

Tipo do Documento:	<b>PROTOCOLO CLÍNICO SETORIAL</b>	PRT.UHON.391 - PÁGINA 1 de 12	
Título do Documento:	<b>HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA</b>	Emissão: 08/04/2025	Próxima revisão: 08/04/2027
		VERSÃO: 01	

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO .....	2
OBJETIVOS.....	2
CRITÉRIOS DE ADMISSÃO.....	2
ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS E RESPONSABILIDADES.....	3
CLASSIFICAÇÃO DA HPN.....	3
DIAGNÓSTICO DA HPN.....	4
TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA HPN .....	5
Critérios de inclusão para o tratamento com eculizumabe: .....	5
Critérios de exclusão para o tratamento com eculizumabe:.....	5
Suporte clínico e medicamentoso: .....	6
ADMINISTRAÇÃO DO ECULIZUMAB.....	7
Eventos adversos do uso de eculizumabe .....	7
CRITÉRIOS DE RESPOSTA.....	8
GESTAÇÃO E LACTAÇÃO.....	9
PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS ELETIVOS .....	9
MONITORAMENTO CLÍNICO .....	9
CRITÉRIOS DE INTERRUPTÃO DO ECULIZUMABE .....	10
CRITÉRIOS DE SAÍDA DO PROTOCOLO .....	10
CONFLITOS DE INTERESSE.....	10
REFERÊNCIAS.....	10

Tipo do Documento:	<b>PROTOCOLO CLÍNICO SETORIAL</b>	PRT.UHON.391 - PÁGINA 2 de 12	
Título do Documento:	<b>HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA</b>	Emissão: 08/04/2025	Próxima revisão: 08/04/2027
		VERSÃO: 01	

## INTRODUÇÃO

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna clássica (HPN), CID-10 D59.5, é uma doença caracterizada por hemólise intravascular mediada pelo complemento, trombofilia grave e falência medular. É rara, com incidência anual estimada de 1,3 novos casos por um milhão de indivíduos, sendo a maioria diagnosticada entre a terceira e a quinta décadas de vida. Afeta homens e mulheres na mesma proporção, sem relação hereditária comprovada. Sua mortalidade chega a 50% em 10 anos.

A HPN é causada por um defeito genético adquirido no gene da fosfatidilinositolglicana classe-A (PIG-A), localizado no braço curto do cromossomo X. Essas mutações são responsáveis pelo bloqueio precoce da síntese do fosfolípido glicosilfosfatidilinositol (GPI), responsável pela ancoragem de proteínas à membrana plasmática. Na sua diminuição ou ausência, múltiplas proteínas não se expressam na superfície celular, entre estas as proteínas reguladoras do sistema de complemento (SC), como o CD55 e CD59. A deficiência de GPI e da expressão de proteínas ancoradas à membrana determina a fisiopatologia e as manifestações clínicas da HPN.

Em pacientes com clones maiores de HPN, há indícios de que a hemólise contribua para os episódios tromboembólicos, devido a uma correlação temporal entre os surtos hemolíticos e a maior incidência de tromboembolismo. Embora o mecanismo não esteja completamente elucidado, a hemólise pode estar envolvida na ativação e agregação plaquetária. Alguns estudos in vitro sugerem ainda que a via lítica possa ativar diretamente as plaquetas de pacientes com HPN. O receptor do ativador de plasminogênio tipo uroquinase (u-PAR) e o inibidor da via do fator tecidual, que dependem da âncora GPI para ligação com a membrana citoplasmática também estão envolvidos no aumento do risco de trombose devido ao estímulo ao processo trombótico e redução da fibrinólise. O óxido nítrico (NO) é um relevante regulador da fisiologia vascular e é produzido normalmente pela ação da sintetase endotelial do óxido nítrico, utilizando o oxigênio e a arginina na sua formação. Na HPN, grandes quantidades de hemoglobina livre, que possui enorme afinidade pelo NO, e arginase são liberadas na circulação pela hemólise. A depleção do NO tecidual causada pelo seu consumo e pela diminuição da arginina se manifesta clinicamente como astenia, dor abdominal, espasmo esofágico, disfagia, impotência sexual masculina e possivelmente trombose.

## OBJETIVOS

Orientar o diagnóstico e tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna no serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (HC-UFMG/Ebserh).

## CRITÉRIOS DE ADMISSÃO

Pacientes com diagnóstico de Hemoglobinúria Paroxística Noturna com 19 anos de idade ou mais.

Tipo do Documento:	<b>PROTOCOLO CLÍNICO SETORIAL</b>	PRT.UHON.391 - PÁGINA 3 de 12	
Título do Documento:	<b>HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA</b>	Emissão: 08/04/2025	Próxima revisão: 08/04/2027
		VERSÃO: 01	

### ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS E RESPONSABILIDADES

<b>Médico hematologista</b>	Diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes.
<b>Enfermagem</b>	Administração do tratamento intravenoso e cuidados.
<b>Laboratório</b>	Coleta e realização dos exames de rotina e urgência.
<b>Agência Transfusional</b>	Fornecimento de hemocomponentes.
<b>Farmácia</b>	Fornecimento de medicamentos e orientações relacionadas.

### CLASSIFICAÇÃO DA HPN

A HPN pode ser classificada em três subtipos (Quadro 1). Deve-se lembrar que a classificação de um paciente pode mudar com o tempo. Por isso, os parâmetros devem ser acompanhados continuamente e a classificação deve ser revisada a cada consulta.

**Tabela 1 – Classificação da HPN**

	<b>HPN clássica</b>	<b>HPN associada a outros distúrbios primários da MO</b>	<b>HPN subclínica</b>
<b>Definição</b>	HPN com achados clínicos e laboratoriais de hemólise intravascular sem evidência de falência medular.	HPN no contexto de outra doença da MO especificada – anemia aplásica (AA) ou síndrome mielodisplásica (SMD).	Pacientes com clone HPN pequeno, em geral abaixo de 10%, sem evidência clínica ou laboratorial de hemólise ou trombose.
<b>Observações</b>	Comumente com grande número de clones de leucócitos ao diagnóstico. Em geral apresenta hemólise intensa, citopenias leves e MO (medula óssea) normocelular.	Há hemólise e outra doença da MO.	Comumente detectada em pacientes com outra doença da MO.

Além da classificação da doença por manifestação clínica, as hemácias podem ser classificadas pelo grau de ausência de proteínas ancoradas ao GPI na membrana citoplasmática – células HPN dos tipos I, II ou III. **As células do tipo I têm níveis fisiológicos de GPI**, enquanto as do tipo II têm níveis reduzidos; no tipo III há ausência completa da proteína. Os eritrócitos do tipo II apresentam uma sensibilidade modesta (3 a 5 vezes o valor normal) à lise pelo complemento, enquanto os do tipo III são pronunciadamente mais sensíveis à lise mediada pelo complemento (15 a 25 vezes a normal). Em geral, o grau de hemólise na HPN se relaciona com a proporção de clones HPN e com o tipo de célula HPN.

Tipo do Documento:	<b>PROTOCOLO CLÍNICO SETORIAL</b>	PRT.UHON.391 - PÁGINA 4 de 12	
Título do Documento:	<b>HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA</b>	Emissão: 08/04/2025	Próxima revisão: 08/04/2027
		VERSÃO: 01	

### DIAGNÓSTICO DA HPN

As causas mais comuns de anemias hemolíticas e tromboembolismos devem ser investigadas inicialmente, visto a baixa incidência de HPN. Existem grupos com sintomas e sinais clínicos específicos que possuem maior probabilidade de ter HPN, sendo eles:

- 1) Anemia ou citopenia multilinhagem, com hiperreticulocitose, sinais de hemólise evidente e Coombs Direto negativo (lactato desidrogenase -LDH- aumentado e haptoglobina baixa).
- 2) Sinais e sintomas associados: fadiga, dor abdominal, flatulência, dor nas costas, dor de cabeça, disfagia, disfunção erétil, cálculos biliares, hemoglobinúria.
- 3) Insuficiência renal aguda/crônica, infecções recorrentes do trato urinário.
- 4) Trombose venosa, locais comuns (membros inferiores e pulmões) e locais incomuns, especialmente se existir algum sinal de hemólise ou citopenia.
  - Trombose venosa intra-abdominal:
    - Veias hepáticas, por exemplo, síndrome de Budd-Chiari;
    - Veias esplênicas (esplenomegalia, hiperesplenismo);
    - V. mesentéricas (dor abdominal, especialmente depois de comer, inchaço, diarreia, vômito).
  - Trombose venosa renal.
  - Trombose venosa cerebral: cefaleia, infarto hemorrágico.
  - Trombose venosa da retina: perda de visão.
  - Trombose do seio venoso cerebral.
  - AVC isquêmico.
  - Infarto do miocárdio.
  - Insuficiência da medula óssea.
- 5) Se o paciente se encaixa nos itens 1 a 4, deve se realizar citometria de fluxo (CF) para clone HPN (CD59/CD56).

A citometria de fluxo é o método utilizado para avaliar a redução de GPI na superfície das células e deve ser realizada em amostra de sangue periférico. No sistema do laboratório consta como “HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA NOTURNA, FENOTIPAGEM” (sigla:HPN).

A CF deve ser realizada em pelo menos duas linhagens de células sanguíneas, principalmente neutrófilos e monócitos. O exame pode ser feito em hemácias nos casos em que não foi possível determinar a presença dos marcadores utilizando leucócitos. O tamanho do clone de HPN nas células eritrocitárias é tipicamente menor em pacientes que não trataram a hemólise ou não foram transfundidos.

Tipo do Documento:	<b>PROTOCOLO CLÍNICO SETORIAL</b>	PRT.UHON.391 - PÁGINA 5 de 12	
Título do Documento:	<b>HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA</b>	Emissão:	Próxima revisão: 08/04/2027
		08/04/2025	
		VERSÃO: 01	

## TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA HPN

### Anti-complemento C5

O eculizumabe é um anticorpo monoclonal inibidor do complemento terminal que se liga de forma específica à proteína C5 do complemento com alta afinidade, inibindo sua clivagem em C5a e C5b e impedindo a geração do complexo de ataque da membrana (C5b-9). Ele preserva os componentes iniciais da ativação do complemento que são essenciais para a opsonização dos microrganismos e para a remoção dos complexos imunes. Sua administração crônica resultou em redução rápida e sustentada da atividade hemolítica mediada pelo complemento nos pacientes com HPN.

O eculizumabe é eficaz no tratamento de pacientes com HPN clássica, com a redução da hemólise intravascular e com a redução ou eliminação da necessidade das transfusões sanguíneas na maioria dos pacientes, repercutindo em sobrevida, qualidade de vida, risco de trombose e outras complicações relacionadas à doença, tais como hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca e insuficiência renal.

### Critérios de inclusão para o tratamento com eculizumabe:

1. Hemólise: definida como LDH  $\geq 1,5$  vez o limite superior.
2. Tamanho do clone HPN em 2 linhagens:  $> 10\%$ .
3. Mais um critério clínico:
  - Histórico de evento tromboembólico com comprovado por exame de imagem, após afastadas outras causas de trombofilia adquiridas mais comuns, como síndrome de anticorpo antifosfolípide (SAF) e neoplasia.
  - Anemia crônica demonstrada por mais de uma medida de hemoglobina  $\leq 7$  mg/dl ou por mais de uma medida de hemoglobina  $\leq 10$  mg/dl com sintomas concomitantes de anemia, em que outras causas além da HPN foram excluídas.
  - Hipertensão arterial pulmonar, evidenciada por ecocardiograma com PSAP  $> 35$ , sugerindo trombo-embolismo pulmonar crônico.
  - Comprometimento renal, demonstrada por uma taxa de filtração glomerular  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, em que outras causas além da HPN foram excluídas.
  - Gestação, com história prévia de intercorrência gestacional.

### Critérios de exclusão para o tratamento com eculizumabe:

- Pacientes com diagnóstico de HPN subclínica, ou seja, sem hemólise.
- Falência medular grave (citopenia com dois ou mais dos seguintes marcadores: contagem de neutrófilos abaixo de  $0,5 \times 10^9$  /L, contagem de plaquetas abaixo de  $20 \times 10^9$  /L, reticulócitos abaixo de  $25 \times 10^9$  /L).

Paciente elegíveis ao uso do eculizumabe deve ser providenciado o formulário de Laudo de avaliação de Medicação Especial (LME) fornecido pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Estado de Minas Gerais, disponível no link abaixo:

Tipo do Documento:	<b>PROTOCOLO CLÍNICO SETORIAL</b>	PRT.UHON.391 - PÁGINA 6 de 12	
Título do Documento:	<b>HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA</b>	Emissão:	Próxima revisão: 08/04/2027
		08/04/2025	
		VERSÃO: 01	

<https://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/HEMOGLOBINURIA%20PAROXISTICA%20NOTURNA.pdf>

### Suporte clínico e medicamentoso:

#### 1) Profilaxia infecciosa:

Paciente elegíveis ao eculizumabe devem ser imunizados contra *Neisseria meningitidis*.

Mínimo de 14 dias antes do início da medicação:

- Vacina meningocócica conjugada tetravalente (sorotipos ACWY).
- Vacina meningocócica sorotipo B (não está disponível no SUS).
- Reforço imune a cada 3 anos com uma dose da vacina meningocócica conjugada tetravalente.

Caso o uso do eculizumabe ocorra antes da vacinação, ou paciente com alguma imunossupressão clínica associada e conseqüentemente possua alto risco de meningococemia, fazer profilaxia antimicrobiana:

- Fenoximetilpenicilina (Pen V oral) ou na indisponibilidade, amoxicilina 500mg duas vezes ao dia.
- Eritromicina 500 mg duas vezes ao dia, se alergia a penicilina.

#### 2) Suplementação com ácido fólico: 5 mg ao dia.

3) Suplementação de sais de ferro: em função da hemoglobinúria e hemossiderinúria derivadas da HPN, os pacientes frequentemente apresentam deficiência de ferro (definido por índice de saturação de transferrina < 20% e ferritina 30 ng/dl) e, por isso, sua reposição é recomendada.

4) Transfusão sanguínea: a transfusão de concentrado de hemácias desleucotizadas devem ser prescritas em paciente com anemia sintomática, sempre que necessário, não deve se basear em um alvo terapêutico específico.

#### 5) Anticoagulação:

##### 5.1 Profilaxia primária de trombose:

Em pacientes com mais de 50% de clones HPN há um alto risco de trombose. Sendo assim, para os pacientes com mais de 50% de clones HPN não elegíveis para tratamento com eculizumabe deve-se manter anticoagulação plena, desde que o risco de trombose supere o risco de sangramento.

Medicação a escolha do médico assistente. Sugestão: rivaroxabana: 20 mg/dia

##### 5.1.1 Suspensão da anticoagulação na prevenção primária de evento trombótico:

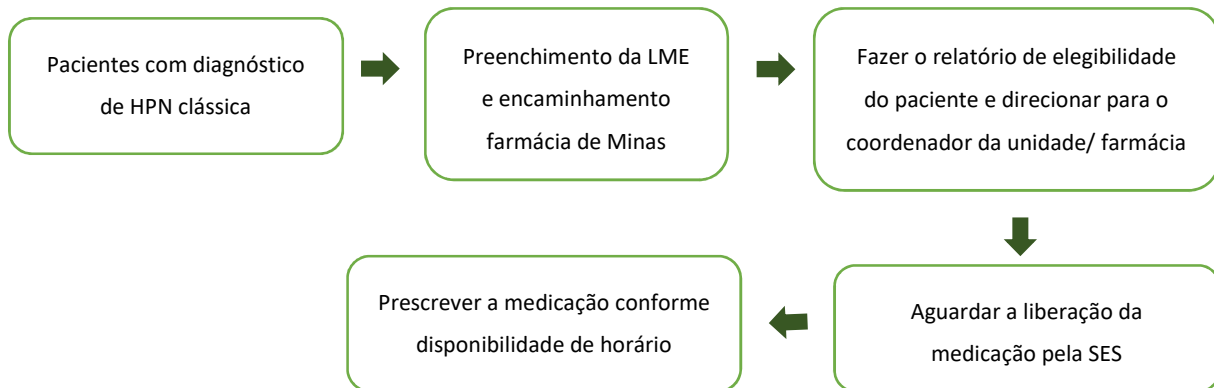
- Se sangramento ou plaquetopenia menor que 50.000 mm<sup>3</sup>.
- Três meses do início do eculizumabe, se LDH normal.

##### 5.2 Paciente com trombose prévia:

- Anticoagulação com medicação de escolha, sugestão, se não houver contraindicação: rivaroxabana 15 mg de 12/12 horas por 21 dias (desse de ataque) e após esse período manter 20 mg ao dia, por tempo indeterminado.
- Interromper se risco de sangramento maior e plaquetopenia menor que 50.000 mm.<sup>3</sup>

Tipo do Documento:	<b>PROTOCOLO CLÍNICO SETORIAL</b>	PRT.UHON.391 - PÁGINA 7 de 12	
Título do Documento:	<b>HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA</b>	Emissão: 08/04/2025	Próxima revisão: 08/04/2027
		VERSÃO: 01	

### Fluxograma de liberação da medicação



### ADMINISTRAÇÃO DO ECULIZUMAB

**Fármaco:** eculizumabe 10 mg/ml solução injetável (frasco com 30 ml).

#### Posologia e Esquema de Administração:

Um frasco com 30 ml contém 300 mg de eculizumabe (10 mg/ml).

Diluição com SF0,9% 250ml

#### Esquema posológico:

- Fase inicial: 600 mg de eculizumabe administrados por infusão intravenosa durante 30 minutos, uma vez por semana nas primeiras quatro semanas.
- Fase de manutenção: 900 mg de eculizumabe administrado por infusão intravenosa durante de 45 minutos na quinta semana e a cada duas semanas.

#### Eventos adversos do uso de eculizumabe

- Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas): dores de cabeça.
- Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
  - infecção grave (sepse meningocócica), bronquite, infecção por fungos (infecção por *Aspergillus*), infecção nas articulações (artrite bacteriana), nasofaringite, lesões de pele (herpes simplex), infecção do trato urinário, infecção viral.
  - trombocitopenia, leucopenia, hemólise, hipotensão arterial.
  - reação alérgica grave (reação anafilática).
  - perda de apetite.
  - tonturas, alterações do paladar (disgeusia).
  - infecção do trato respiratório superior, tosse, nariz entupido (congestão nasal), irritação ou dor na garganta (dor faringolaríngea), corrimento nasal (rinorreia), dispneia (dificuldade em respirar).

Tipo do Documento:	<b>PROTOCOLO CLÍNICO SETORIAL</b>	PRT.UHON.391 - PÁGINA 8 de 12	
Título do Documento:	<b>HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA</b>	Emissão:	Próxima revisão: 08/04/2027
		08/04/2025	
		VERSÃO: 01	

- diarreia, vômitos, náusea, dor abdominal, prisão de ventre, desconforto no estômago após as refeições (dispepsia).
- erupção na pele, perda de cabelo (alopecia), pele com comichão (prurido).
- dor nos membros ou articulações (braços e pernas), dores musculares, câibras musculares, dor nas costas e de pescoço.
- inchaço (edema), desconforto no peito, febre (pirexia), arrepios, sensação de cansaço (fadiga), sensação de fraqueza (astenia), sintomas do tipo gripal.

### CRITÉRIOS DE RESPOSTA

Avaliação de resposta deve acontecer idealmente após 6 meses do uso correto do eculizumabe, seguindo as definições da tabela 02.

**Tabela 2 – Critérios de resposta ao uso do eculizumabe**

Classificação	Critérios de resposta do uso do eculizumabe
<b>R. Completa</b>	Não requer transfusão, hemoglobina normal, LDH menor que 1,5 o valor de referência e reticulócitos abaixo de 150.000
<b>R. Maior</b>	Não requer transfusão, hemoglobina normal, mas com uma hemólise residual
<b>R. Boa</b>	Não requer transfusão, mas com anemia leve
<b>R. Parcial</b>	Anemia moderada, eventualmente precisa de transfusão
<b>R. Menor</b>	Transfunde 3 a 6 bolsa de sangue em 6 meses
<b>Sem resposta</b>	Transfunde mais de 6 bolsas a cada 6 meses

Referência: J Manag Care Spec Pharm. 2020 Dec

Os pacientes com resposta ao tratamento igual ou inferior classificação “boa” e perda inesperada de resposta (anemia e/ou trombose) devem checar causas abaixo:

- Carências: manter níveis normais.
- Hemólise intravascular: paciente apresenta anemia, sintomas de hemólise, mas sem evidências de C3 sensibilizando as hemácias, esses pacientes podem necessitar de um ajuste farmacocinético da dose do anti-C5, sendo recomendável redução do intervalo entre as doses de manutenção para 10 a 12 dias ou aumentar a dose de manutenção para 1200 mg ou modificar por outro anti-complemento disponível.
- Hemólise extravascular: anemia hemolítica, sintomática, com a presença do C3b sensibilizando as hemácias do paciente, isso ocorre por uma falha de inibição da porção mais proximal do sistema do complemento, sendo recomendado a modificação de anti-complemento para inibidores do complemento proximal, disponível.
- Falência medular (reticulopenia, plaquetopenia e neutropenia) deve ser tratado como falência medular, a depender da idade, doador disponível e protocolo imunossupressor institucional.

Tipo do Documento:	<b>PROTOCOLO CLÍNICO SETORIAL</b>	PRT.UHON.391 - PÁGINA 9 de 12	
Título do Documento:	<b>HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA</b>	Emissão: 08/04/2025	Próxima revisão: 08/04/2027
		VERSÃO: 01	

## **GESTAÇÃO E LACTAÇÃO**

O manejo da HPN na gestação é desafiador, uma vez que a ativação do complemento aumenta durante a gravidez, principalmente após 20 semanas. A mortalidade materna chega a 20%, especialmente pelos eventos tromboembólicos, e a mortalidade fetal chega a 9%, em sua maioria por prematuridade. Mulheres em idade fértil devem receber informações sobre os riscos, morbidade e mortalidade tanto para a mãe quanto para o feto, e ter a oportunidade de tirar suas dúvidas.

O eculizumabe não atravessa a placenta em doses suficientes para afetar a ativação do complemento e não é excretado no leite materno. Considerar, a critério clínico, aumentar a sua dose para 900 mg semanalmente na fase inicial e 1.200 mg quinzenalmente na manutenção no período gestacional e retornar dose habitual no puerpério.

## **PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS ELETIVOS**

Procedimentos cirúrgicos podem ativar a cascata do complemento e desencadear hemólise. Se o paciente fizer uso de eculizumabe, o procedimento deve ser realizado no dia seguinte à sua administração. Pode-se considerar uma dose extra da medicação se hemólise induzida pela cirurgia. Esse paciente será classificado como alto risco de trombose e deve fazer uso de tromboprolaxia no perioperatório com heparina de baixo peso molecular.

## **MONITORAMENTO CLÍNICO**

### **Consultas clínicas com coleta de exames:**

- 15/15 dias no primeiro mês.
- 30/30 dias no primeiro semestre.
- 3/3 meses no segundo em diante.

### **Exames para consultas pré infusão ou trimestrais:**

- LDH.
- Hemograma completo.
- Reticulócito.

### **Exames para consultas semestrais:**

- Coombs direto.
- Coombs indireto.
- Ferritina.
- Ferro.
- Capacidade de ligação do ferro.
- Índice de saturação.
- Ureia.

Tipo do Documento:	<b>PROTOCOLO CLÍNICO SETORIAL</b>	PRT.UHON.391 - PÁGINA 10 de 12	
Título do Documento:	<b>HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA</b>	Emissão: 08/04/2025	Próxima revisão: 08/04/2027
		VERSÃO: 01	

- Creatinina.

**Anual:**

- Citometria de fluxo para HPN.

**CRITÉRIOS DE INTERRUPTÃO DO ECULIZUMABE**

O tempo de tratamento deve ser mantido enquanto houver benefício. A interrupção do medicamento deve-se dar nas seguintes situações:

1. Ausência do benefício clínico associado ao tratamento, evidenciado por pelo menos um dos seguintes:
  - a) Necessidade de transfusão após seis meses de medicamento.
  - b) Necessidade de mais do que três transfusões em um ano.
2. Desenvolvimento de síndrome de falência medular grave (2 dos 3 critérios: reticulócitos < 60.000, neutrófilos < 500 e plaquetas < 20.000) e ausência de clone HPN.
3. Pacientes que apresentem hipersensibilidade ou reação adversa grave ao eculizumabe.

**CRITÉRIOS DE SAÍDA DO PROTOCOLO**

- Paciente com menos de 19 anos.
- Ausência de diagnóstico de hemoglobinúria paroxística noturna clássica.

**CONFLITOS DE INTERESSE**

Os participantes declaram não haver conflito de interesse.

**REFERÊNCIAS**

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde; Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Portaria Conjunta nº 18, de 20 de novembro de 2019. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br>. Acesso em: 16 jun. 2023.

MCNAMARA, Lucy A.; BLAIN, Amy. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. Chapter 8: Meningococcal Disease. CDC, 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt08-mening.html#print>. Acesso em: 16 jun. 2023.

Tipo do Documento:	<b>PROTOCOLO CLÍNICO SETORIAL</b>	PRT.UHON.391 - PÁGINA 11 de 12	
Título do Documento:	<b>HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA</b>	Emissão:	Próxima revisão: 08/04/2027
		08/04/2025	
		VERSÃO: 01	

RISITANO, A. M.; PEFFAULT de LATOUR, R. How we('ll) treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. *British Journal of Haematology*, v. 196, n. 2, p. 288-303, jan. 2022. DOI: 10.1111/bjh.17753. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com>. Acesso em: 16 jun. 2023.

BEKTAS, M.; COPLEY-MERRIMAN, C.; KHAN, S.; SARDA, S. P.; SHAMMO, J. M. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current treatments and unmet needs. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, v. 26, n. 12-b Suppl, p. S14-S20, Dec. 2020. DOI: 10.18553/jmcp.2020.26.12-b. s14. Disponível em: <https://www.jmcp.org>. Acesso em: 16 jun. 2023.

CANÇADO, R. D. et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 43, n. 3, p. 341-348, jul./Sep. 2021. DOI: 10.1016/j.htct.2020.06.006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com>. Acesso em: 16 jun. 2023.

RISITANO, A. M.; PEFFAULT de LATOUR, R. How we('ll) treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. *British Journal of Haematology*, v. 196, n. 2, p. 288-303, jan. 2022. DOI: 10.1111/bjh.17753. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com>. Acesso em: 16 jun. 2023.

BRODSKY, R. A. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, v. 137, n. 10, p. 1304-1309, Mar. 2021. DOI: 10.1182/blood.2019003812. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood>. Acesso em: 16 jun. 2023.

BRODSKY, R. A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, v. 124, n. 18, p. 2804-2811, Oct. 2014. DOI: 10.1182/blood-2014-02-522128. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood>. Acesso em: 16 jun. 2023.

PNH NATIONAL SERVICE LEEDS. Meningococcal Infection and Eculizumab/Complement Inhibitors. 2007. Disponível em: <http://www.pnhleeds.co.uk/professionals/meningococcal-infection-and-eculizumab/>. Acesso em: 16 jun. 2023.

### SIGLAS

AA	Anemia aplásica
CF	Citometria de fluxo
GPI	Glicosilfosfatidilinositol
HPN	Hemoglobinúria Paroxística Noturna
LDH	Lactato desidrogenase
MO	Medula óssea
NO	Óxido nítrico
PIG-A	Fosfatidilinositolglicana classe-A
SAF	Síndrome do anticorpo antifosfolípide
SC	Sistema de Complemento
SMD	Síndrome mielodisplásica

Tipo do Documento:	<b>PROTOCOLO CLÍNICO SETORIAL</b>	PRT.UHON.391 - PÁGINA 12 de 12	
Título do Documento:	<b>HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA</b>	Emissão: 08/04/2025	Próxima revisão: 08/04/2027
		VERSÃO: 01	

u-PAR Receptor do ativador de plasminogênio tipo uroquinase

### HISTÓRICO DE REVISÃO

Versão	Data	Descrição da alteração
01	27/03/2025	Elaboração do documento.

<b>Elaboração/Revisão</b>	Ana Flávia Dinardi Alves Pinto, Samila Araújo Santana, Daniel Dias Ribeiro, médicos hematologistas
<b>Avaliação</b>	Séphora Fonseca Franco - médica - Clínica Médica
<b>Responsável Técnico</b>	Daniel Dias Ribeiro - médico
<b>Aprovação</b>	Vandack Alencar Nobre Júnior - gerente de Atenção à Saúde e diretor técnico