (c) que deixaram claro que utilizaram outro tipo de hemina que não Panhematin® ou que usaram Panhematin® ou Normosang® sem descrever os resultados separadamente para cada produto; (d) publicados em outros idiomas que não português, espanhol e inglês; (e) incluíram somente pacientes que fizeram somente uso profilático do medicamento ou não apresentaram resultados separadamente para subgrupos que fizeram uso profilático e para o tratamento de crises; (f) relatos de casos sem especificação do tipo de porfiria avaliado; e (g) outros delineamentos de estudo como revisões narrativas ou sistemáticas, cartas ao editor sem relatar resultados para pacientes acompanhados e editoriais, por exemplo.

Seleção dos estudos

Foram encontradas inicialmente 636 referências. Com a exclusão das duplicatas e publicações não elegíveis pela leitura de título e de resumo, foram então selecionadas 114 referências para a avaliação por texto completo. Os textos completos de sete publicações não foram obtidos mesmo após solicitação aos autores, porém dois eram relatos de casos e os demais não relatavam resultados de estudos clínicos ou foram citados em outras publicações que avaliaram o Panhematin®. Após a elegibilidade, foram incluídas 3 séries de casos que descreviam os resultados de pacientes que tinham porfiria aguda e usaram o medicamento no tratamento de crises e, complementarmente, 18 referências que descreviam relatos de casos.

A **figura 1** resume os resultados do processo de elegibilidade e no **quadro 7**, estão disponíveis as referências excluídas na elegibilidade por leitura de textos completos e as respectivas razões de exclusão.

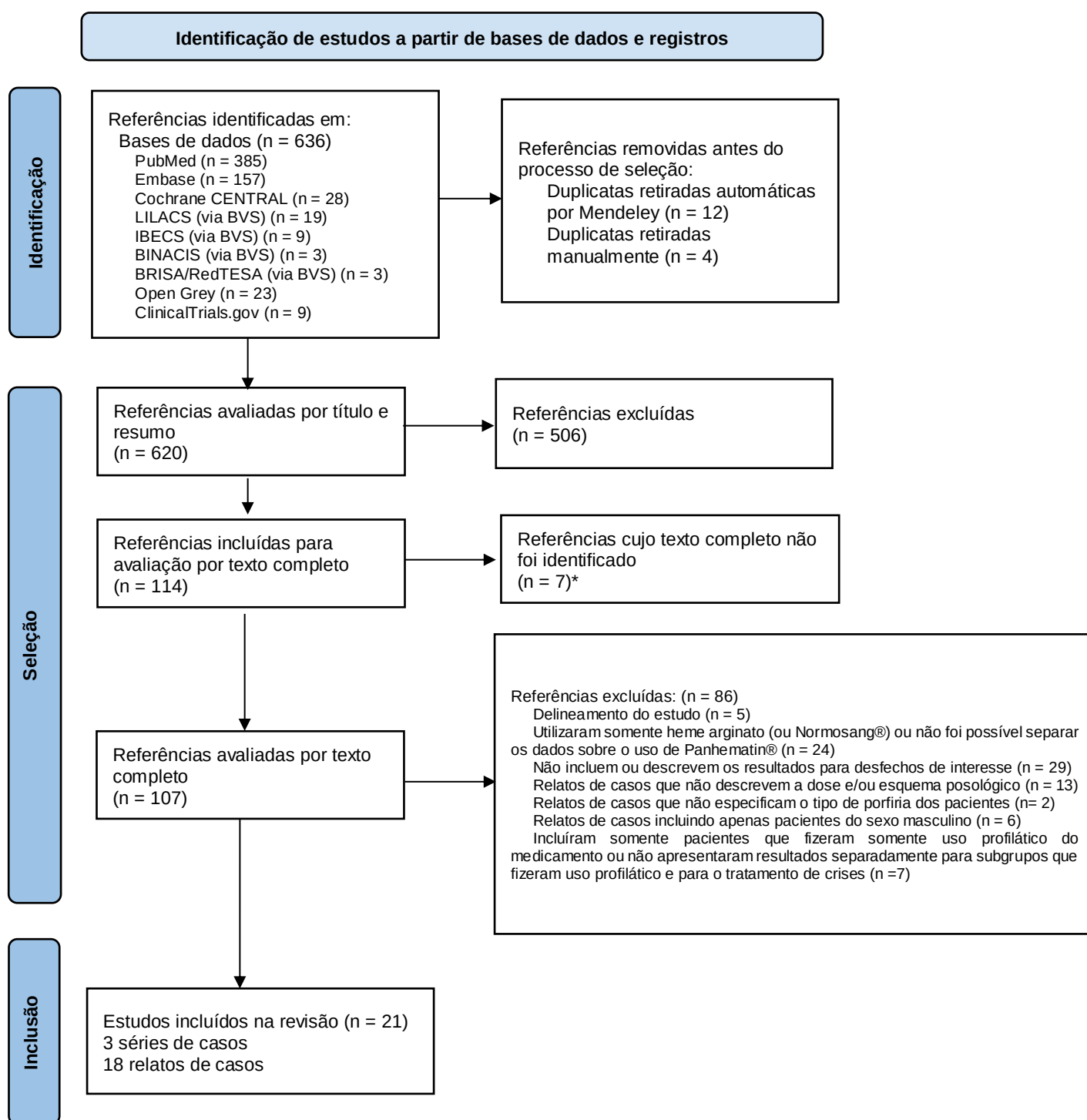


Figura 1 – Fluxograma com resultados da busca e seleção dos estudos incluídos neste PTC.

*Bosch EP, Pierach CA, Bossenmaier I, Cardinal R, Thorson M. Effect of hematin in porphyric neuropathy. *Neurology*. 1977 Nov;27(11):1053–6. Marchiori PE, de Assis JL, Scaff M, Do Serro-Azul LG, Moraes EC, Bacheschi LA, et al. [Hematin treatment of acute intermittent porphyria. A case report (author's trans)]. *Rev Bras Pesqui Med Biol*. 1979 Sep;12(4–5):325–33. McFadden M. Hemin for acute intermittent porphyria. *Hosp Ther [Internet]*. 1990;15(6):763–4. Monsalve V, Wolff C, Gómez R, Armas Merino R, Canals C. [Effect of hematin in acute porphyric relapse]. *Rev Med Chil*. 1979 Jan;107(1):38–41. Khanderia U. Circulatory collapse associated with hemin therapy for acute intermittent porphyria. *Clin Pharm*. 1986 Aug;5(8):690–2. McColl KEL, Moore MR, Thompson GG, Goldberg A. Haematin therapy for acute hepatic porphyria. *Gut [Internet]*. 1980;21(10):A898–9. Bhootra K, Bhootra RK. Three cases of acute porphyria-experience with heme therapy in one case. Vol. 43, *The Journal of the Association of Physicians of India*. India; 1995. p. 303–4. Fonte: Autoria própria.

Quadro 7 – Lista de referências excluídas após leitura do texto completo, de acordo com a razão de exclusão.

Delineamento do estudo
Jaramillo-Calle DA, Aguirre Acevedo DC. Acute Hepatic Porphyrrias in Colombia: An Analysis of 101 Patients. JIMD Rep. 2019;44:65–72.
Kalman DR, Bonkovsky HL. Management of acute attacks in the porphyrias. Clin Dermatol. 1998;16(2):299–306.
Laiwah AC, McColl KE. Management of attacks of acute porphyria. Drugs. 1987 Nov;34(5):604–16.
Peters HA, Levine R, Cripps D. Acute intermittent porphyria. Vol. 50, Neurology. United States; 1998. p. 1932–3.
Watson CJ, Pierach CA, Bossenmaier I, Cardinal R. Postulated deficiency of hepatic heme and repair by hematin infusions in the “inducible” hepatic porphyrias. Proc Natl Acad Sci U S A. 1977 May;74(5):2118–20.
Utilizaram somente heme arginato (ou Normosang®) ou não foi possível separar os dados sobre o uso de Panhematin®
Alshammary S, Dulaijan R Al, Saleh K, Zakaria H, Eldamati A, Alwakeel N, et al. Acute intermittent porphyria after right hemi-colectomy. Int J Surg Case Rep. 2017;40:116–9.
Bonkovsky HL, Bissell DM, Ventura P, Desnick RJ, Balwani M, Rees D, et al. Explore: A prospective, multinational natural history study of acute hepatic porphyria patients with recurrent attacks. Hepatology [Internet]. 2018;68:723A-734A.
Cassiman D, Kauppinen R, Monroy S, Lee M-J, Bonkovsky HL, Thapar M, et al. Explore part B: A prospective, international, long-term natural history study of patients with acute hepatic porphyria with recurrent symptoms. United Eur Gastroenterol J [Internet]. 2021;9(SUPPL 8):659.
Desnick RJ, Gouya L, Balwani M, Bissell BM, Rees DC, Stozel U, et al. EXPLORE: A prospective, multinational natural history study of acute hepatic porphyria patients with recurrent attacks. J Inherit Metab Dis [Internet]. 2018;41:S160–1.
Erazo-Narváez AF, Erazo MS, Zamora-Bastidas TO. Porfíria intermitente aguda como desencadenante de síndrome de Guillain-Barre TT - Acute intermittent porphyria as a trigger for Guillain-Barré Syndrome. Rev Fac Med [Internet]. 2019;67(2):349–55. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&
Giraud C, Deybach JC, Callanquin M, Nordmann Y. Treatment of acute hepatic porphyrias with human hemin. J Pharm Clin [Internet]. 1991;10(1):55–60.
González Estrada A, García-Morillo S, Gómez Morales L, Stiefel García-Junco P. Chronic elevation of liver enzymes in acute intermittent porphyria initially misdiagnosed as autoimmune hepatitis. Vol. 2011, International journal of hepatology. 2011. p. 392049.
Gouya L, Balwani M, Bissell DM, Rees D, Stölzel U, Phillips J, et al. Trends in healthcare utilization in the United States and Europe associated with patient with acute hepatic porphyria with recurrent attacks in EXPLORE: A prospective, multinational natural history study of patients with acute hepatic porphyria. J Hepatol [Internet]. 2018;68:S622–3.
Gouya L, Bloomer J, Balwani M, Bissell D, Rees D, Stölzel U, et al. Explore: A prospective, multinational natural history study of patients with acute hepatic porphyria (AHP) with recurrent attacks. J Inborn Errors Metab Screen [Internet]. 2017;5:255. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L623677919&from=export
Gouya L, Bloomer J, Balwani M, Rees D, Bissell D, Bonkovsky H, et al. EXPLORE: A prospective, multinational natural history study of patients with acute hepatic porphyria with recurrent attacks. Eur J Neurol [Internet]. 2018;25:16.
Gouya L, Bloomer JR, Balwani M, Bissell DM, Rees DC, Stölzel U, et al. An analysis of healthcare utilization and costs associated with patients with acute hepatic porphyrias (AHPs) with recurrent attacks in explore: A prospective, multinational natural history study of patients with AHP. Value Heal [Internet]. 2018;21:S125.
Gouya L, Ventura P, Balwani M, Bissell DM, Rees DC, Stölzel U, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyrria with Recurrent Attacks. Hepatology. 2020 May;71(5):1546–58.
Herrero C, Badenas C, Aguilera P, To-Figueras J. Porfíria aguda intermitente: seguimiento a largo término de 35 pacientes TT - Acute intermittent porphyria: Long-term follow up of 35 patients. Med clín (Ed impr) [Internet]. 2015;145(8):332–7.
Liu Y-P, Lien W-C, Fang C-C, Lai T-I, Chen W-J, Wang H-P. ED presentation of acute porphyria. Am J Emerg Med. 2005 Mar;23(2):164–7.
Mungan NÖ, Yilmaz BS, Nazoglu S, Yildizdas D, Hergüner Ö, Turgut M, et al. A 17-year-old girl with chronic intermittent abdominal pain. Acute

intermittent porphyria. <i>Pediatr Ann.</i> 2015 Apr;44(4):139–41.
Naik H, Desnick R, Gouya L, Balwani M, Bissell DM, Rees D, et al. EXPLORE: A prospective, multinational natural history study of acute hepatic porphyria patients with recurrent attacks. <i>Acta Clin Belg [Internet]</i> . 2020;74:12–3.
Naik H, Desnick R, Gouya L, Balwani M, Bissell M, Rees D, et al. Explore: A prospective, multinational natural history study of acute hepatic porphyria patients with recurrent attacks. <i>Neurology [Internet]</i> . 2019;92(15).
Patel R, Dosi R, Joshi H, Shah P, Tripathi R. Challenges in the successful management of a case of acute intermittent porphyria in India. <i>Trop Doct.</i> 2016 Jul;46(3):150–3.
Phillips J, Gouya L, Bloomer J, Balwani M, Montgomery Bissell D, Rees DC, et al. Explore: A prospective, multinational natural history study of patients with acute hepatic porphyria with recurrent attacks. <i>J Gen Intern Med [Internet]</i> . 2018;33(2):191.
Sardh E, Balwani M, Gouya L, Bissell DM, Rees D, Stölzel U, et al. Management of acute hepatic porphyria attacks in Europe and United States: EXPLORE international, prospective, natural history study. <i>J Hepatol [Internet]</i> . 2019;70(1):e588.
Sardh E, Gouya L, Bloomer J, Balwani M, Bissell D, Rees DC, et al. Explore: A prospective, multinational natural history study of patients with acute hepatic porphyrias (AHP) with recurrent attacks. <i>Blood [Internet]</i> . 2017;130.
Schulenburg-Brand D, Gardiner T, Guppy S, Rees DC, Stein P, Barth J, et al. An Audit of the Use of Gonadorelin Analogues to Prevent Recurrent Acute Symptoms in Patients with Acute Porphyria in the United Kingdom. <i>JIMD Rep.</i> 2017;36:99–107.
Vulović T, Ristanović A, Vuković R, Veljović M. Acute intermittent porphyria - A case report. <i>Vojnosanit Pregl [Internet]</i> . 2021;78(5):567–9. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2012940485&from=export
Wenger S, Meisinger V, Brücke T, Deecke L. Acute porphyric neuropathy during pregnancy--effect of haematin therapy. <i>Eur Neurol.</i> 1998;39(3):187–8.
Não incluem ou descrevem os resultados para desfechos de interesse
Bhide M. Abdominal pain and neuropathy. <i>J Gen Intern Med [Internet]</i> . 2013;28:S276.
Blaylock B, Epstein J, Schmidt F, Deybach JC, Desnick R, Stickler P, et al. PRO2 REAL WORLD LONGITUDINAL HEALTHCARE RESOURCE UTILIZATION FOR PATIENTS WITH ACUTE INTERMITTENT PORPHYRIA (AIP). <i>Value Heal [Internet]</i> . 2020;23:S329.
Blaylock B, Epstein J, Stickler P. Real-world annualized healthcare utilization and expenditures among insured US patients with acute intermittent porphyria (AIP) treated with hemin. <i>J Med Econ.</i> 2020 Jun;23(6):537–45.
Bonnefoy Mirralles A-M, Torres-Castro R, Ovalle Guzman C. A Comprehensive Rehabilitation Program and Follow-up Assessment for Acute Intermittent Porphyria. <i>Am J Phys Med Rehabil.</i> 2017 May;96(5):e85–8.
Daimon M, Susa S, Igarashi M, Kato T, Kameda W. Administration of heme arginate, but not hematin, caused anaphylactic shock. Vol. 110, <i>The American journal of medicine.</i> United States; 2001. p. 240
Enríquez-Marulanda A, Shinchi M, Granados AM, Orozco JL. Porfíria aguda intermitente y su relación con el síndrome de encefalopatía posterior reversible: reporte de caso TT - Acute Intermittent Porphyria and its relationship with Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Case Report. <i>Acta neurol colomb [Internet]</i> . 2016;32(2):155–60.
Erwin AL, Silver SM, Meninger S, Tkacz J, Noxon V, Ko JJ. PRO104 HEALTHCARE UTILIZATION AND COSTS AMONG PATIENTS WITH ACUTE INTERMITTENT PORPHYRIA RECEIVING HEMIN: ANALYSES FROM A NATIONAL HEALTHCARE DATABASE. <i>Value Heal [Internet]</i> . 2020;23:S348.
Fekete K, Mechler F, Fekete I. Uncommon axonal neuropathies at the intensive care unit (ICU). <i>Clin Neurophysiol [Internet]</i> . 2014;125:S302–3.
Ganda C, Joshi P, Kramer S. Acute intermittent porphyria. A case report. <i>S Afr Med J.</i> 1981 Nov;60(20):789–92.
Gázquez Sisteré I, Chordá Ribelles J, Touzón López C, Luján Mavila K. La porfiria aguda intermitente, un problema diagnóstico TT - Acute intermittent porphyria: A diagnostic dilemma. <i>Gastroenterol hepatol (Ed impr) [Internet]</i> . 2010;33(6):436–9.
Hemelseoet D, Van Melkebeke D, Wuyts B, Poppe B, Defreyne L. Cerebral vasospasm and stroke due to acute intermittent porphyria. <i>J Inherit Metab Dis [Internet]</i> . 2013;36(2):S328–9.
Hişmi B, Tanrıöver MD, Ünal Ö, Şener E, Temuçin Ç, Sivri HS, et al. Acute intermittent porphyria: Still uncalled by physicians. <i>J Inherit Metab Dis</i>

[Internet]. 2012;35(1):S163.
Huang V, Lebron-Sanchez JR, Turk MA, Ward CA. Comprehensive interdisciplinary rehabilitation for acute intermittent porphyria: A case report. PM R [Internet]. 2010;2(9):S111–2.
Isenschmid M, König C, Fässli C, Haenel A, Hänggi W, Schneider H. [Acute intermittent porphyria in pregnancy: glucose or hematin therapy?]. Schweiz Med Wochenschr. 1992 Nov;122(46):1741–5.
Jeans JB, Savik K, Gross CR, Weimer MK, Bossenmaier IC, Pierach CA, et al. Mortality in patients with acute intermittent porphyria requiring hospitalization: a United States case series. Am J Med Genet. 1996 Nov;65(4):269–73.
Johnson C, Parrish C, DeLeon S, Allen HC. Not your typical adolescent abdominal pain. J Investig Med [Internet]. 2019;67(2):439.
Jones JL, Tudor M, Patel S, Salim HH. Two “pS” in a pod: Porphyria and pres. J Gen Intern Med [Internet]. 2018;33(2):651–2.
Júnior VRS, Lemos VM V, Feitosa IML, Florencio R, Correia CWB, Fontes LBC, et al. Effect of Menstrual Cycle on Acute Intermittent Porphyria. Child Neurol Open [Internet]. 2017;4.
Kanaan C, Veille JC, Lakin M. Pregnancy and acute intermittent porphyria. Obstet Gynecol Surv. 1989 Apr;44(4):244–9.
Lima MA. Acute intermittent porphyria with cyclic attacks in a Brazilian patient. Clin Chem Lab Med [Internet]. 2013;51(5):eA31.
Macedo Y, Murari R, Macedo P, Medeiros K, Modenezi L, Martins F, et al. AIDP mimics: An acute intermittent porphyria report. J Peripher Nerv Syst [Internet]. 2018;23(4):342.
Malone C, Jha P, Giordano T, Dorneanu L. Boot camp induced attack of acute intermittent porphyria. J Hosp Med [Internet]. 2018;13(4).
Maramattom B V, Zaldivar RA, Glynn SM, Eggers SD, Wijdicks EFM. Acute intermittent porphyria presenting as a diffuse encephalopathy. Ann Neurol. 2005 Apr;57(4):581–4.
Meninger S, Ko J, Murray S, Parsons D, Guan V, Karki C, et al. Real-world analysis of disease burden and healthcare utilization among medicaid and commercially insured patients living with acute hepatic porphyria. J Manag Care Spec Pharm [Internet]. 2019;25:S45.
Morales Ortega X, Wolff Fernández C, Leal Ibarra T, Montaña Navarro N, Armas-Merino R. Crisis porfírica. Experiencia con 30 episodios. TT - [Porphyric crisis: experience of 30 episodes]. Med [B Aires] [Internet]. 1999;59(1):23–7.
New GH, Hsu P-Y, Wu M-H. Acute intermittent porphyria exacerbation following in vitro fertilization treatment. Taiwan J Obstet Gynecol. 2016 Apr;55(2):281–4.
Patel A, Medidi S, Mateja C. I’m not crazy: A case of acute intermittent porphyria diagnosed as somatoform disorder. Am J Gastroenterol [Internet]. 2013;108:S433.
Pelok B. Delay in the diagnosis of acute intermittent porphyria: Case presentation. Eur J Neurol [Internet]. 2015;22:310.
Philibert M, Sahuc P, Attarian S, Alla P. Acute intermittent porphyria: Axonal or demyelinating peripheral neuropathy ? Eur J Neurol [Internet]. 2015;22:310.
Pierach CA. Hematin therapy for the porphyric attack. Semin Liver Dis. 1982 May;2(2):125–31.
Relatos de casos que não descrevem a dose e/ou esquema posológico
Roca B. Acute intermittent porphyria: A reversible cause of cachexia. Br J Dermatol [Internet]. 2011;164(5):1151. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70414073&from=export
Rudnick SR, Pedro H, Merkel M, Ko J, Simon A, Jonson BH, et al. The patient odyssey to confirmed acute hepatic porphyria diagnosis: Clinical characteristics and healthcare utilization of patients preceding diagnosis of acute hepatic porphyria. Neurogastroenterol Motil [Internet]. 2019;31.
Salim T, Mutter M. Acute intermittent porphyria: An uncommon but potentially life-threatening cause of abdominal pain. Diagnosis [Internet]. 2019;6(4):EA83.
Sassa S, Kappas A. Lack of effect of pregnancy or hematin therapy on erythrocyte porphobilinogen deaminase activity in acute intermittent porphyria. Vol. 321, The New England journal of medicine. United States; 1989. p. 192–3.

Schmitt C, Lenglet H, Yu A, Delaby C, Benecke A, Lefebvre T, et al. Recurrent attacks of acute hepatic porphyria: major role of the chronic inflammatory response in the liver. <i>J Intern Med</i> . 2018 Jul;284(1):78–91.
Shanbhag A, Chatterjee K, Klair J, Joshi M. Acute intermittent porphyria: A challenging diagnosis. <i>Crit Care Med [Internet]</i> . 2016;44(12):506.
Shawer S, Meneni D. Pregnancy complicated with acute intermittent porphyria: A management challenge. <i>BJOG An Int J Obstet Gynaecol [Internet]</i> . 2016;123:21. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72280437&from=export
Spiritos Z, Salvador S, Mosquera D, Wilder J. Acute intermittent porphyria: Current perspectives and case presentation. <i>Ther Clin Risk Manag [Internet]</i> . 2019;15:1443–51.
Tébar MT, Aguilera L. Porfiria aguda intermitente y síndrome de secreción inadecuada de ADH TT - Acute intermittent porphyria and aldehyde dehydrogenase deficiency. <i>Rev esp anestesiología reanim [Internet]</i> . 2010;57(5):311–3.
Utz N, Kinkel B, Hedde JP, Bewermeyer H. MR imaging of acute intermittent porphyria mimicking reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. <i>Neuroradiology</i> . 2001 Dec;43(12):1059–62.
Wang B, Ventura P, Takase K-I, Thapar M, Cassiman D, Kubisch I, et al. Disease burden in patients with acute hepatic porphyria: Experience from the phase 3 envision study. <i>United Eur Gastroenterol J [Internet]</i> . 2021;9(SUPPL 8):658.
Zwecker B, Kolpakchi A, Lu L. Stay off the metro(nidazole) with the dark urine. <i>J Gen Intern Med [Internet]</i> . 2012;27:S475.
Relatos de casos que não especificam o tipo de porfiria dos pacientes
Glencross PM, Ledingham DD, Alexander JA. Acute porphyria presenting with hyperamylasemia. <i>Dig Dis Sci</i> . 1991 Mar;36(3):370–2.
Steinberg JM, Vaidya P, Kallus SJ, Sangkharat A. Intermittently we get things right: A case of porphyria after esophagogastrectomy. <i>Am J Gastroenterol [Internet]</i> . 2016;111:S808–9.
Relatos de casos incluindo apenas pacientes do sexo masculino
Attarian S, Yu C, Anderson KE, Friedman EW. Effects of hemin and hemodialysis in a patient with acute intermittent porphyria and renal failure. <i>Blood Adv</i> . 2017 Jun;1(14):915–7.
Brezis M, Ghanem J, Weiler-Ravell D, Epstein O, Morris D. Hemin and propranolol in acute intermittent porphyria. Full recovery from quadriplegic coma and respiratory failure. <i>Eur Neurol</i> . 1979;18(5):289–94.
Calvo de Mora Almazán M, Arcos Pulido B, Chicot Llano M, Alonso Alonso PP, Acuña M, González Parra E, et al. Porfirias agudas en la unidad de cuidados intensivos TT - Acute porphyria in an intensive care unit. <i>Emergencias (St Vicenç dels Horts) [Internet]</i> . 2012;24(6):454–8
Dhar GJ, Bossenmaier I, Cardinal R, Petryka ZJ, Watson CJ. Transitory renal failure following rapid administration of a relatively large amount of hematin in a patient with acute intermittent porphyria in clinical remission. <i>Acta Med Scand</i> . 1978;203(5):437–43.
Glueck R, Green D, Cohen I, Ts'ao CH. Hemin: unique effects of hemostasis. <i>Blood</i> . 1983 Feb;61(2):243–9.
Watson CJ, Dhar GJ, Bossenmaier I, Cardinal R, Petryka ZJ. Effect of hematin in acute porphyric relapse. <i>Ann Intern Med</i> . 1973 Jul;79(1):80–3.
Não utilizam hemina especificamente para o tratamento de ataques de porfirias agudas
Bonkovsky HL, Healey JF, Lourie AN, Geron GG. Intravenous heme-albumin in acute intermittent porphyria: evidence for repletion of hepatic hemoproteins and regulatory heme pools. <i>Am J Gastroenterol</i> . 1991 Aug;86(8):1050–6.
Krsnjavi H, Milković-Kraus S, Prpić-Majić D. Acute intermittent porphyria and hormone disbalance. <i>Med Hypotheses</i> . 1991 Feb;34(2):141–3.
Lamon JM, Frykholm BC, Bennett M, Tschudy DP. Prevention of acute porphyric attacks by intravenous haematin. <i>Lancet (London, England)</i> . 1978 Sep;2(8088):492–4.
Lopes D von A, Valle MA do, Taguti J, Taguti RCTC, Betônico GN, Medeiros FC. Porfiria aguda intermitente: relato de caso e revisão da literatura TT - Acute intermittent porphyria: case report and review of the literature. <i>Rev bras ter intensiva [Internet]</i> . 2008;20(4):429–34.
Lozano L. A, Tovar P. OJ, Ortiz T. CA. Porfiria aguda: reporte de caso y revisión de tema TT - Porfiria aguda. reporte de caso e revisão de tema TT - Acute porphyria: case report and review. <i>Rev MED [Internet]</i> . 2008;16(1):106–14. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&

Raigal Martín MY, Lledó Navarro JL, Raigal Martín JM, Muriel Patino E, Pérez Pérez E, Moreno Prat M. [Acute intermittent porphyria and chronic transaminase elevation]. *Gastroenterol Hepatol*. 2008 Apr;31(4):225–8.

Schutte C-M, van der Meyden CH, van Niekerk L, Kakaza M, van Collier R, Ueckermann V, et al. Severe porphyric neuropathy--importance of screening for porphyria in Guillain-Barré syndrome. *S Afr Med J*. 2015 Nov;106(1):44–7.

6.3 Caracterização dos estudos incluídos

Mesmo com uma busca e elegibilidade usando critérios abrangentes, não foram localizados ECRs nem estudos observacionais comparativos que respondessem à pergunta de pesquisa em questão. Com a flexibilização dos critérios de elegibilidade para incluir também estudos que não fossem especificamente para a população com PAI, mas para qualquer porfiria aguda, 3 séries de casos foram incluídas: Pierach (1980)³⁷, Anderson e Collins (2006)³⁸ e Bonkovsky (2014)³⁹. A bula do medicamento cita sete estudos³⁷⁻⁴³, dos quais esses três foram incluídos nesse PTC, enquanto os demais ou são relatos de casos ou estudos observacionais que não atendem aos critérios de inclusão por incluir pacientes em uso profilático da hemina, por exemplo.

Os estudos incluídos são série de casos, ainda que um deles tenha se autodenominado como ensaio clínico³⁸. Anderson e Collins (2006). Os autores desse estudo atribuem a motivação da condução da pesquisa como uma exigência da FDA, em 2000, de que os antigos fabricantes da hemina a retirassem do mercado até que um estudo clínico aberto para confirmar a segurança do medicamento fosse conduzido³⁸. Dessa forma, quando o medicamento foi adquirido pela *Ovation Pharmaceuticals*®, em janeiro de 2003, a empresa deu continuidade ao estudo. Os autores deixam claro que devido às limitações do desenho do estudo, a análise foi focada na obtenção de informações de mundo real sobre como as porfirias agudas são diagnosticadas, como a hemina é usada para tratamento e profilaxia, bem como os médicos percebem sua eficácia. Portanto, o estudo não foi desenhado para mensurar a eficácia do tratamento para a indicação prevista em bula. Tendo em vista que não foi realizada nenhuma comparação e que só foram relatados os resultados para uma série de pacientes que usou hemina, esse estudo foi classificado por nós como “série de casos”.

Cabe destacar que apenas foram descritas as características e resultados referentes aos pacientes que fizeram uso da hemina para o tratamento de crises, ainda que essas séries de casos descrevessem também resultados para aqueles que fizeram uso profilático do produto. As principais características das séries de casos incluídas nesse PTC estão apresentadas no **quadro 8**.

Foram também incluídos 18 relatos de casos que atendiam integralmente ao critério de inclusão mais restritivo à indicação em bula. Nenhum deles incluiu mais de 10 mulheres diagnosticadas com PAI que foram tratadas para crise porfírica aguda com hemina. Destes, apenas um⁴⁴ identificou claramente que a hemina usada era o Panhematin® enquanto os demais não deixaram claro o tipo de hemina usado, mas optou-se por mantê-los devido à escassez de evidências sobre o tema. Nenhum dos estudos indicou que o desencadeador da crise foi relacionado diretamente ao período menstrual. A posologia foi bem variada entre os relatos de casos, mesmo que a recomendação da bula do

medicamento seja de intervalos de dose e de período de administração de 1 a 4 mg/kg/dia de hemina de 3 a 14 dias com base nos sinais clínicos²⁶. As principais características dos relatos de casos estão descritas no **quadro 9**.

Quadro 8 – Características das séries de casos que avaliaram os efeitos da hemina no tratamento de ataques de porfirias agudas, em pacientes de ambos os sexos.

Estudo	País do estudo ^a	População	<i>n</i> total/ <i>n</i> PAI	<i>n</i> pacientes em tratamento agudo	<i>n</i> pacientes mulheres em tratamento agudo	Fornecimento de hemina através do estudo	Dose e/ou esquema posológico	Tempo de acompanhamento	Desfechos
Pierach (1980) ³⁷	Estados Unidos	Portadores de porfirias agudas de ambos os sexos	57/43	57	ND	Não	4 mg/kg ^b	ND	- Eventos adversos graves
Anderson e Collins (2006) ³⁸	Estados Unidos	Portadores de porfirias agudas de ambos os sexos com idade média de 40,3 ± 12,3 anos	130	90 ^c	59 ^c	Sim	Preconizou-se: 3-4 mg/kg/dia por 4 dias ou tratamento mais longo em casos graves. As doses devem ser repetidas no máximo a cada 12 horas e não exceder 6 mg/kg/dia ^d	8 meses	- Eventos adversos graves
Bonkovsky (2014) ³⁹	Estados Unidos	Dados apresentados separados para portadores de PAI de ambos os sexos; Idade média de 33 anos (IQR 25-75: 22-49)	108/90	50 (todos com PAI) ^e	ND	Não	ND	ND	- Dor

PAI: Porfíria Aguda Intermitente; IQR: intervalo interquartil; ND: não disponível.

a. Informação obtida no texto do artigo ou na filiação dos autores; **b.** O estudo não deixa claro se a hemina seria administrada diariamente ou a cada 12 horas; **c.** Não foram incluídos os participantes que usaram hemina tanto para o tratamento de ataques agudos quanto para profilaxia; **d.** Seis pacientes receberam doses excedendo 6 mg/kg/dia para um ou mais cursos de tratamento; 22 receberam menos que 200 mg ou 3 mg/kg/dia; e 3 receberam menos de 2 mg/kg/dia. Embora a maioria dos cursos consistisse em vários dias de tratamento, 21 de 111 pacientes (tratamento agudo e tratamento agudo + profilaxia) foram tratados em pelo menos 1 ocasião por apenas 1 dia; **e.** valor estimado a partir de porcentagens.

Quadro 9 - Características dos relatos de casos que avaliaram os efeitos da hemina no tratamento de ataques de porfria aguda intermitente em mulheres.

Estudo	País do estudo	Número de pacientes	Diagnóstico de PAI	Ataque relacionado ao período menstrual?	Fica claro ser o medicamento Panhematin®?	Dose e/ou esquema posológico	Tratamento ou Profilaxia para PAI
Bissell (1988) ⁴⁵	Estados Unidos	7 mulheres 1 homem	Todos	Não Os motivos das crises foram descritos para boa parte dos casos. Eles variaram entre os pacientes, mas nenhum deles tinha relação com o período menstrual.	Não	Os autores relataram os esquemas posológicos para cada paciente, que variaram muito entre si, de acordo com a necessidade clínica.	Tratamento de crises – 6 casos Tratamento de sintomas crônicos subagudos – 2 casos
Dhar (1975) ⁴⁶	Estados Unidos	3 mulheres 2 homens	2 mulheres com PAI	Não há informação	Não	Para o paciente 2 (mulher com PAI), foi feita administração de 4,1 mg/kg/dia via IV por 4 dias, enquanto, para o 3 (mulher com PAI), de 6 mg/kg/dia via IV.	Tratamento de crises – 1 caso Profilaxia (durante remissão de PAI) – 1 caso
Gorchein (1987) ⁴⁷	Inglaterra	1 mulher 1 homem 3 pacientes sem relato de sexo	Todos	Não Apenas para a paciente do sexo feminino foi informado que as crises eram relacionadas à gravidez.	Não	Os autores relataram os esquemas posológicos para cada paciente, que variaram muito entre si, de acordo com a necessidade clínica.	Tratamento de crises – 2 casos Em remissão – 3 casos
Lamon (1979) ⁴²	Estados Unidos	9 mulheres 3 homens	Todos	Não há informação	Não	Os autores relataram os esquemas posológicos para cada paciente, que variaram muito entre si, de acordo com a necessidade clínica.	Tratamento das crises – 12 casos
McColl (1981) ⁴¹	Reino Unido	6 mulheres 2 homens	Todos, exceto uma mulher, diagnosticada com PV	Não há informação	Não	4 mg/kg via IV a cada 12h ou diariamente (por 3 a 5 dias), variando para cada paciente.	Tratamento das crises – 7 casos
Watson (1978) ⁴⁰	Estados Unidos	13 mulheres 5 homens	Todos, exceto cinco mulheres, diagnosticadas com PV	Não há informação completa Apenas uma das pacientes teve crise relacionada a complicações no tratamento dela.	Não	4 mg/kg a cada 12h ou 24h. A posologia variou, de acordo com a necessidade clínica: dosagem entre 200 e 400 mg/dia via IV, de 1 a 6 dias de tratamento com hemina.	Tratamento de crises – 13 casos
Bonkowsky (1971) ⁴⁸	Estados Unidos	1 mulher (33 anos)	Sim	Não A crise relatada parece estar relacionada a um quadro severo de hipertensão.	Não	250 mg via IV duas vezes ao dia por 3 dias no início; em outros períodos, infusões de 500 mg/dia ou de 1 g/dia via IV.	Tratamento de crise

Estudo	País do estudo	Número de pacientes	Diagnóstico de PAI	Ataque relacionado ao período menstrual?	Fica claro ser o medicamento Panhematin®?	Dose e/ou esquema posológico	Tratamento ou Profilaxia para PAI
Bustos (2020) ⁴⁹	Colômbia	1 mulher (24 anos)	Sim	Não há informação	Não	3 mg/kg diários via IV por 4 dias; administração feita com infusão de dextrose a 10% associada.	Tratamento de crise
Goetsch (1986) ⁵⁰	Estados Unidos	1 mulher (22 anos)	Sim	Não há informação	Não, mas cita que usou “hematina liofilizada”	90 mg via IV a cada 12h.	Tratamento de crise
Jones (2014) ⁵¹	Estados Unidos	1 mulher (22 anos)	Sim	Não A crise foi relacionada ao estresse durante uma viagem feita pela paciente.	Não, mas comenta dele no final do artigo	Uma única infusão de 4 mg/kg.	Tratamento de crise
Jud (2021) ⁵²	Áustria	1 mulher (34 anos)	Sim	Não A crise foi relacionada à vacina para Covid-19 (ChAdOx1 nCoV-19), possivelmente em combinação com dieta cetogênica.	Não	3 mg/kg/dia por 5 dias.	Tratamento de crise
Kuo (2007) ⁵³	Taiwan	1 mulher (20 anos)	Sim	Não A crise foi relacionada à restrição calórica e ao tratamento dos sintomas gastrointestinais.	Não	150 mg uma vez ao dia por 4 dias e uma vez a cada 1,5 meses for 6 administrações.	Tratamento de crise, seguido por uso profilático.
McColl (1979) ⁵⁴	Reino Unido	1 mulher (29 anos)	Sim	Não há informação	Não	4 mg/kg/dia via IV por três dias; semanas depois utilizou-se 4 mg/kg a cada 12h via IV também por três dias.	Tratamento de crise
Morris (1981) ⁵⁵	Estados Unidos	1 mulher (22 anos)	Sim	Não há informação	Não	196 mg via IV a cada 12 h descontinuada após a segunda dose.	Tratamento de crise
Petersen (1984) ⁵⁶	Estados Unidos	1 mulher (32 anos)	Sim	Não há informação	Não	6 doses 4 mg/kg, uma a cada 12h.	Tratamento de crise
Peterson (1976) ⁵⁷	Estados Unidos	1 mulher (21 anos)	Sim	Não A crise foi relacionada a um quadro de ansiedade e de depressão.	Não	Infusão inicial de 250 mg (3,6 mg/kg) via IV, seguida de mais quatro de 175 mg (2,5 mg/kg) cada via IV. Administrações em intervalos de 12h.	Tratamento de crise

Estudo	País do estudo	Número de pacientes	Diagnóstico de PAI	Ataque relacionado ao período menstrual?	Fica claro ser o medicamento Panhematin®?	Dose e/ou esquema posológico	Tratamento ou Profilaxia para PAI
Shen (2015) ⁴⁴	Estados Unidos	1 mulher (33 anos)	Sim	Não A crise foi relacionada à combinação medicamentosa de oxibutinina, Bactrim (sulfametoxazol + trimetoprima) e metronidazol.	Sim	250 mg via IV diariamente por 10 dias.	Tratamento de crise
Valvo (2012) ⁵⁸	Itália	1 mulher (19 anos)	Sim	Não há informação	Não	3 mg/kg/dia via IV por 4 dias; a administração continuou com doses semanais.	Tratamento de crise

IV: intravenosa; PAI: porfiria aguda intermitente; PV = porfiria variegata.

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Optou-se por utilizar o instrumento publicado pelo *Joanna Briggs Institute* (JBI) sobre séries de casos para avaliação da qualidade metodológica⁵⁹. Até o momento, não há uma ferramenta consolidada na literatura para avaliar estudos de braço único que incluam intervenções, no contexto ou não de um ensaio clínico. Dessa forma, a avaliação de risco de viés considerou as características desses estudos e a presença de dados relevantes para efetividade e/ou segurança do medicamento. No **quadro 10**, estão os resultados das avaliações para as 3 séries de casos incluídas. Todas foram consideradas com alto risco de viés devido às incertezas na inclusão dos pacientes como parte do estudo, falta de informação dos tempos de seguimento, de exposição ao medicamento e de esquema posológico padrão, problemas na descrição dos desfechos de interesse e, também, ausência de controle para minimização de confundimento. Não foi realizada avaliação de qualidade metodológica dos relatos de casos devido à limitação inerente a essas publicações e ao fato de que diante da heterogeneidade da descrição de seus resultados não seria viável considerá-los na tomada de decisão.

Quadro 10 – Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos neste PTC por meio do instrumento JBI para séries de casos.

Estudo	Critérios de inclusão	Medida adequada da condição	Método adequado de identificação da condição	Inclusão consecutiva de participantes	Inclusão completa de participantes	Clareza da caracterização sócio-demográfica	Clareza da caracterização clínica	Relato de desfechos e seguimento	Clareza sobre a região geográfica/população	Adequabilidade da análise estatística	Risco de viés	Comentário
Anderson e Collins (2006)³⁸	sim	não	não	incerto	incerto	sim	incerto	incerto	incerto	não se aplica	muito alto	Estudo incluiu pacientes com diagnóstico de porfiria de acordo com critério médico e laboratorial (ALA e PBG alterados), se disponíveis. Portanto, há bastante incertezas na padronização/inclusão da condição e dos participantes. Descreve casos de 130 pacientes em uso de hemina para crises agudas ou uso profilático com diferentes regimes de administração, co-intervenções não descritas e sem critérios diagnósticos homogêneos. Objetivo primário é determinar segurança. Estudo não permite avaliação de efetividade.
Pierach (1980)³⁷	sim	incerto	sim	incerto	incerto	não	não	incerto	não	não se aplica	muito alto	Estudo incluiu 57 pacientes de diferentes localidades (não descritas) com PAI. Não caracterizou características clínicas e demográficas. Há incertezas nos diagnósticos e na inclusão dos pacientes. Pode haver heterogeneidade na avaliação dos desfechos de interesse deste parecer e co-

												intervenções aplicadas nos pacientes.
Bonkovsky (2014)³⁹	sim	sim	sim	incerto	incerto	sim	sim	sim	sim	sim	alto	Estudo incluiu 108 pacientes com porfíria aguda confirmada de diferentes centros nos EUA (não ficou claro quais centros e se a inclusão foi consecutiva). Dose, tempo de acompanhamento e detalhes sobre administração de hematina não foram esclarecidos. Pode haver heterogeneidade na avaliação da dor e nas co-intervenções aplicadas nos pacientes. Delineamento do estudo impossibilita avaliação adequada da efetividade.

8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

Os desfechos foram categorizados de acordo com sua relevância para os pacientes. Dor, eventos adversos graves, descontinuação por eventos adversos e qualidade de vida foram considerados desfechos primários; enquanto os efeitos do medicamento sobre os níveis PBG e de ALA foram classificados como desfechos secundários. Todos os dados foram extraídos das publicações originais e apresentados conforme relatado pelos autores. Devido à grande heterogeneidade na forma de mensurar os resultados nas 3 séries de casos incluídas, optou-se por não realizar metanálise. Os resultados tanto das séries de casos quanto dos relatos de casos são apresentados de forma descritiva. Somente os desfechos primários tiveram a certeza da evidência avaliada com a ferramenta GRADE.

8.1 Séries de casos

Os resultados das séries de casos serão apresentados por desfecho. Nenhuma das séries de casos avaliou ou descreveu resultados para os desfechos descontinuação por eventos adversos, qualidade de vida e efeitos do medicamento sobre os níveis urinários de PBG e ALA.

Dor

Apenas uma série de casos descreveu os efeitos do medicamento sobre resolução da dor, durante um ataque agudo. Em Bonkovsky et al (2014)³⁹, o desfecho dor foi descrito sem o uso de quaisquer escalas, validadas ou não. De acordo com os autores, entre os indivíduos com PAI, 55% (estima-se que sejam 50 participantes) relataram ter recebido hemina durante as crises agudas. Destes, 74% (estima-se que sejam 37 participantes) avaliaram a hemina como “muito eficaz” na melhora da dor abdominal. Não fica claro quais pacientes fizeram uso de analgésicos concomitantemente.

Eventos adversos graves

Duas séries de casos descreveram resultados para eventos adversos graves e, portanto, foram incluídos na avaliação do desfecho^{37,38}. Em Pierach et al (1980)³⁷ hemina foi descrita como bem tolerada pela maioria dos 57 participantes do estudo (dados quantitativos não apresentados pelos autores). Um paciente perdeu a consciência, cuja causa foi atribuída pelos autores à filtragem inadequada da hemina aplicada. Esse paciente se recuperou rápido e completamente. Oito pacientes morreram durante o estudo devido a complicações resultantes da doença e, portanto, não relacionadas à hemina.

No estudo de Anderson e Collins (2006)³⁸, entre os 90 participantes que receberam hemina apenas para tratamento agudo, 18 (20%) apresentaram eventos adversos graves. Quatro eventos adversos graves foram descritos como relacionados ao tratamento: (1) reação adversa ao medicamento moderada e provavelmente relacionada; (2) reação no local da injeção grave e provavelmente relacionada; (3) flebite grave e provavelmente relacionada; e (4) pirexia e bacteremia moderadas e possivelmente relacionadas. Houve 3 mortes durante o estudo e nenhuma foi relacionada à hemina. Cabe destacar, que quando descrevem os eventos adversos graves provavelmente ou possivelmente

relacionados ao medicamento, os autores não especificam se eles ocorreram no grupo de pacientes apenas em tratamento agudo (n=18) ou apenas em profilaxia (n=1). Não foram descritas informações sobre a descontinuação do medicamento por eventos adversos.

8.2 Relatos de casos

Entre os 18 relatos de casos que avaliaram os efeitos do medicamento para a população de interesse, ou seja, exclusivamente ou apresentando dados separados para mulheres acima de 16 anos com PAI, destacamos que seis deles^{41,50-52,55,57} relataram melhora de dor mas sem que o desfecho fosse avaliado por alguma escala, considerando apenas pelo relato dos próprios pacientes; somente um dos relatos de casos, McColl et al (1981)⁴¹, descreveu o caso de dois pacientes com PAI que mostraram para nenhuma alteração no quadro de dor abdominal e outro paciente com PAI (e um com porfiria variegata) que indicou piora dessa dor. Apenas 3 relatos de casos descreveram algum tipo de evento adverso grave, os quais foram: flebite química (n=1)⁴⁵, morte não associada diretamente à hemina pelos autores (n=2)⁴⁰ e hemólise (n=1)⁵⁶. Dos 18 relatos de casos, 15 apresentaram resultados para níveis de PBG e/ou ALA, todos indicando redução ou manutenção desses parâmetros. O **quadro 11** resume os principais resultados apresentados nos relatos de casos.

Quadro 11 – Resultados para os desfechos de interesse dos relatos de casos que descreveram o uso de hemina no tratamento de crises de porfiria aguda intermitente em mulheres.

Estudos	Desfechos de interesse			
	Níveis de PBG	Níveis de ALA	Eventos adversos graves	Dor
Bissell (1988) ⁴⁵	Excreção urinária em mg/dia: - Antes do tratamento com hematina: caso 1: 183; caso 2: 207; caso 3: 78; caso 4: 170; caso 5: 426; caso 7: 23; caso 8: 16. - Depois do tratamento com hematina: caso 1: irrisório; caso 2: 27; caso 3: 13; caso 4: 16; caso 5: 65; caso 7: 6; caso 8: 1.	Excreção urinária em mg/dia: - Antes do tratamento com hematina: caso 1: 66; caso 2: 78; caso 3: 16; caso 4: 47; caso 5: 160; caso 7: 10; caso 8: 10. - Depois do tratamento com hematina: caso 1: irrisório; caso 2: 4; caso 3: 4; caso 4: 1; caso 5: 7; caso 7: 2; caso 8: 1.	A complicação do caso 1 foi flebite química. Os autores não relataram qualquer outro evento adverso grave para os demais pacientes.	--
Dhar (1975) ⁴⁶	Paciente 2: Valor sérico inicial: ~360 µg/100 mL Valor sérico final: ~100 µg/100 mL Paciente 3: Valor urinário inicial: ~10 mg/dia Valor urinário final: ~12 mg/dia <i>Valores aproximados obtidos a partir de um gráfico.</i>	Paciente 2: Valor sérico inicial: ~170 µg/100 mL Valor sérico final: ~30 µg/100 mL Paciente 3: Valor urinário inicial: ~10 mg/dia Valor urinário final: ~12 mg/dia <i>Valores aproximados obtidos a partir de um gráfico.</i>	--	--
Gorchein (1987) ⁴⁷	--	Paciente 5: Valor sérico inicial: ~10,5 µmol/L Valor sérico final: ~7,0 µmol/L Valor urinário inicial: ~400 µmol/12h Valor urinário final: ~100 µmol/12h <i>Valores aproximados obtidos a partir de um gráfico.</i>	--	--

Lamon (1979)⁴²

Excreção urinária (mg/24h) $\pm$ desvio padrão

- Caso 1: pré-infusão: 68,3 $\pm$ 15,3; menor valor: 1,67
- Caso 2: pré-infusão: 11,14 $\pm$ 1,9; menor valor: 2,42
- Caso 3: para cada infusão: #1 pré-infusão: 89,2 $\pm$ 27,0; menor valor: 2,14
- #2 pré-infusão: 82,9 $\pm$ 17,8; menor valor: 17,9
- #3 pré-infusão: 98,5 $\pm$ 20,4; menor valor: 2,28
- #4 pré-infusão: 113,9 $\pm$ 23,6; menor valor: 19,7
- #5 pré-infusão: 94,4 $\pm$ 18,2; menor valor: 4,8
- #6 pré-infusão: 77,6 $\pm$ 16,7; menor valor: 16,9.
- Caso 4: pré-infusão: 34,6 $\pm$ 15,6; menor valor: 11,7
- Caso 5: pré-infusão: 33,7 $\pm$ 6,8; menor valor: 6,45
- Caso 6: para cada infusão: #1 pré-infusão: 38,4; menor valor: 9,11
- #2 pré-infusão: 57,4; menor valor: 10,1.
- Caso 7: pré-infusão: sem informação; menor valor: 0
- Caso 8: pré-infusão: 24,1 $\pm$ 1,0; menor valor: 7,45
- Caso 9: pré-infusão: 31,9 $\pm$ 9,8; menor valor: 0,56
- Caso 10: pré-infusão: 98; menor valor: 2,7
- Caso 11: para cada infusão: #1 pré-infusão: 55,2 $\pm$ 27,3; menor valor: 0,69
- #2 pré-infusão: 50,8 $\pm$ 14,6; menor valor: 4,69
- Caso 12: para cada infusão: #1 pré-infusão: 48,8 $\pm$ 14,1; menor valor: 17,8
- #2 pré-infusão: 48,8 $\pm$ 14,1; menor valor: 22
- #3 pré-infusão: 104,6 $\pm$ 22,5; menor valor: 10,3

Excreção urinária (mg/24h) $\pm$ desvio padrão

- Caso 1: pré-infusão: 25,2 $\pm$ 5,9; menor valor: 2,55
- Caso 2: pré infusão: 4,14 $\pm$ 1,56; menor valor: 0,83
- Caso 3: para cada infusão: #1 pré-infusão: 32,4 $\pm$ 7,8; menor valor: 0,24
- #2 pré-infusão: 24,1 $\pm$ 7,3; menor valor: 2,3
- #3 pré-infusão: 22,7 $\pm$ 7,4; menor valor: 0,4.
- #4 pré infusão: 26,8 $\pm$ 4,6
- Menor valor: 1,27
- #5 pré-infusão: 29,9 $\pm$ 10,8; menor valor: 2,42
- #6 pré-infusão: 18,2 $\pm$ 3,8; menor valor: 2,02.
- Caso 4: pré-infusão: 7,27 $\pm$ 2,7; menor valor: 2,66
- Caso 5: pré-infusão: 11,4 $\pm$ 3,3; menor valor: 1,75.
- Caso 6: para cada infusão: #1 pré-infusão: 16,9; menor valor: 1,71
- #2 pré-infusão: 17,2; menor valor: 1,83
- Caso 7: pré-infusão: 25,9 $\pm$ 8,3; menor valor: 0
- Caso 8: pré-infusão: 6,0 $\pm$ 0,2; menor valor: 1,07
- Caso 9: Pré infusão: 9,4 $\pm$ 3,4; menor valor: 0,0
- Caso 10: pré-infusão: 32,5; menor valor: 0
- Caso 11: para cada infusão: #1 pré-infusão: 25,3 $\pm$ 12,2; menor valor: 0,87
- #2 pré-infusão: 11,9 $\pm$ 4,1; menor valor: 1,07
- Caso 12: para cada infusão:
- #1 pré-infusão: 5,3 $\pm$ 1,0; menor valor: 5,6
- #2 pré-infusão: 5,3 $\pm$ 1,0; menor valor: 1,0
- #3 pré-infusão: 21,9 $\pm$ 6,9; menor valor: 4,4

--

--

McColl (1981) ⁴¹	Valores médios urinários: - Três dias antes da infusão: 3105 µmol/24h - Durante infusão: 1225 µmol/24h - Três dias após infusão: 2380 µmol/24h	Valores médios urinários: - Três dias antes da infusão: 220 µmol/24h - Durante infusão: 108 µmol/24h - Após infusão: 145 µmol/24h	--	Relato, após infusão de hemina, de sete pacientes para melhora da dor; de dois pacientes para nenhuma alteração na dor; e de outros dois pacientes de piora da dor. Sem informações de dois pacientes que estavam em coma.
Watson (1978) ⁴⁰	1) Valor sérico em ug/100mL (inicial > final) para as pacientes do sexo feminino: P90: 122 > 0 P485: 95 > 24 P475: 57 > 0 P476: 45 > 0 P474a: 59 > 45 P474b: 77 > 39 P471a: 6 > 0 P471b: 131 > 0 P478: 101 > 45 P479: 54 > 21 P463: 116 > 42 P453: 167 > 74 P486: valor não disponível (PBG urinário normal) 2) Valor urinário em mg/24h (inicial > final): P471a: 11,8 > 5,4 P471b: final = 0 P475: 51 > não informa	1) Valor sérico em ug/100mL (inicial > final) para as pacientes do sexo feminino: P90: 23 > 0 P485: 56 > 0 P475: 51 > 0 P476: 47 > 0 P474a: 51 > 0 P474b: 36 > 0 P471a: 27 > 8 P471b: 32 > 0 P478: 46 > 16 P479: 34 > 6 P463: 40 > 4 P453: 40 > 0 P486: valor não disponível (ALA urinário normal) 2) Valor urinário em mg/24h (inicial > final): P471a: 12,4 > 6,2 P471b: final = 0 P475: 30 > não informa	2 mortes, sem associação direta com hemina pelos autores: P469 (homem): pneumonia estafilocócica P486 (mulher): paralisia periférica e bulbar, fístula broncopulmonar, "pulmão em choque", complicações cardíacas e morte.	--
Bonkowsky (1971) ⁴⁸	Excreção urinária em µg/h: - Antes do tratamento com hematina (nos 45 dias anteriores): intervalo entre 2000 a 9520. - Depois da 1ª infusão de hematina: 630.	Excreção urinária em µg/h: - Antes do tratamento com hematina (nos 45 dias anteriores): intervalo entre 286 a 2660. - Depois da 1ª infusão de hematina: 55.	--	--

	Algumas semanas depois, após infusão de hematina, houve redução de uma taxa entre 250 a 500 µg/h para 50 µg/h.	Algumas semanas depois, após infusão de hematina, houve redução de uma taxa entre 10 a 30 µg/h para 5 µg/h.		
Bustos (2020) ⁴⁹	Valor inicial: 5 mg/24h Após intervenção: 2 mg/24h após 14 dias	--	--	--
Goetsch (1986) ⁵⁰	Valor inicial: 200 mg (890 µmol) por 24 h Após intervenção: 25 mg (111 µmol) por 24h após 72h	--	--	Alívio aparente da dor após infusão de hemina, mas sem uso de escala de dor.
Jones (2014) ⁵¹				Paciente relatou que dor diminuiu acentuadamente e permaneceu sem dor durante permanência no pronto-socorro após infusão de hemina.
Jud (2021) ⁵²	Admissão UTI: 58,80mg//24h Alta UTI: 5,12 mg/24h	Admissão UTI: 104,25mg/24h Alta UTI: 2,21 mg/24h	--	Redução da dor abdominal (não quantificada), sintoma comum à PAI, após infusão de hemina.
Kuo (2007) ⁵³	Diagnóstico: 78.9 mg/dia Valor no pico (5 meses) 120 mg/dia Após 15 meses: ~60mg/dia	Diagnóstico: 34.3 mg/dia Valor no pico (10 meses) 80mg/dia Após 15 meses: ~40mg/dia	--	--
McColl (1979) ⁵⁴	--	Valor imediatamente antes da infusão: para 1º esquema posológico: ~400 mg/24h; para 1º esquema posológico: ~250 mg/24h. Valor imediatamente depois da infusão: para 1º esquema posológico: ~250 mg/24h; para 1º esquema posológico: ~200 mg/24h. <i>Valores aproximados obtidos a partir de um gráfico.</i>	--	--

Morris (1981) ⁵⁵	--	--	--	Relato da paciente de alívio notável da dor após infusão de hemina
Petersen (1984) ⁵⁶	--	--	Hemólise após receber 4 infusões de hemina em 48h.	--
Peterson (1976) ⁵⁷	Valor inicial sérico: ~150 µg/100mL Valor final sérico: ~100 µg/100mL <i>Valores aproximados obtidos a partir de um gráfico.</i>	Valor Inicial sérico: ~45 µg/100mL Valor final sérico: ~35 µg/100mL <i>Valores aproximados obtidos a partir de um gráfico.</i>	--	Relato da paciente de melhora da dor 2 dias após infusão de hemina.
Shen (2015) ⁴⁴	Durante internação: 44,6; 37; 21,7 mg/g creatinina Após infusão de hemina: 0 mg/g Em 24h admissão: 1398,5 mcg/24h Na alta: não informado	Durante internação: 13,2 mg/g creatinina Após infusão de hemina: não informado	--	--
Valvo (2012) ⁵⁸	Valor inicial: 68,3mg /24h* Valor final: 5,2 mg/24h* <i>* Não fica claro se é em 24h.</i>	Valor inicial: 48,5 mg/24h Valor final: 3,7 mg/24h* <i>* Não fica claro se é em 24h.</i>		

ALA: ácido delta-aminolevulínico; PAI: porfiria aguda intermitente; PBG: porfobilinogênio.

19. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a confiança no conjunto de evidências, foi aplicado o sistema da abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)⁶⁰. A avaliação GRADE foi realizada apenas para desfechos primários (eventos adversos graves e dor) avaliados nas séries de casos incluídas neste PTC devido à grande limitação metodológica dos relatos de casos. A avaliação apresentada no **quadro 12**, com resumo dos resultados feito de maneira descritiva, atribui uma certeza geral de evidência *muito baixa* para ambos os desfechos, tanto por conta do delineamento dos estudos, quanto pelas falhas metodológicas que eles apresentam.

Quadro 12 – Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários com resultados descritos nas séries de caso incluídas neste PTC, a partir da ferramenta GRADE.

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
Estudos (participantes)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Impacto	Importância
Dor								
1 série de casos ³⁹ 108 participantes 60 em uso de hemina	muito grave ^a	não grave	grave ^{b, c}	não grave ^d	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Em Bonkovsky et al (2014) ³⁹ , 55% relataram ter recebido hemina durante as crises agudas; destes, 74% (estima-se que sejam 37 participantes) avaliaram a hemina como “muito eficaz” na melhora da dor abdominal. Também 6 relatos de caso ^{41,50-52,55,57} relataram melhora da dor com o uso do medicamento. Em nenhum dos casos foi usada escala para mensuração do desfecho.	CRÍTICO
Eventos adversos graves								
2 série de casos ^{37,38} Anderson e Collins (2006) ³⁸ : 90 participantes usaram hemina para tratamento agudo Pierach et al (1980) ³⁷ : 57 participantes com porfirias agudas de ambos os sexos em uso de hemina para crises	muito grave ^a	não grave	muito grave ^{b, c} _e	não grave ^d	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Para Anderson e Collins (2006) ³⁸ , quatro eventos adversos graves foram indicados: "reação adversa ao medicamento" (moderada, provavelmente relacionada), reação no local da injeção (grave, provavelmente relacionada), flebite (grave, provavelmente relacionada) e pirexia e bacteremia (moderada, possivelmente relacionada). Nenhuma das 3 mortes indicadas no estudo foi considerada relacionada ao Panhematin®. Em Pierach et al (1980) ³⁷ , a hemina foi descrita como “bem tolerada” pela maioria dos 57 participantes do estudo (dados quantitativos não apresentados pelos autores). Apenas 3 relatos de casos descreveram algum tipo de evento adversos grave, os quais foram: flebite química (n=1) ⁴⁵ , morte não associada diretamente à hemina pelos autores (n=2) ⁴⁰ e hemólise (n=1) ⁵⁶ .	CRÍTICO

a. Os estudos foram classificados com muito alto ou alto risco de viés: com incertezas na inclusão dos participantes e/ou dos desfechos de interesse descritos de forma secundária e heterogênea, uma vez que não eram o objetivo principal deles e possíveis co-intervenções não descritas. **b.** Os estudos consideraram pacientes de ambos os sexos e de tipos diferentes de porfirias agudas. **c.** Dor avaliada sem escala adequada e possivelmente de forma heterogênea entre os centros.

d. Apesar do pequeno tamanho amostral caracterizar incertezas, a doença tem uma prevalência baixa por ser rara. **e.** Os eventos adversos graves em Anderson e Collins (2006), por exemplo, não foram propriamente relatados como relacionados ao medicamento estudado porque a relação de causalidade foi estabelecida somente depois, já que não havia um controle dos relatos, a partir da avaliação dos pesquisadores.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hemina (Panhematin®) é o único medicamento aprovado no Brasil para o tratamento de ataques porfíricos. No entanto, a indicação em bula é bastante restrita: tratamento dos ataques recorrentes de PAI, temporariamente relacionados com o ciclo menstrual em mulheres afetadas, quando o tratamento inicial com glicose é sabido ou suspeito de ser inadequado. O uso é aprovado apenas para adultos e é contraindicado para menores de 16 anos²⁶.

Em uma revisão sistemática com estratégia de busca e critérios de elegibilidade abrangentes, não foi localizado nenhum ECR ou estudo observacional comparativo com resultados publicados. Foram incluídas 3 séries de casos com evidências sobre o uso de hemina no tratamento de pacientes com porfirias agudas e 18 relatos de casos sobre o uso de hemina no tratamento de mulheres com PAI. Deve-se levar em consideração que nenhum dos estudos fez comparação da hemina com outra alternativa terapêutica ou placebo nem havia cegamento de participantes e todas as séries de casos apresentam alto risco de viés e outras limitações críticas e os resultados de relatos de casos precisam ser interpretados com muita cautela, considerando as limitações metodológicas intrínsecas a esse tipo de evidência.

Em diversos momentos da sua história, a hemina (Panhematin®) levantou preocupações quanto à falta de evidências. Em 2000, a FDA exigiu que o medicamento fosse retirado do mercado, até que um estudo clínico aberto fosse conduzido para confirmar a sua segurança. Trata-se do estudo de Anderson e Collins (2006)³², que foi incluído neste parecer e que deveria ser o único ensaio clínico do medicamento até então. No entanto, devido às limitações do desenho do estudo, os autores acrescentam apenas informações de mundo real sobre como as porfirias agudas são diagnosticadas, como a hemina é usada para tratamento e profilaxia e como os médicos percebem sua eficácia. Apesar de fornecer evidências acerca da segurança do medicamento, o estudo não foi desenhado para medir a sua eficácia sendo classificado como série de casos.

No cenário atual, avaliar a eficácia e a segurança do medicamento é um verdadeiro desafio. Além do delineamento dos estudos, a descrição incompleta e a avaliação subjetiva dos resultados foram duas grandes dificuldades enfrentadas. Outras limitações importantes foram a população diferente da estabelecida na pergunta de pesquisa e apresentação combinada de resultados de pacientes em tratamento agudo e profilático com hemina. Ao lançar mão de diversas estratégias para apresentar o máximo de evidências disponíveis de forma sistemática, foi possível identificar 1 série de casos que relata o desfecho dor e 2 séries de casos que relatam eventos adversos graves, ambos desfechos primários. Para os demais desfechos primários (descontinuação por eventos adversos e qualidade de vida) e secundários (níveis urinários de PBG e ALA) não foram identificados resultados descritos em séries de casos.

Em um dos primeiros estudos sobre o medicamento, Dhar et al (1985)⁶¹ descreveu uma insuficiência renal transitória em um paciente do sexo masculino com PAI, que recebeu uma sobrecarga de hemina (1000mg; 12mg/kg). Essa preocupação foi perpetuada por anos; no entanto, os próprios autores descreveram que não foram observados prejuízos

na função renal de pacientes com doses muito menores do medicamento — o que hoje é definido em bula como, no máximo, 6mg/kg em 24 horas²⁶. De fato, em nossa revisão, não foram encontrados relatos de efeitos nocivos da hemina para o rim.

Na plataforma ClinicalTrials.gov, há dois ensaios clínicos em andamento sobre o uso de Panhematin® nas porfirias agudas. O NCT02180412⁶² é um estudo de fase 2, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo sobre a eficácia e segurança do medicamento no tratamento de ataques agudos de porfiria. O NCT02922413⁶³ tem o mesmo desenho do ensaio clínico anterior, mas visa determinar a segurança e eficácia do uso profilático do Panhematin®. Ambos os estudos são conduzidos pelo mesmo grupo de pesquisa e têm conclusão prevista para o segundo semestre de 2023. Espera-se que esses estudos acrescentem evidências importantes e resolvam lacunas acerca da eficácia e segurança do Panhematin®.

11. REFERÊNCIAS

1. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyrin. *N Engl J Med* 2017; 377: 862–872.
2. Phillips JD. Heme biosynthesis and the porphyrias. *Mol Genet Metab* 2019; 128: 164–177.
3. Yasuda M, Chen B, Desnick RJ. Recent advances on porphyria genetics: Inheritance, penetrance & molecular heterogeneity, including new modifying/causative genes. *Mol Genet Metab* 2019; 128: 320–331.
4. Erwin AL, Balwani M. Porphyrins in the Age of Targeted Therapies. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*; 11. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.3390/diagnostics11101795.
5. Whatley SD, Badminton MN. Acute Intermittent Porphyrin. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (orgs). 1993.
6. Wang B, Bissell DM. Hereditary Coproporphyrin. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. GeneReviews® University of Washington, Seattle (WA), 2012 [Atualizado em 2018].
7. Singal AK, Anderson KE. Variegate Porphyrin. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. GeneReviews®. University of Washington, Seattle (WA), 2013 [Atualizado em 2019].
8. De Souza PVS, Badia B de ML, Farias IB, et al. Acute hepatic porphyrias for the neurologist: current concepts and perspectives TT - Porfirias hepáticas agudas para o neurologista: conceitos atuais e perspectivas. *Arq neuropsiquiatr* 2021; 79: 68–80.
9. Anderson KE. Acute hepatic porphyrias: Current diagnosis & management. *Mol Genet Metab* 2019; 128: 219–227.
10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Highly Specialised Technology Evaluation: Givosiran for treating acute hepatic porphyria [ID1549]. 2020.
11. Balwani M, Wang B, Anderson KE, et al. Acute hepatic porphyrias: Recommendations for evaluation and long-term management. *Hepatology* 2017; 66: 1314–1322.
12. Stölzel U, Doss MO, Schuppan D. Clinical Guide and Update on Porphyrins. *Gastroenterology* 2019; 157: 365-381.e4.
13. Gouya L, Ventura P, Balwani M, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyrin with Recurrent Attacks. *Hepatology* 2020; 71: 1546–1558.
14. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS. Givosirana para o tratamento pacientes adultos com porfirias hepáticas agudas. 2021.
15. Elder G, Harper P, Badminton M, et al. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 849–857.
16. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyrin. *J Clin Transl Hepatol* 2015; 3: 17–26.
17. Dorr AM, Picharski GL, Osternack BR. Porphyrin: Analysis of Register from Brazilian Association of Porphyrin (ABRAPO). *Hematol Transfus Int J*; 2. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.15406/htij.2016.02.00052.
18. Gill L, Burrell S, Chamberlayne J, et al. Burden of Illness in Acute Hepatic Porphyrin (AHP): Insights from Patient and Caregiver Members of the British Porphyrin Association. *Br Porphyrin Assoc (BPA) Alnylam® Pharm.*
19. Neeleman RA, Wagenmakers MAEM, Koole-Lesuis RH, et al. Medical and financial burden of acute intermittent porphyria. *J Inherit Metab Dis* 2018; 41: 809–817.
20. Drugs.com. Hemin Uses, Side Effects & Warnings. Disponível em: <https://www.drugs.com/mtm/hemin.html>. Acesso em: 18 de janeiro de 2022.
21. DrugBank. Hemin: Uses, Interactions, Mechanism of Action. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB03404>. Acesso em: 18 de janeiro de 2022.

22. Zhao L, Wang X, Zhang X, et al. Therapeutic strategies for acute intermittent porphyria. *Intractable Rare Dis Res* 2020; 9: 205.
23. Canadian Journal of Health Technologies (CADTH). Hemin for Injection (Panhematin): Budget Impact Analysis TECHNOLOGY REVIEW Hemin for Injection (Panhematin): Budget Impact Analysis. 2019.
24. Stein PE, Badminton MN, Rees DC. Update review of the acute porphyrias. *Br J Haematol* 2017; 176: 527–538.
25. Recordati Rare Diseases. [BULA] Package leaflet: NORMOSANG 25 mg/ml - Information for the user. Puteaux; 2019. Disponível em: https://www.recordatirarediseases.com/sites/www.recordatirarediseases.com/files/inline-files/Normosang_ProductInformation.pdf. Acesso em: 18 de janeiro de 2022.
26. Recordati Rare Diseases. [BULA] PANHEMATIN®. Atibaia, Brasil. Disponível em: <http://porfiria.org.br/arquivos/Bula%20PAN%20profissionais%20de%20saude.pdf>. Acesso em: 18 de janeiro de 2022.
27. Recordati Rare Diseases. Product Monograph [PANHEMATIN®] Hemin for Injection. 2018. Disponível em: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00046317.PDF. Acesso em: 18 de janeiro de 2022.
28. Recordati Rare Diseases. Highlights Of Prescribing Information [PANHEMATIN®]. 2020. Disponível em: <https://www.panhematin.com/pdf/Panhematin-PI-May-2020.pdf>. Acesso em: 18 de janeiro de 2022.
29. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Search Orphan Drug Designations and Approvals. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=683>. Acesso em: 18 de janeiro de 2022.
30. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-Re Nº 2.282, de 16 de Agosto de 2019. Diário Oficial da União. 2019.
31. Jeans JB, Savik K, Gross CR, et al. Mortality in patients with acute intermittent porphyria requiring hospitalization: A United States case series. *Am J Med Genet* 1996; 65: 269–273.
32. Tenhunen R, Tokola O, Lindén I -B. Haem arginate: a new stable haem compound. *J Pharm Pharmacol* 2011; 39: 780–786.
33. European Medicines Agency. List of nationally authorised medicinal products - Active substance: human hemin. *Procedure no.: PSUSA/00001629/201805*.
34. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Lista de Preços de Medicamentos [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 28]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
35. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>. Acesso em: 18 de janeiro de 2022.
36. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5:210.
37. Pierach CA, Bossenmaier I, Cardinal R, et al. Hematin therapy in porphyric attacks. *Klin Wochenschr* 1980; 58: 829–832.
38. Anderson KE, Collins S. Open-label study of hemin for acute porphyria: clinical practice implications. *Am J Med* 2006; 119: 801.e19–24.
39. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, et al. Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. *Am J Med* 2014; 127: 1233–1241.
40. Watson, CJ, et al, Use of Hematin in the Acute Attack of the “Inducible” Hepatic Porphyrias, *Adv Intern Med*. 1978;23:265-286.
41. McColl KE, Moore MR, Thompson GG, Goldberg A. Treatment with haematin in acute hepatic porphyria. *The Quarterly journal of medicine*. 1981;50(198):161-174.

42. Lamon, JM, Hematin Therapy for Acute Porphyria, *Medicine*. 1979;58(3):252-269.
43. Lamon JM. Hematin Therapy in Acute Porphyria. *Clin Res*. 1977;25(3):471A.
44. Shen J, O'Keefe K, Webb LB, et al. Acute porphyria in a patient with Arnold Chiari malformation. *Am J Case Rep* 2015; 16: 99–103.
45. Bissell DM. Treatment of acute hepatic porphyria with hematin. *J Hepatol* 1988; 6: 1–7.
46. Dhar GJ, Bossenmaier I, Petryka ZJ, et al. Effects of hematin in hepatic porphyria. Further studies. *Ann Intern Med* 1975; 83: 20–30.
47. Gorchein A, Webber R. delta-Aminolaevulinic acid in plasma, cerebrospinal fluid, saliva and erythrocytes: studies in normal, uraemic and porphyric subjects. *Clin Sci (Lond)* 1987; 72: 103–112.
48. Bonkowsky HL, Tschudy DP, Collins A, et al. Repression of the overproduction of porphyrin precursors in acute intermittent porphyria by intravenous infusions of hematin. *Proc Natl Acad Sci US A* 1971; 68: 2725–2729.
49. Bustos J, Vargas L, Quintero R. Porfíria intermitente aguda: reporte de caso TT - Acute intermittent porphyria: A case report. *Biomédica (Bogotá)* 2020; 40: 14–19.
50. Goetsch C, Bissell D. Instability of hematin used in the treatment of hepatic porphyria. *N Engl J Med* 1986; 235–238.
51. Jones SR, Bell A, Brink G. Treatment of acute intermittent porphyria in the emergency department. *J Emerg Nurs* 2014; 40: 253–257.
52. Jud P, Hackl G, Reisinger AC, et al. Red urine and a red herring - diagnosing rare diseases in the light of the COVID-19 pandemic. *Z Gastroenterol*. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.1055/a-1659-4481.
53. Kuo H-C, Lee M-J, Chuang W-L, et al. Acute intermittent porphyria with peripheral neuropathy: a follow-up study after hematin treatment. *J Neurol Sci* 2007; 260: 231–235.
54. McColl KE, Thompson GT, Moore MR, et al. Haematin therapy and leucocyte delta-aminolevulinic-acid-synthase activity in prolonged attack of acute porphyria. *Lancet (London, England)* 1979; 1: 133–134.
55. Morris DL, Dudley MD, Pearson RD. Coagulopathy associated with hematin treatment for acute intermittent porphyria. *Ann Intern Med* 1981; 95: 700–701.
56. Petersen JM, Pierach CA. Hematin-induced hemolysis in acute porphyria. *Annals of internal medicine* 1984; 101: 877–878.
57. Peterson A, Bossenmaier I, Cardinal R, et al. Hematin treatment of acute porphyria. Early remission of an almost fatal relapse. *JAMA* 1976; 235: 520–522.
58. Valvo E V, Cilio D, Maugeri E, et al. Hypertension and porphyria. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2012; 19: 174.
59. Joanna Briggs Institute (JBI). The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews. Checklist for Case Series . © Joanna Briggs Institute 2017.
60. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924–926.
61. Dhar GJ, Bossenmaier I, Cardinal R, et al. Transitory renal failure following rapid administration of a relatively large amount of hematin in a patient with acute intermittent porphyria in clinical remission. *Acta Med Scand* 1978; 203: 437–443.
62. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). NCT02180412. Controlled Trial of Panhematin in Treatment of Acute Attacks of Porphyria. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02180412>. Acesso em: 18 de janeiro de 2022.
63. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). NCT02922413. Panhematin for Prevention of Acute Attacks of Porphyria. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02922413>. Acesso

em: 18 de janeiro de 2022.

Análise Econômica

Hemina (Panhematin®) para o tratamento de mulheres com ataques de porfiria aguda intermitente relacionados com o ciclo menstrual

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação da custo-efetividade da hemina (Panhematin®) para o tratamento de mulheres com ataques de porfiria aguda intermitente (PAI) relacionados com o ciclo menstrual, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Este estudo de avaliação econômica foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NATS Unifesp-D), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. CONTEXTO

3.1 Objetivo da análise econômica

Sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), realizar uma análise de custo-efetividade da hemina (Panhematin®), em comparação a altas quantidades de glicose, no tratamento de ataques relacionados ao ciclo menstrual em mulheres com Porfíria Intermitente Aguda (PAI).

3.2 Justificativa

Atualmente, não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados sobre porfirias no Brasil ou tratamento específico ofertado no SUS. Diretrizes da *Porphyrias Consortium of the National Institutes of Health's Rare Diseases Clinical Research Network* recomendam o seu uso da hemina no manejo dos ataques e/ou prevenção de ataques recorrentes¹. No Brasil, a indicação em bula do Panhematin® (hemina) é para o tratamento dos ataques recorrentes de PAI temporariamente relacionada com o ciclo menstrual em mulheres suscetíveis, depois da suspeita ou da confirmação de que o tratamento inicial com carboidratos foi inadequado². O tratamento profilático com a hemina (feito semanal, quinzenal ou mensalmente) recomendado pelas diretrizes internacionais, na prática, é considerado *off label* uma vez que a indicação em bula prevê o uso no tratamento de ataques relacionados ao ciclo menstrual em mulheres com PAI.

Sobre outros tratamentos, em junho de 2021, a Conitec recomendou a não incorporação do medicamento givosirana para o tratamento de pacientes adultos com porfirias hepáticas agudas³. Não há, disponível no SUS, outro tratamento específico para esses pacientes. O transplante de fígado é uma opção para alguns casos extremos de ataques agudos recorrentes graves, apesar de estar associado a complicações como trombose⁴⁻⁷. O *Porphyrias Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network* recomenda que o transplante seja realizado naqueles pacientes com ataques graves, incapacitantes e refratários à terapia com hemina¹. No **quadro 1**, estão descritas as características do modelo construído para analisar a relação custo-efetividade da hemina quando comparada à glicose de alta dosagem

Quadro 1 - Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Antecedentes e objetivos	O objetivo da análise é avaliar se a hemina (Panhematin®), em comparação a altas quantidades de glicose, é custo-efetiva no tratamento de ataques relacionados ao ciclo menstrual em mulheres com Porfíria Intermitente Aguda (PAI), sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)?
Intervenção	Hemina injetável + glicose em alta dosagem
População-alvo	Mulheres com ataques de PAI relacionados com o ciclo menstrual
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Glicose em alta dosagem

Horizonte temporal	Um ano
Taxa de desconto	Não se aplica
Medidas de efetividade	vidas salvas
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Análise	Custo-efetividade
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e probabilística

4. MÉTODOS

4.1 População alvo

Mulheres com PAI que apresentam ataques recorrentes relacionados ao ciclo menstrual.

4.2 Perspectiva da análise

A perspectiva adotada foi a do SUS.

4.3 Intervenção e comparador

A indicação em bula para o tratamento de ataques relacionados à PAI é de infusão diária de hemina de 1 a 4 mg/kg por 3 a 14 dias, com doses a serem repetidas no máximo a cada 12 horas e não excedendo 6 mg/kg em 24 horas. A maioria dos especialistas e revisões recomendam um regime mais específico: 3-4 mg/kg uma vez ao dia por 4 dias com tratamento mais prolongado para casos graves⁸.

O tratamento profilático com a hemina, apesar de recomendado pelas diretrizes internacionais, na prática, é considerado *off label*. Por esse motivo, a avaliação econômica foi conduzida considerando apenas a indicação em bula brasileira.

Atualmente, o aporte de altas quantidades de glicose (glicose de 300-400g/dia) está disponível para o tratamento dos ataques⁹. A utilização da hemina, no entanto, não elimina a possibilidade da utilização da glicose e, por esse motivo, ela foi considerada tanto no braço da intervenção quanto no comparador¹⁰.

4.4 Desfechos

- Mortalidade:

O desfecho utilizado para a construção da avaliação econômica foi mortalidade durante o ataque, baseado no estudo publicado por Jaramillo-calle et al (2020)¹¹. Nesse estudo, conduzido na Colômbia, foram revisados os resultados do tratamento de 121 pacientes colombianos com diagnóstico presumido de porfiria hepática aguda (PHA) entre 1944 e 2018. Uma análise conjunta de 53 pacientes com diagnóstico confirmado de PHA foi realizada, sendo que 98% desses pacientes foram diagnosticados com PAI. Os autores relataram que a mortalidade durante as crises daqueles pacientes que não receberam hemina foi aproximadamente duas vezes mais frequente do que os pacientes tratados com hemina (31% vs. 17%)¹¹. O dado de mortalidade durante o ataque refere-se à vida toda do paciente, não fazendo distinção entre ser o primeiro ou os ataques subsequentes. Para simplificar a análise, no entanto, essa mortalidade foi considerada como sendo anual.

4.5 Estrutura do modelo econômico

Para simular a utilização da hemina para o tratamento de um ataque relacionados à PAI, realizou-se uma análise de custo-efetividade. Um modelo de árvore de decisão foi desenvolvido com o objetivo de reproduzir um ano de vida dos pacientes, no qual utilizou-se a coorte hipotética de 1 paciente.

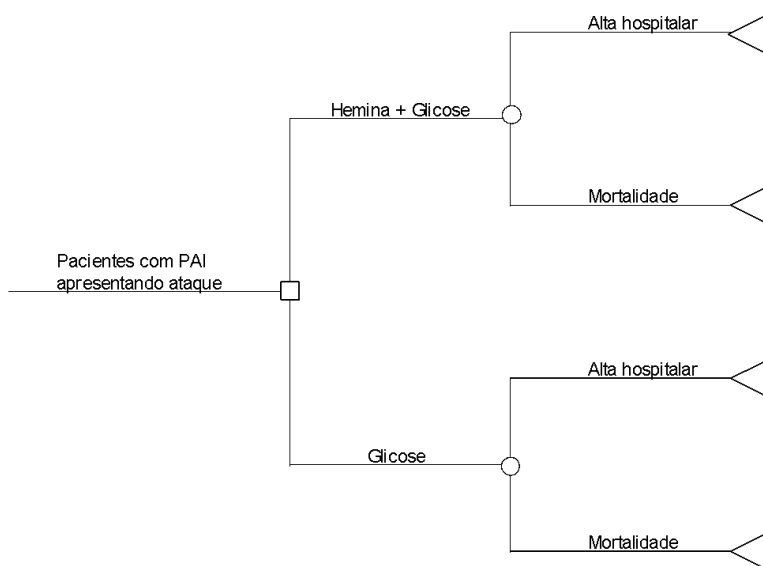


Figura 6 – Modelo de árvore de decisão.

4.6 Horizonte temporal

Por estar sendo avaliado a utilização da hemina durante o ataque, considerou-se um horizonte temporal de 1 ano, suficiente para demonstrar a administração do medicamento e a alta do paciente durante um ataque. Optou-se por simular apenas um ataque por não haver informações suficientes sobre a mortalidade em ataques subsequentes.

4.7 Estimativa de recursos e custos associados

Os custos diretos considerados no modelo foram: custos de tratamento com as terapias selecionadas e custo de internação. Os custos indiretos não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas Diretrizes para elaboração de avaliações econômicas em saúde publicadas pelo Ministério da Saúde¹².

- Terapias:

Para o cálculo da quantidade de hemina, foi considerado o peso médio da população feminina brasileira com idade entre 18 anos e 44 anos de 57,3 kg¹³. Como caso base, utilizou-se a quantidade de 3-4 mg/kg por 4 dias, o que equivale a um total de 4 frascos. Para o cálculo do custo da terapia, utilizou-se o PMVG 18%, publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)¹⁴.

Como comparador, a dose de glicose recomendada foi considerada como sendo de 300-400 g/dia⁹. De acordo com a bula, a hemina é recomendada após a suspeita ou a confirmação de que o tratamento inicial com carboidratos foi inadequado. Por esse motivo, a glicose também foi considerada no braço da intervenção, utilizando a média dos dias de utilização durante o ataque de 0,2¹⁵.

- Tempo de permanência no hospital durante as crises:

Sobre o tempo de permanência no hospital, especificamente para a hemina (Panhematin®), foram conduzidos estudos maiores, mas não controlados^{8,11, 15-17}. Em geral, os resultados dos estudos não controlados sugerem que a utilização da hemina tanto para o tratamento de ataque quanto na profilaxia do PAI poderia contribuir acelerando a resolução de sintomas, reduzindo os níveis de biomarcadores mRNA de ALA, PBG e ALAS1, diminuindo a permanência no hospital e reduzindo complicações como neuropatia^{8,11,15-17}.

Os dias de hospitalização por ano de pacientes com ataque de PAI que fizeram uso de hemina, mas que não faziam o seu uso profilático, relatados no estudo publicado por Blaylock (2020), foram de 7,5 dias (DP 3,5)¹⁵. Como o estudo não considerou grupo controle, ou seja, pacientes que não fizeram o uso de hemina durante o ataque, optou-se por usar um controle histórico do único estudo duplo cego e controlado conduzido para a avaliação de produtos heme no tratamento de ataques da PAI¹⁸. Esse estudo avaliou o complexo heme-arginato (Normosang®), o qual não está disponível no Brasil e relatou, para o grupo placebo, 11 dias (2-28 dias) de hospitalização após o início do tratamento¹⁸. Para o custo de

internação, foi consultado o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). O código utilizado foi o 03.03.03.004-6 – tratamento de distúrbios metabólicos, o qual envolve o tratamento de porfirias¹⁹.

- Outras terapias

As demais terapias como beta-bloqueadores, medicamentos para dor e fenotiazínicos foram considerados como sendo cobertos pelo custo de internação e, portanto, não foram inseridos no modelo¹⁰. Outros cuidados que não aqueles relacionados ao tratamento dos ataques no ambiente hospitalar também não foram considerados.

- Alta hospitalar

Após a alta hospitalar, considerou-se a utilização de recursos descritos por Blaylock (2020)¹⁵ no que diz respeito a visitas a especialistas, a atenção primária e a emergência (**tabela 1**).

- Resumo dos recursos e custos associados

Na **tabela 1**, estão descritos os recursos e os custos de tratamentos utilizados para a construção do modelo. Outros desfechos como desenvolvimento de neuropatia, convulsões e insuficiência respiratória, apesar de importante, não foram considerados no modelo por não haver dados suficientes publicados na literatura.

Tabela 1 – Recursos e custo de tratamento utilizados no caso base: Heminas + glicose vs glicose.

Tecnologias	Esquema terapêutico	Custo unitário	Custo Total	Fonte
Hemina	3-4 mg/kg por 4 dias Equivale a 1 frasco/dia ^a	R\$ 24.583,16/ frasco	R\$ 73.749,48	Anderson, 2006 ⁸ ; CMED ¹⁴ ; IBGE ¹³
Internação – grupo intervenção	7,5 dias	R\$ 139,42	R\$ 1.045,65	SIGTAP- 03.03.03.004-6 – tratamento de distúrbios metabólicos ¹⁹
Internação – grupo controle	11 dias	R\$ 139,42	R\$ 1.533,62	SIGTAP- 03.03.03.004-6 – tratamento de distúrbios metabólicos ¹⁹
Glicose alta dosagem – grupo Hemina^b	300-400g/dia por de 0,2 dias	R\$ 44,21	R\$ 18,57	HC/FMRP-USP ⁹ CMED ¹⁴ ; Blaylock, 2020 ¹⁵
Glicose alta dosagem – grupo controle^b	300-400g/dia por 11 dias	R\$ 44,21	R\$ 486,31	HC/FMRP-USP ⁹ ; CMED ¹⁴
Após a alta hospitalar – visitas a especialistas^c	2,6	R\$ 10,00	R\$ 26,00	03.01.01.007-2 - Consultas médica em atenção especializada; Blaylock, 2020 ¹⁵
Após a alta hospitalar – visitas a emergência^c	0,4	R\$ 11,00	R\$ 4,40	03.01.06.009-6 – atendimento médico em unidade de pronto atendimento; Blaylock, 2020 ¹⁵

Notas: a – o cálculo foi baseado no peso médio da população feminina brasileira entre 15 e 44 anos de idade, publicado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)¹³. b- Para o cálculo do custo da glicose, foi considerado a média dos preços das apresentações de glicose disponíveis no Brasil com 50g ou mais de glicose por frasco. c- Considerou-se o número de consultas médias por ano de pacientes que não faziam uso da hemina de forma profilática¹⁵.

4.8 Desconto

Por ser o horizonte temporal de um ano, nenhuma taxa de desconto foi aplicada¹².

4.9 Parâmetros utilizados no modelo

Os parâmetros utilizados no modelo estão descritos na **tabela 2**.

Tabela 2 – Parâmetros utilizados no modelo.

Parâmetro	Utilizado no Modelo	Fonte
Análise econômica	Custo-efetividade	-
Perspectiva	Sistema Único de Saúde	-
Modelo econômico	Árvore de decisão	-
Tempo horizonte	1 ano	-
Probabilidade de morrer durante o ataque – Hemina	0,156	(11,20)
Probabilidade de morrer durante o ataque – Controle	0,267	(11,20)
Custos (ano)		
Hemina + Internação	R\$ 123.424,34	(2, 14, 15, 19)
Controle + Internação	R\$ 2.019,93	(9, 18,19)
Alta	R\$30,40	(15,19)

4.10 Análise de sensibilidade – parâmetros

Foi realizada análise de sensibilidade determinística, na qual um único parâmetro por vez é variado com base em seu valor no cenário base, mantendo-se os demais parâmetros constantes e análise de sensibilidade probabilística, através de simulação de Monte Carlo de segunda ordem.

Para a variação dos parâmetros, por não haver dados consistentes, considerou-se uma variação de 10% nas taxas de mortalidade durante os ataques e um máximo de 34% durante os ataques sem a utilização de hemina e de 19% com a utilização da hemina ^{21,22}.

A variação da dose da hemina foi baseada na descrição da bula² e, para a variação do tempo de internação, considerou-se os estudos utilizados para o caso base^{15,18}. Os demais parâmetros estão descritos na **tabela 3**.

Tabela 3 – Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade univariada – Custo-efetividade.

Parâmetro	Mínimo	Caso Base	Máximo	Fonte
Taxa de mortalidade – hemina ^a	7%	17%	19%	Mínimo: premissa Máximo: ⁶²
Taxa de mortalidade – glicose ^a	21%	31%	34%	Mínimo: premissa Máximo: ⁶¹
Custo da hemina	R\$ 30.590,03	R\$ 24.583,16	R\$36.708,04	Caso base: PMVG18% - CMED; Mínimo: PMVG0% - CMED; Máximo: PMVG18% + 20% ²⁹
Custo da glicose	R\$ 11,54	R\$ 44,21	R\$ 77,16	Caso base: média dos preços das apresentações de glicose PMVG 18%; Mínimo: menor valor - PMVG0%

				Máximo: maior valor PMVG 18%
Dose utilizada durante a internação – hemina	2 mg/kg por 3 dias	3-4 mg/kg por 4 dias	6mg/kg por 14 dias	Bula do medicamento ²⁴
Tempo de internação – Hemina	4,0	7,5	11,0	Desvio padrão - tempo de internação para pacientes que fizeram o uso da hemina ¹
Tempo de internação - glicose	2,0	11,0	28,0	Amplitude - tempo de internação para pacientes que fizeram o uso do placebo ²
Consultas com especialista (após a alta)	0	2,6	7,1	Número de consultas com especialistas por ano de pacientes que não fazem uso da hemina profilática ¹
Consultas em emergência (após a alta)	0	0,4	1,7	Número de consultas em emergência por ano de pacientes que não fazem uso da hemina profilática ¹

Notas: a – as taxas de mortalidade foram convertidas em probabilidade de morrer (Fleurence, RL; Hollenbeak, CS. Rates and Probabilities in Economic Modelling Transformation, Translation and Appropriate Application. Pharmacoeconomics 2007; 25 (1): 3-6)

5. RESULTADOS

Considerando o horizonte temporal de um ano e os potenciais benefícios clínicos entre as terapias, a razão de custo-efetividade incremental da hemina em comparação à glicose foi de R\$ 1.101.525,27 por vida salva.

Na análise de sensibilidade univariada, os parâmetros que mais impactaram o resultado foram a dose da hemina e a mortalidade do grupo com o comparador (**tabela 4; figura 2**). Pela análise de sensibilidade probabilística, 95% dos valores de RCEI estão dentro de R\$ 3.408.961,38 (**figura 3**).

Para a construção de uma curva de aceitabilidade, foram estabelecidos valores preestabelecidos de disposição a pagar. Nela, observou-se que, a intervenção alternativa, a hemina, tem 100% de probabilidade de ser a mais custo-efetiva quando a disposição a pagar é R\$ 4.500.00,00 (**figura 4**)

Tabela 4 – Resultados na análise de sensibilidade univariada – Custo-efetividade.

Parâmetro	Mínimo	Máximo
Peso corporal	R\$ 1.101.525,27	R\$1.101.525,27
Número de consultas em emergência por ano	R\$ 1.101.520,87	R\$1.101.539,57
Número de consultas com especialistas por ano	R\$ 1.101.499,27	R\$1.101.570,27
Custo da glicose	R\$ 1.104.661,32	R\$1.098.362,35
Tempo de internação_Hemina	R\$ 1.097.097,95	R\$1.105.952,60
Tempo de internação_Glicose	R\$ 1.116.519,85	R\$1.073.202,19
Custo da hemina	R\$879.492,08	R\$1.323.558,47
Mortalidade_Hemina	R\$492.040,79	R\$1.298.304,18
Mortalidade_Glicose	R\$ 3.669.991,53	R\$920.496,48
Dose da hemina	R\$823.983,78	R\$3.876.940,25

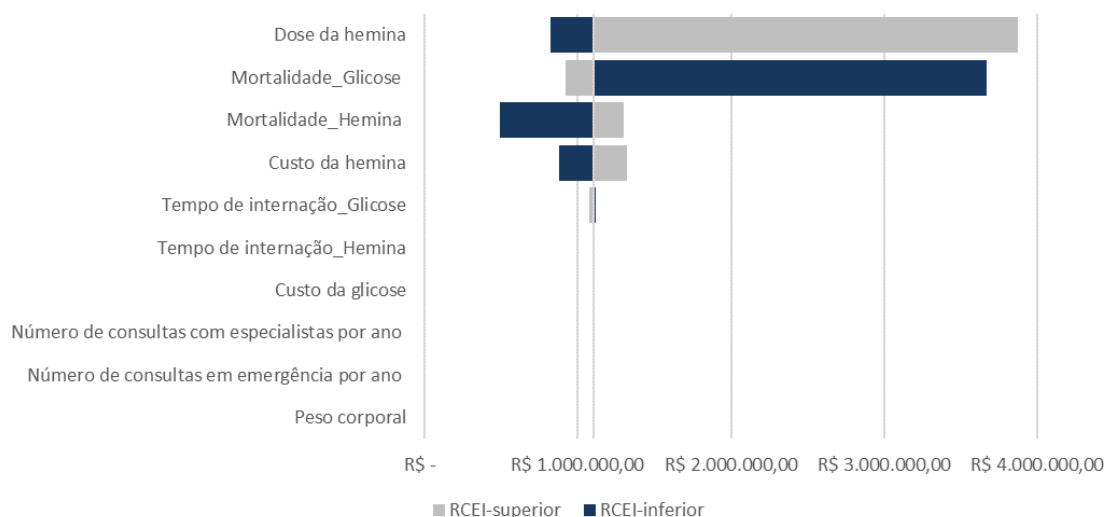


Figura 2– Resultado da Análise de sensibilidade univariada – Custo-efetividade.

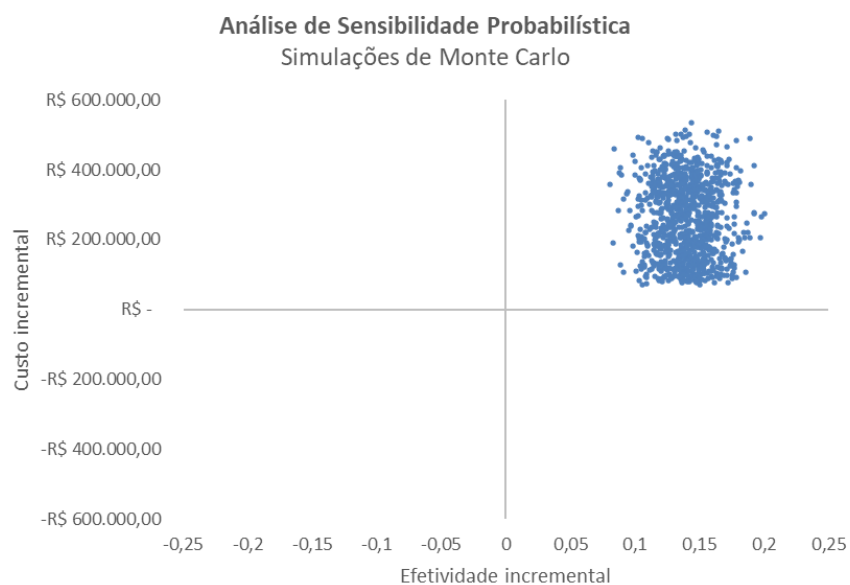


Figura 3 – Resultado da Análise de sensibilidade multivariada – Custo-efetividade.

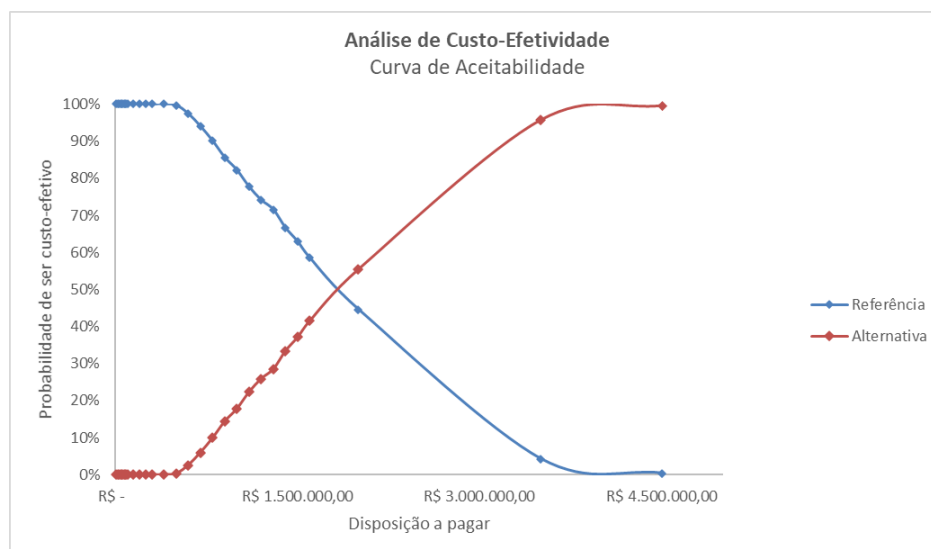


Figura 4 – Curva de aceitabilidade – disposição a pagar pela hemina.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da incorporação da hemina foi de R\$ 1.101.525,27 por vida salva, considerando a menor mortalidade de pacientes durante os ataques. Pela análise de sensibilidade 95% dos valores da RCEI estão dentro de R\$ 3.408.961,38.

Há clara limitação das evidências científicas sobre a melhora dos pacientes durante o ataque de PAI, principalmente, por não haver nenhuma publicação de estudo controlado e randomizado que avalia a hemina (Panhematin®) em relação a outros tratamentos. O desfecho utilizado foi o de mortalidade durante o ataque, retirado do estudo observacional que considerou o período de 1944 a 2018¹¹. Apesar dos autores dos estudos mencionarem a importância da hemina no tratamento dos ataques, outros fatores que não o medicamento, podem ter influenciado a maior sobrevivência dos pacientes, como a melhora do processo de cuidado desses pacientes, do diagnóstico da doença e do manejo das crises. Sem um estudo comparativo que avalie a efetividade do medicamento, não é possível afirmar que a utilização da hemina é responsável pela redução da mortalidade intra-hospitalar. Outra limitação importante é o não delineamento da população elegível em bula para o tratamento nos estudos avaliados. Ou seja, o dado de mortalidade utilizado no modelo não condiz especificamente à população de mulheres com ataques recorrentes de PAI relacionados ao ciclo menstrual.

Os dados de efetividade foram avaliados em uma análise de sensibilidade e são os fatores, juntamente com a dose do medicamento, mais sensíveis da análise. Utilizando sempre uma probabilidade de morte inferior no grupo da hemina, a análise de sensibilidade demonstra que a tecnologia é, em todas as simulações, mais custosa e mais efetiva que a glicose em alta dosagem.



Por outro lado, apesar de ser frágil o dado sobre a mortalidade em relação à utilização ou não de hemina, outros estudos observacionais relatam a redução da mortalidade durante os ataques após o início da comercialização nos países. Em um estudo conduzido nos Estados Unidos, os autores relatam uma mortalidade durante os ataques de 34% antes da entrada da hemina no país e de 14% após a entrada²¹. Outros estudos avaliaram a mortalidade durante ataques^{10,21-24}. Dois estudos que citam a utilização da hemina para o tratamento dos ataques, um conduzido na África do Sul e outro no Chile, relatam mortalidade de 0% e de 19%, respectivamente^{22,25}. Em um estudo indiano, onde a hemina não está disponível, foi relatada mortalidade de 26,67% durante os ataques²⁴.

7. REFERÊNCIAS

1. Balwani M, Wang B, Anderson KE, Bloomer JR, Bissell DM, Bonkovsky HL, et al. Acute hepatic porphyrias: Recommendations for evaluation and long-term management. *Hepatology* [Internet]. 2017 Oct;66(4):1314–22. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29313>
2. Recordati Rare Diseases. [BULA] PANHEMATIN®. Atibaia, Brasil. Disponível em: <http://porfiria.org.br/arquivos/Bula%20PAN%20profissionais%20de%20saude.pdf>. Acesso em: 18 de janeiro de 2022.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Portaria SCTIE-MS no 38, de 6 de julho de 2021 [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 28]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/Sociedade/20210423_ReSoc262_givosirana_porfirias_hepaticas.pdf
4. Dowman JK, Gunson BK, Mirza DF, Bramhall SR, Badminton MN, Newsome PN. Liver transplantation for acute intermittent porphyria is complicated by a high rate of hepatic artery thrombosis. *Liver Transplant* [Internet]. 2012 Feb;18(2):195–200. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lt.22345>
5. Lissing M, Nowak G, Adam R, Karam V, Boyd A, Gouya L, et al. Liver Transplantation for Acute Intermittent Porphyrria. *Liver Transplant*. 2021;27(4):491–501.
6. Singal AK, Parker C, Bowden C, Thapar M, Liu L, McGuire BM. Liver transplantation in the management of porphyria. *Hepatology*. 2014;60(3):1082–9.
7. Fontanellas A, Ávila MA, Anderson KE, Deybach JC. Current and innovative emerging therapies for porphyrias with hepatic involvement. *J Hepatol* [Internet]. 2019;71(2):422–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.05.003>
8. Anderson KE, Collins S. Open-Label Study of Hemin for Acute Porphyrria: Clinical Practice Implications. *Am J Med*. 2006;119(9):19–24.
9. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Porfirias agudas - conduta na crise aguda [Internet]. [cited 2021 Dec 29]. Available from: http://www.porfiria.org.br/arquivos/Porfirias_agudas_conduta.pdf
10. Puglia PMK. Porfiria aguda intermitente: estudo clínico de 37 casos. [Internet]. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2001. Available from: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5138/tde-22062002-101053/>
11. Jaramillo-Calle DA, Aguirre Acevedo DC. Acute Hepatic Porphyrrias in Colombia: An Analysis of 101 Patients. *JIMD Rep* [Internet]. 2018;65–72. Available from: http://link.springer.com/10.1007/8904_2018_125
12. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões [Internet]. 2008 [cited 2021 Dec 28]. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/2645>
14. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Lista de Preços de Medicamentos [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 28]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
15. Blaylock B, Epstein J, Stickler P. Real-world annualized healthcare utilization and expenditures among insured US patients with acute intermittent porphyria (AIP) treated with hemin. *J Med Econ* [Internet]. 2020;23(6):537–45. Available from: <https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1724118>

16. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, Anderson KE, Bissell DM, Bloomer JR, et al. Acute Porphyrias in the USA: Features of 108 Subjects from Porphyrias Consortium. *Am J Med* [Internet]. 2014 Dec;127(12):1233–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934314005774>
17. Gouya L, Ventura P, Balwani M, Bissell DM, Rees DC, Stölzel U, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. *Hepatology*. 2020;71(5):1546–58.
18. Herrick AL, Moore MR, Mccoll KEL, Cook A, Goldberg A. Controlled Trial of Haem Arginate in Acute Hepatic Porphyria. *Lancet*. 1989;333(8650):1295–7.
19. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 29]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
20. Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: Transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(1):3–6.
21. Jeans JB, Savik K, Gross CR, Weimer MK, Bossenmaier IC, Pierach CA, et al. Mortality in patients with acute intermittent porphyria requiring hospitalization: A United States case series. *Am J Med Genet*. 1996;65(4):269–73.
22. Ortega XM, Fernandez CW, Ibarra TL, Navarro NM, Armas-Merino R. Crisis porfirica: experiencia con 30 episodios. *Med*. 1999;59(1):23–7.
23. De Siervi A, Rossetti M V., Parera VE, Mendez M, Varela LS, Batlle AMDC. Acute intermittent porphyria: Biochemical and clinical analysis in the Argentinean population. *Clin Chim Acta*. 1999;288(1–2):63–71.
24. Kumar S, Bhalla A, Sharma N, Dhibar D, Kumari S, Varma S. Clinical, biochemical characteristics and hospital outcome of acute intermittent porphyria patients: A descriptive study from North India. *Ann Indian Acad Neurol*. 2017;20(3):263–9.
25. Hift RJ, Meissner PN. An analysis of 112 acute porphyric attacks in Cape Town, South Africa: Evidence that acute intermittent porphyria and variegate porphyrio differ in susceptibility and severity. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):48–60.



ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise de Impacto Orçamentário

Hemina (Panhematin®) para o tratamento de mulheres com ataques de porfiria aguda intermitente relacionados com o ciclo menstrual

1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação de impacto orçamentário da incorporação da hemina (Panhematin®) para o tratamento de mulheres com ataques de porfiria aguda intermitente (PAI) relacionados com o ciclo menstrual, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Este estudo de avaliação econômica foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NATS Unifesp-D), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. CONTEXTO

Foi realizada uma análise para simular o impacto orçamentário da incorporação da hemina (Panhematin®) no Sistema Único de Saúde (SUS). No quadro 1, estão descritas as principais características dessa análise.

Quadro 1 - Características da análise de impacto orçamentário.

Antecedentes e objetivos	O objetivo da análise é avaliar o impacto orçamentário da incorporação da hemina (Panhematin®) no tratamento de ataques relacionados ao ciclo menstrual em mulheres com Porfíria Intermitente Aguda (PAI), sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Hemina injetável + glicose em alta dosagem
População-alvo	Mulheres com ataques de PAI relacionados com o ciclo menstrual
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Glicose em alta dosagem
Horizonte temporal	Cinco anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Análise	Impacto orçamentário
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística

3.1 Objetivo

Simular o impacto orçamentário da incorporação da hemina (Panhematin®) no tratamento de ataques relacionados ao ciclo menstrual em mulheres com Porfíria Intermitente Aguda (PAI), sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) (**figura 1**).



Figura 1 – Modelo de impacto orçamentário da incorporação da hemina (Panhematin®) no SUS.

3.2 População elegível

Adotou-se uma perspectiva epidemiológica para a determinação da população elegível ao tratamento com o Panhematin® (hemina).

A população-alvo do tratamento com hemina consiste em mulheres com PAI com ataques recorrentes temporariamente relacionados com o ciclo menstrual, depois da suspeita ou da confirmação de que o tratamento inicial com carboidratos foi inadequado¹. No entanto, não há dados epidemiológicos de prevalência ou incidência de PAI no Brasil e os dados de outros países também são escassos e estimados apenas a partir da identificação de pacientes sintomáticos. Na literatura, a prevalência de casos sintomáticos de PAI em outros países variou entre 5,5 e 192 casos por um milhão de habitantes². Para o cálculo da população brasileira, foram utilizados os dados do maior desses estudos, o qual foi conduzido na Europa e relatou prevalência de 5,9 pacientes por um milhão de habitantes e incidência de 0,13 de casos por milhão de habitantes por ano³.

A taxa de prevalência e incidência foram aplicadas na projeção da população brasileira entre os anos de 2022 e 2026, publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)⁴. A proporção de mulheres do total de pacientes com PAI, a proporção de pacientes com ataques recorrentes e passíveis de internação e aqueles relacionados ao ciclo menstrual foram baseadas em dados brasileiros⁵. Para o cálculo do número de ataques, considerou-se a população com mais de 4 ataques por ano como recorrente (45,9%) e como sendo passíveis de internação aqueles moderados e severas (72%)⁵.

A proporção de ataques que foram tratados com hemina, na tese publicada por Puglia et al (2001)⁵ foi de 10%. No entanto, o medicamento não estava disponível no Brasil na época da sua condução. Por esse motivo, considerou-se que 70% dos casos fariam uso da hemina, como relatado no estudo publicado por Hift et al (2005)⁶.

Os dados utilizados para o cálculo da população elegível e do número de ataques que potencialmente seriam tratados com a hemina estão descritos na **tabela 1**.

Tabela 1 – Dados utilizados para o cálculo da população elegível para o tratamento com hemina.

População	Caso base	Fonte
Prevalência	5,9/1.000.000	Elder 2013 ³
Incidência	0,13/1.000.000/ano	Elder 2013 ³
Proporção de mulheres	73%	Puglia, 2001 ⁵
Número de ataques		
≥4 ataques por ano ^a	45,9%	Puglia, 2001 ⁵
Ataques relacionadas ao ciclo menstrual ^b	18%	Puglia, 2001 ⁵
Ataques moderados a graves que requerem hospitalização	72%	Puglia, 2001 ⁵
Utilização da hemina		
Proporção de ataques que necessitaram de hemina	70%	Hift, 2005 ⁶

Notas: a- Considerou-se que 45,9% tiveram 4 ataques no ano e 35,1% tiveram 5 ataques⁵; b - A proporção de ataques relacionadas ao ciclo menstrual foi de 18%, considerando a proporção dos ataques relacionados ao ciclo menstrual e a utilização de anticoncepcional em relação ao total de ataques em mulheres⁵.

3.3 Estimativa de recursos e custos

Os custos diretos considerados no modelo foram: custos de tratamento com as terapias selecionadas e custo de internação. Os custos indiretos não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas Diretrizes para elaboração de avaliações econômicas em saúde publicadas pelo Ministério da Saúde⁷.

- Terapias:

Para o cálculo da quantidade de hemina, foi considerado o peso médio da população feminina brasileira com idade entre 18 anos e 44 anos de 57,3 kg⁸. Como caso base, utilizou-se a quantidade de 3-4 mg/kg por 4 dias, o que equivale a um total de 4 frascos. Para o cálculo do custo da terapia, utilizou-se o PMVG 18%, publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)⁹.

Como comparador, a dose de glicose recomendada foi considerada como sendo de 300-400 g/dia¹⁰. De acordo com a bula, a hemina é recomendada após a suspeita ou a confirmação de que o tratamento inicial com carboidratos foi inadequado. Por esse motivo, a glicose também foi considerada no braço da intervenção, utilizando a média dos dias de utilização durante o ataque de 0,2¹¹.

- Tempo de permanência no hospital durante as crises:

Sobre o tempo de permanência no hospital, especificamente para a hemina (Panhematin®), foram conduzidos estudos maiores, mas não controlados¹²⁻¹⁶. Em geral, os resultados dos estudos não controlados sugerem que a utilização da hemina tanto para o tratamento de ataque quanto na profilaxia do PAI poderia contribuir acelerando a resolução de sintomas, reduzindo os níveis de biomarcadores mRNA de ALA, PBG e ALAS1, diminuindo a permanência no hospital e reduzindo complicações como neuropatia¹²⁻¹⁶.

Os dias de hospitalização por ano de pacientes com ataque de PAI que fizeram uso de hemina, mas que não faziam o seu uso profilático, relatados no estudo publicado por Blaylock (2020), foram de 7,5 dias (DP 3,5)¹⁴. Como o estudo não considerou grupo controle, ou seja, pacientes que não fizeram o uso de hemina durante o ataque, optou-se por usar um controle histórico do único estudo duplo cego e controlado conduzido para a avaliação de produtos heme no tratamento de ataques da PAI¹⁷. Esse estudo avaliou o complexo heme-arginato (Normosang®), o qual não está disponível no Brasil e relatou, para o grupo placebo, 11 dias (2-28 dias) de hospitalização após o início do tratamento¹⁷. Para o custo de internação, foi consultado o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). O código utilizado foi o 03.03.03.004-6 – tratamento de distúrbios metabólicos, o qual envolve o tratamento de porfirias¹⁸.

- Outras terapias

As demais terapias como beta-bloqueadores, medicamentos para dor e fenotiazínicos foram considerados como sendo cobertos pelo custo de internação e, portanto, não foram inseridos no modelo. Outros cuidados que não aqueles relacionados ao tratamento dos ataques no ambiente hospitalar também não foram considerados.

- Alta hospitalar

Após a alta hospitalar, considerou-se a utilização de recursos descritos por Blaylock (2020)¹¹ no que diz respeito a visitas a especialistas, a atenção primária e a emergência (**tabela 1**).

- Resumo dos recursos e custos associados

Na **tabela 2**, estão descritos os recursos e os custos de tratamentos utilizados para a construção do modelo. Outros desfechos como desenvolvimento de neuropatia, convulsões e insuficiência respiratória, apesar de importante, não foram considerados no modelo por não haver dados suficientes publicados na literatura.

Tabela 2 – Recursos e custo de tratamento utilizados no caso base: Heminas + glicose vs glicose.

Tecnologias	Esquema terapêutico	Custo unitário	Custo Total	Fonte
Hemina	3-4 mg/kg por 4 dias Equivale a 1 frasco/dia ^a	R\$ 24.583,16/ frasco	R\$ 73.749,48	Anderson, 2006 ¹² ; CMED ⁹ ; IBGE ⁸
Internação – grupo intervenção	7,5 dias	R\$ 139,42	R\$ 1.045,65	SIGTAP- 03.03.03.004-6 – tratamento de distúrbios metabólicos ¹⁸
Internação – grupo controle	11 dias	R\$ 139,42	R\$ 1.533,62	SIGTAP- 03.03.03.004-6 – tratamento de distúrbios metabólicos ¹⁸
Glicose alta dosagem – grupo Hemina ^b	300-400g/dia por de 0,2 dias	R\$ 44,21	R\$ 18,57	HC/FMRP-USP ¹⁰ CMED ⁹ ; Blaylock, 2020 ¹⁴
Glicose alta dosagem – grupo controle ^b	300-400g/dia por 11 dias	R\$ 44,21	R\$ 486,31	HC/FMRP-USP ¹⁰ ; CMED ⁹
Após a alta hospitalar – visitas a especialistas ^c	2,6	R\$ 10,00	R\$ 26,00	03.01.01.007-2 - Consultas médica em atenção especializada ¹⁸ ; Blaylock, 2020 ¹⁴
Após a alta hospitalar – visitas a emergência ^c	0,4	R\$ 11,00	R\$ 4,40	03.01.06.009-6 – atendimento médico em unidade de pronto atendimento ¹⁸ ; Blaylock, 2020 ¹⁴

Notas: a – o cálculo foi baseado no peso médio da população feminina brasileira entre 15 e 44 anos de idade, publicado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)¹³. b- Para o cálculo do custo da glicose, foi considerado a média dos preços das apresentações de glicose disponíveis no Brasil com 50g ou mais de glicose por frasco. c- Considerou-se o número médio de consultas por ano de pacientes que não faziam uso da hemina de forma profilática¹⁵.

3.4 Participação de mercado

Para o cálculo de impacto orçamentário, assumiu-se disponibilidade da hemina no mercado de forma progressiva, iniciando com 50% dos ataques elegíveis tratados com o medicamento em 2022, 60% em 2023, 70% em 2024, 80% em 2025 e 100% em 2026.

3.5 Análise de sensibilidade

Foi realizada análise de sensibilidade determinística, na qual um único parâmetro por vez é variado com base em seu valor no cenário base, mantendo-se os demais parâmetros constantes.

As variações dos parâmetros foram baseadas na literatura e, quando não encontradas, adotou-se pressupostos.

Na **tabela 3**, estão descritos os dados para a análise de sensibilidade.

Tabela 3 - Parâmetros mínimos e máximos para a análise de sensibilidade.

População	Mínimo	Máximo	Fonte
Prevalência (por 1.000.000 habitantes)	5,0	7,2	Elder 2013 ³
Incidência (0,13/1.000.000/ano)	0,11	0,16	Elder 2013 ³
Proporção de mulheres	58%	83%	Mínimo: pressuposto (-15%) Máximo: Bonkovsky, 2014 ¹⁵
Número de ataques			
≥4 ataques por ano	25,9%	65,9%	Pressuposto: -/+ 20%
Ataques relacionados ao ciclo menstrual ^a	8%	51%	Mínimo: pressuposto (-10%) Máximo: Hift, 2005 ⁶
Ataques moderados a graves que requerem hospitalização	52%	85%	Mínimo: pressuposto (-20%) Máximo: Jaramillo-Calle, 2018 ¹¹
Utilização da hemina			
Proporção de ataques que necessitaram de hemina	55%	90%	Mínimo: Bonkovsky, 2014 ¹⁵ Máximo: pressuposto (+20%)
Custos			
Custo da hemina ^a	R\$ 24.583,16	-	Mínimo: PMVG0%; Máximo ^{a 9}
Dose utilizada durante a internação – hemina	2 mg/kg por 3 dias	6mg/kg por 14 dias	Bula do medicamento ¹
Participação no mercado/disponibilidade de hemina			
Disponibilidade da hemina	25%	100%	Mínimo: 25% (2022 e 2026) Máximo: 100% (2022 e 2026)

Notas: a. Como para o caso base foi utilizado o preço máximo a ser pago pelo governo (PMVG 18%), não foi considerada variação superior na análise de sensibilidade.

4. RESULTADOS

Estima-se que 925 mulheres possuem PAI no Brasil e 184 ataques sejam passíveis de serem tratados com hemina (Panhematin®) em 2022 (**tabela 4**).

Tabela 4 – Número de ataques relacionados à PAI por ano que seriam tratados com a hemina.

	2022	2023	2024	2025	2026
Projeção da população brasileira (dados do IBGE⁴)	214.828.540	216.284.269	217.684.462	219.029.093	220.316.530
População com PAI					
Prevalência (por 1.000.000 de habitantes)	1.267	1.276	1.284	1.292	1.300
Incidência (por 1.000.000/ano)	-	28	28	28	29
Total da população com PAI no Brasil	1.267	1.304	1.313	1.321	1.329
Proporção de mulheres com PAI					
Mulheres com PAI	925	952	958	964	970
Número de ataques					
4 ataques por ano	400	411	414	417	419
5 ataques por ano	1624	1671	1682	1692	1702
Total de ataques por ano	2024	2082	2096	2109	2121

Utilização da hemina

Ataques relacionados ao ciclo menstrual	364	375	377	380	382
Ataques moderados a graves que requerem hospitalização	262	270	272	273	275
Proporção de ataques que necessitaram de hemina	184	189	190	191	192
Participação de mercado/disponibilidade da hemina	92	113	133	153	192

A partir do total de pacientes elegíveis, dos ataques passíveis de tratamento com a hemina, dos custos totais de tratamento das terapias e suas participações de mercado, calculou-se o impacto orçamentário da incorporação da hemina (Panhematin®) no SUS. O modelo, em um cenário sem a hemina versus com incorporação do medicamento, mostrou um impacto orçamentário incremental de R\$ 11.143.538,91 no primeiro ano, atingindo R\$82.998.573,54 em cinco anos (tabela 5; figura 2).

Tabela 5 – Impacto orçamentário da incorporação da hemina (Panhematin®) no SUS.

	Cenário atual		Cenário Proposto		Impacto orçamentário
	Hemina + Glicose	Glicose	Hemina + Glicose	Glicose	
2022	R\$ 0,00	R\$ 370.813,04	R\$ 11.328.945,43	R\$ 185.406,52	R\$ 11.143.538,91
2023	R\$ 0,00	R\$ 381.551,57	R\$ 13.988.430,44	R\$ 152.620,63	R\$ 13.759.499,49
2024	R\$ 0,00	R\$ 384.021,68	R\$ 16.425.487,76	R\$ 115.206,51	R\$ 16.156.672,58
2025	R\$ 0,00	R\$ 386.393,77	R\$ 18.887.940,06	R\$ 77.278,75	R\$ 18.578.825,04
2026	R\$ 0,00	R\$ 388.664,97	R\$ 23.748.702,49	R\$ 0,00	R\$ 23.360.037,52
Total – 5 anos	R\$ 0,00	R\$ 1.911.445,04	R\$ 84.379.506,17	R\$ 530.512,41	R\$ 82.998.573,54

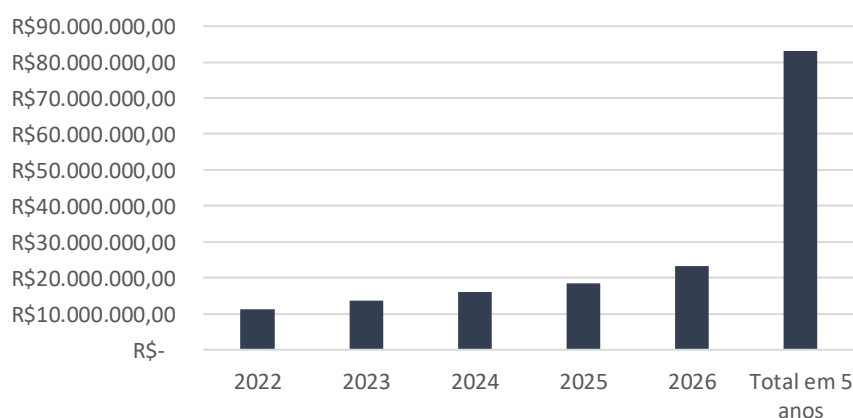


Figura 2 – Representação do impacto orçamentário da incorporação da hemina (Panhematin®) no SUS.

A análise de sensibilidade demonstrou que a posologia da hemina (Panhematin®) tem um grande impacto no modelo, caso seja utilizada a maior dosagem recomendada na bula do medicamento. Outros parâmetros que tiveram influência no modelo são aqueles relacionados com a proporção de pacientes elegíveis para o tratamento com a hemina (tabela 6; figura 3).

Tabela 6 – Resultado da análise de sensibilidade – incorporação da hemina no SUS.

Impacto orçamentário - Hemina		
	Mínimo	Máximo
Dose da hemina	R\$ 62.085.586,18	R\$ 292.128.447,17
Relacionado ao ciclo menstrual	R\$ 36.888.254,91	R\$ 235.162.625,03
Participação no mercado	R\$ 28.721.026,66	R\$ 114.884.106,62
Proporção de uso da hemina	R\$ 65.213.164,92	R\$ 106.712.451,69
Proporção hospitalizada	R\$ 59.943.414,22	R\$ 97.984.427,10
Prevalência	R\$ 70.574.079,64	R\$ 100.945.064,73
Proporção de mulheres	R\$ 65.944.072,13	R\$ 94.368.241,15
4 ataques por ano	R\$ 67.818.221,73	R\$ 98.178.925,35
5 ataques por ano	R\$ 64.023.133,77	R\$ 101.974.013,31
Custo da hemina	R\$ 66.572.097,80	-
Incidência	R\$ 82.760.248,38	R\$ 83.356.061,27

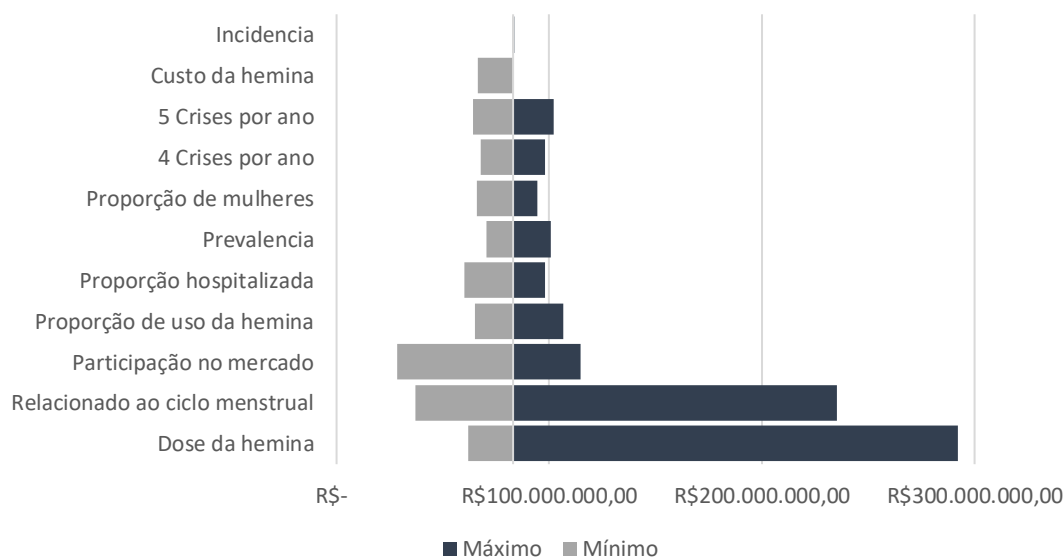


Figura 3 – Gráfico de tornado – resultado da análise de sensibilidade.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estima-se que entre 184 e 192 ataques possam ser tratados com hemina considerando apenas a indicação de bula do medicamento. Isso corresponde, em uma incorporação progressiva, a um impacto orçamentário de, aproximadamente, R\$83 milhões em 5 anos.

É importante destacar algumas limitações dessa análise de impacto orçamentário, como a falta de dados brasileiros sobre prevalência e incidência da doença no país, além da dificuldade em se obter dados correspondentes à indicação em bula do medicamento.

6. REFERÊNCIAS

1. Recordati Rare Diseases. [BULA] PANHEMATIN®. Atibaia, Brasil. Disponível em: <http://porfiria.org.br/arquivos/Bula%20PAN%20profissionais%20de%20saude.pdf>. Acesso em: 18 de janeiro de 2022.
2. Ma L, Tian Y, Peng C, Zhang Y, Zhang S. Recent advances in the epidemiology and genetics of acute intermittent porphyria. *Intractable Rare Dis Res*. 2020;9(4):196–204.
3. Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach JC. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(5):849–57.
4. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da população [Internet]. 2018 [cited 2022 Jan 13]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=notas-tecnicas>
5. Puglia PMK. Porfiria aguda intermitente: estudo clínico de 37 casos. [Internet]. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2001. Available from: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5138/tde-22062002-101053/>
6. Hift RJ, Meissner PN. An analysis of 112 acute porphyric attacks in Cape Town, South Africa: Evidence that acute intermittent porphyria and variegate porphyrio differ in susceptibility and severity. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):48–60.
7. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões [Internet]. 2008 [cited 2021 Dec 28]. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/2645>
9. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Lista de Preços de Medicamentos [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 28]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
10. Puglia PMK. Porfiria aguda intermitente: estudo clínico de 37 casos. [Internet]. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2001. Available from: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5138/tde-22062002-101053/>
11. Blaylock B, Epstein J, Stickler P. Real-world annualized healthcare utilization and expenditures among insured US patients with acute intermittent porphyria (AIP) treated with hemin. *J Med Econ* [Internet]. 2020;23(6):537–45. Available from: <https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1724118>
12. Anderson KE, Collins S. Open-Label Study of Hemin for Acute Porphyria: Clinical Practice Implications. *Am J Med*. 2006;119(9):19–24
13. Jaramillo-Calle DA, Aguirre Acevedo DC. Acute Hepatic Porphyrias in Colombia: An Analysis of 101 Patients. *JIMD Rep* [Internet]. 2018;65–72. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/8904_2018_125
14. Blaylock B, Epstein J, Stickler P. Real-world annualized healthcare utilization and expenditures among insured US patients with acute intermittent porphyria (AIP) treated with hemin. *J Med Econ* [Internet]. 2020;23(6):537–45. Available from: <https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1724118>
15. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, Anderson KE, Bissell DM, Bloomer JR, et al. Acute Porphyrias in the USA: Features of 108 Subjects from Porphyrias Consortium. *Am J Med* [Internet]. 2014 Dec;127(12):1233–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934314005774>
16. Gouya L, Ventura P, Balwani M, Bissell DM, Rees DC, Stölzel U, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. *Hepatology*. 2020;71(5):1546–58.

17. Herrick AL, Moore MR, Mccoll KEL, Cook A, Goldberg A. Controlled Trial of Haem Arginate in Acute Hepatic Porphyria. *Lancet*. 1989;333(8650):1295–7.
18. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 29]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>

