



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**

Fundada em 18 de fevereiro de 1808



**MONOGRAFIA**

**EFEITOS DO ECULIZUMAB NA TERAPIA DA  
HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA:  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Larissa Maria Puridade Maciel**

Salvador (BAHIA)  
Maio, 2016

## FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. Tatiana Bonfim Sousa da Biblioteca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

|      |   |
|------|---|
| M152 | Maciel, Larissa Maria Puridade  |
|      | Efeitos do Eculizumab na Terapia da Hemoglobinúria Paroxística Noturna: Revisão Sistemática/ Larissa Maria Puridade Maciel. (Salvador, Bahia): LMP Maciel, 2016                     |
|      | VIII + 44 fl.; il.  |
|      | Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)               |
|      | Professor orientador: Murilo Pedreira Neves Júnior  |
|      | 1. Eculizumab. 2. Hemoglobinúria Paroxística Noturna. 3. Terapia. I. Júnior, Murilo Pedreira Neves. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título. |
|      | CDU: 615  |



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**

Fundada em 18 de fevereiro de 1808



**MONOGRAFIA**

**EFEITOS DO ECULIZUMAB NA TERAPIA DA  
HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA:  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Larissa Maria Puridade Maciel**

Professor orientador: **Murilo Pedreira Neves Júnior**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)

Maio, 2016

**Monografia:** *Efeitos do Eculizumab na Terapia da Hemoglobinúria Paroxística Noturna: Revisão Sistemática*, de **Larissa Maria Pureza Maciel**.

Professor orientador: **Murilo Neves Pedreira Júnior**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Murilo Neves Pedreira Júnior** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
- **Adson Roberto Santos Neves**, Professor do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
- **Maria de Fátima Diz Fernandez da Cunha**, Professora do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:**

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no X Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2016.

*“Que eu possa ser um tesouro  
inesgotável para os desesperados e  
desamparados. Que eu possa me  
manifestar de acordo com o que eles  
precisam e desejam ter por perto.”*

***Shantideva***

**A Deus e a minha família,** por  
me guiarem e me ensinarem o  
que é sagrado na vida.

**EQUIPE:**

- Larissa Maria Puridade Maciel, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, Correio-e: [larissa\\_puridade@hotmail.com](mailto:larissa_puridade@hotmail.com);
- Murilo Pedreira Neves Júnior, Professor da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.

**INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES****UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

**FONTE DE FINANCIAMENTO**

1. Recursos próprios.

## AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Murilo Neves Pedreira Júnior**, pelo seu auxílio na construção da monografia, além da dedicação e do cuidado demonstrados para com seus pacientes, servindo de inspiração para minha formação como profissional médico.
- ◆ A minha colega **Ingrid Monteiro Silva**, pelo suporte, colaboração e paciência durante a construção deste trabalho.



# SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b><u>ÍNDICE DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS</u></b> | <b>3</b>  |
| <b><u>I. RESUMO</u></b>                            | <b>4</b>  |
| <b><u>II. OBJETIVOS</u></b>                        | <b>5</b>  |
| <b><u>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</u></b>           | <b>6</b>  |
| III.1. Considerações gerais                        | 6         |
| III.2. Fisiopatologia                              | 7         |
| III.3. Quadro clínico                              | 9         |
| III.4. Diagnóstico                                 | 9         |
| III.5. Tratamento                                  | 10        |
| <b><u>IV. METODOLOGIA</u></b>                      | <b>14</b> |
| IV.1. Desenho de estudo                            | 14        |
| IV.2. Estratégia de busca                          | 14        |
| IV.3. Análise de dados                             | 14        |
| IV.4. Critérios de inclusão                        | 15        |
| IV.5. Critérios de exclusão                        | 15        |
| <b><u>V. RESULTADOS</u></b>                        | <b>16</b> |
| V.1. Regime medicamentoso                          | 18        |
| V.2. População de estudo                           | 18        |
| V.3. Níveis de Hb e necessidade de transfusão      | 22        |
| V.4. Hemólise intravascular                        | 23        |
| V.5. Trombose                                      | 24        |
| V.6. Associação com distúrbios da medula óssea     | 26        |
| V.7. Terapêutica associada                         | 27        |
| V.8. Eventos adversos                              | 27        |
| V.9. Qualidade de vida                             | 28        |

|                               |           |
|-------------------------------|-----------|
| <b><u>VI. DISCUSSÃO</u></b>   | <b>30</b> |
| <b><u>VII. CONCLUSÃO</u></b>  | <b>36</b> |
| <b><u>VIII. SUMMARY</u></b>   | <b>38</b> |
| <b><u>IX. REFERÊNCIAS</u></b> | <b>39</b> |
| <b><u>X. ANEXOS</u></b>       | <b>44</b> |

## **ÍNDICE DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS**

### **FIGURA**

|  |    |
|--|----|
| Figura 01. Fluxograma de seleção e elegibilidade dos artigos | 16 |
|--|----|

### **QUADRO**

|   |    |
|---|----|
| Quadro 01. Estratégia de busca  | 15 |
| Quadro 02. Característica dos estudos selecionados                          | 17 |
| Quadro 03. Marcadores de ativação hemostática, inflamação e micropartículas | 25 |
| Quadro 04. Marcadores do estado pró-trombótico                              | 26 |
| Quadro 05. Medicações em uso  | 27 |
| Quadro 06. Eventos adversos relatados nos estudos                           | 28 |

### **TABELA**

|  |    |
|--|----|
| Tabela 01. Característica de base dos Pacientes incluídos                            | 21 |
| Tabela 02. Nível de Hemoglobina antes e depois da terapia com Eculizumab             | 23 |
| Tabela 03. Níveis de Hemólise Intravascular antes e depois da terapia com Eculizumab | 24 |
| Tabela 04. Desordens da Medula Óssea   | 26 |

## I. RESUMO

**EFEITOS DO ECULIZUMAB NA HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA: REVISÃO SISTEMÁTICA.** **Introdução:** A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma anemia hemolítica intravascular, causada por defeito genético adquirido na membrana celular de células da linhagem hematopoiéticas. O Eculizumab, um inibidor da cascata do complemento, diminuiria a hemólise intravascular e os episódios de trombose. **Objetivos:** avaliar os efeitos do Eculizumab sobre a anemia hemolítica e a trombose, verificando se há alteração na qualidade de vida e sobrevida média. **Metodologia:** Foi realizada uma Revisão Sistemática da Literatura, a partir da análise dos bancos de dados *Cochrane Database of Systematic Reviews, PubMed e Web of Science*, em busca de ensaios clínicos. **Resultados:** Sete artigos foram selecionados. A avaliação parcial dos artigos demonstrou melhora nos níveis de hemoglobina (9,27 g/dL para 9,5 g/dL) e hemólise intravascular (LDH 2.567,05 U/L para 422,2 U/L), diminuição da necessidade de transfusão de concentrados de hemácias (6,37 unid/pct para 2,5 unid/pct) e do número de eventos trombóticos. Nenhum evento adverso sério foi relacionado à infusão do medicamento. Houve melhora na qualidade de vida, avaliada através do questionário da European Organization for Research and Treatment of Cancer e do FACIT – Fadigue. Os estudos existentes foram insuficientes para avaliar a sobrevida média. **Discussão:** O Eculizumab se mostra eficaz para a redução dos episódios hemolíticos, diminuindo a necessidade de transfusão de concentrados de hemácias, estabilizando ou aumentando os níveis de hemoglobina, melhorando a anemia. Houve uma redução na ocorrência dos eventos trombóticos. Contudo, alguns pacientes continuam a apresentar episódios tromboembólicos. Diversos fatores modificadores de resposta foram identificados, entretanto, mais estudos são necessários para se compreender a magnitude da influência destes. **Conclusão:** Há melhora na anemia hemolítica, na qualidade de vida e diminuição significativa de eventos trombóticos. Alguns pacientes se beneficiam com o uso de anticoagulantes terapêuticos ou profiláticos em associação com o Eculizumab.

**Palavras-chaves:** (1) eculizumab; (2) hemoglobinúria paroxística noturna; (3) terapia; (4) tratamento.

## **II. OBJETIVOS**

### **II.1) GERAL**

Revisar a literatura disponível em busca dos efeitos do Eculizumab no tratamento e prognóstico da Hemoglobinúria Paroxística Noturna.

### **II.2) ESPECÍFICOS**

1. Avaliar efeitos do Eculizumab sobre a Anemia Hemolítica e Trombose nos pacientes com HPN;
2. Verificar se há alteração na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes em uso de Eculizumab.

### III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### III.1) CONSIDERAÇÕES GERAIS

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN), antiga Síndrome de Marchiafava-Micheli, se caracteriza por ser uma anemia hemolítica, crônica, adquirida e rara com hemólise intravascular. É uma doença que tem fascinado os hematologistas há mais de um século devido às suas peculiaridades e, dentre elas, a que se destaca é exatamente o fato de ser a única anemia hemolítica causada por defeito genético adquirido na membrana celular [1]. Acomete as células tronco pluripotentes hematopoiéticas, afetando clones das séries eritrocitárias, leucocitárias e megacariocíticas. Algumas evidências científicas sugerem também o acometimento de células epiteliais [2].

As manifestações clínicas são muito variadas e depende de sua expressão fenotípica. Os fatores que podem desencadear ou acentuar a hemólise podem ser infecções, transfusões sanguíneas, procedimentos cirúrgicos, menstruação, exposição ao frio ou exercícios físicos extenuantes [3]. Nos quadros iniciais, o paciente apresenta um quadro de anemia associada à neutropenia, trombocitopenia ou ambas. A trombose pode estar presente, sendo mais comum a trombose venosa de veias cerebrais e hepáticas, podendo ocasionar uma síndrome de Budd-Chiari (hepatomegalia aguda e ascite). Quadros que simulam abdome agudo também são bastante comuns [4].

Sua prevalência é estimada em torno de 1-5 por milhão e sua incidência é desconhecida, afetando homens e mulheres na mesma magnitude, principalmente entra a quarta e quinta década de vida, mas pode ocorrer em qualquer idade. Não foi observada predisposição familiar [5]. Entretanto pode haver uma apresentação de quadro clínico diferenciado, de acordo com a faixa etária, com bicitopenia ou pancitopenia nas crianças e nos adolescentes, e trombose presente em todas as faixas etárias. Foi observada uma certa prevalência entre os orientais, principalmente no sul da Ásia, os quais possuem a falência medular como uma manifestação mais frequente do que nos europeus e americanos, o contrário ocorre com a trombose, sendo mais prevalente na população americana [6].

Indivíduos normais albergam uma pequena quantidade de células da medula óssea com mutações PIGA idênticas à aquelas que causam HPN levantando a suspeita de que esses clones se expandiriam apenas nos raros casos nos quais elas apresentariam uma

vantagem seletiva. Assim, elas surgem em associação com outras doenças hematológicas, em especial com síndromes de falência medular (anemia aplásica e síndrome mielodisplásica), causadas por destruição imunomediada ou supressão de células tronco medulares. Frequentemente, esses pacientes tornam-se menos hemolíticos, passando a ser mais pancitopênicos, apresentando um quadro clínico de anemia aplásica [4]. A probabilidade do desenvolvimento de HPN em pacientes portadores de anemia aplásica (AA) é cerca de 20-30%, sendo de que 20-65% dos pacientes com AA possuem uma pequena a moderada população de HPN no momento do diagnóstico [7].

### **III.2) FISIOPATOLOGIA**

As proteínas membranares podem ser encontradas cruzando a membrana celular, no sentido intra – extracelular, através das interações hidrofílicas e hidrofóbicas. Nessa apresentação, a parte hidrofílica encontra-se em contato com os meios interno e externo, e a parte hidrofóbica, em contato com os fosfolipídios da membrana. Outra forma de apresentação é feita através de ligações covalentes à um fosfolipídio especializado, o glicosilfosfatidilinositol (GPI) [1].

O GPI é num núcleo glicano altamente conservado ligado à posição 6 do anel de D-myo-inositol de fosfaditilinositol, sendo sintetizado na membrana do reticulo endoplasmático, em 9 reações, por mais de 20 genes diferentes. A sua biossíntese se inicia com a transferência da N-acetilglucosamina (GlcNAc) a partir da uridina difosfato (UDP)GlcNAc ao fosfaditilinositol (PI) para se obter GlcNAc-PI. Esta etapa é catalisada pela GlcNAc-PI $\alpha$  1-6 GlcNAc transferase, uma enzima cujas subunidades são codificadas por 7 genes diferentes: PIGA, PIGC, PIGH, GPI1, PIGY, PIGP e DPM2. A segunda etapa consiste na desacetilação do GlcNAc-PI pelo produto do gene PIGL para formar glucosamina GlcN-PI. A montagem do GPI continua no interior do retículo endoplasmático com a acilação do inositol e adição gradual de resíduos de manose e fosfoetanolamina. O GPI pré-montado é ligado a proteínas nascentes que contêm um peptídeo sinalizador, deslocando-o numa reação de transaminase. Finalmente, o GPI segue seu caminho para a membrana celular [8].

Para que se desenvolva a hemoglobinúria paroxística noturna é necessário que os genes relacionados com o GPI sofram uma mutação, que é diferente em cada paciente [2]. Foram identificadas mutações no gene PIGA no cromossomo Xp22, além da linha germinal do gene PIGT no cromossomo 20q13. As mutações que ocorrem são somáticas,

em células tronco pluripotentes, ou seja, todos os descendentes clonais dessas células, seja da série vermelha, branca ou plaquetas, terão deficiência daquelas proteínas que necessitam da GPI para se ancorar à membrana. Necessariamente, isso não significa que todas as hemácias do indivíduo terão deficiência de GPI, pois há concomitância de clones não mutantes e mutantes [9].

Diversas proteínas dependentes do GPI para se ancorarem nas membranas celulares, com expressões heterogêneas nas células hematopoiéticas, se encontram ausentes ou deficientes na HPN. Cerca de pelo menos 30 proteínas foram identificadas, como acetilcolinesterase, fosfatase alcalina leucocitária, CD55, CD59, CD24, CD67, CD52 [10]. As funções dessas proteínas são diversas, atuando como enzimas, antígenos de grupos sanguíneos, receptores, moléculas de adesão e dentre outros. Entretanto, as proteínas CD55 (proteína reguladora da decomposição do complemento) e CD59 (proteína inibidora de lise reativa de membrana) merecem especial destaque devido ao fato de serem as mais expressadas, numericamente, podendo ser encontradas em todas as linhagens hematopoiéticas. Essas proteínas têm o papel de controlar a ativação da cascata complemento. A hemólise das células sanguíneas clonais ocorre exatamente quando há redução ou ausência completa das proteínas reguladoras [11].

O sistema complemento consiste numa série de proteínas plasmáticas e de superfície celular que interagem de maneira regulada para gerar produtos com atividade imunoprotetora, imunorregulatória, pró-inflamatória e citolítica. Em condições normais, as proteínas do complemento se encontram inativas, tornando-se ativadas sob condições particulares. O complemento pode ser ativado por três vias principais: a clássica, a alternativa e a da lectina. O evento para qual todas as vias convergem é a proteólise da proteína C3. Todas as funções do complemento são dependentes dessa quebra de C3, gerando como produto ativo o C3b, que se liga covalentemente às superfícies das células ou aos anticorpos ligados a outros antígenos [12]. Independentemente da via ativada o efeito da ativação do complemento é o mesmo nas células clonais HPN. Entretanto, devido ao estado contínuo de baixa ativação da via alternativa, muitos pacientes acabam apresentando um quadro de hemólise crônica e continuada [6].

O CD55 inibe o complemento, no nível do C3, ao aumentar a taxa de destruição de C3-convertase (enzima que cliva o C3), reduzindo a quantidade de produto ativo. Enquanto que o CD59 impede a formação do poro lítico na superfície celular ao impedir



a agregação de C9 na superfície celular, sendo a proteína mais importante contra a destruição celular mediada pelo complemento. Logo, sua ausência é a responsável pela ativação espontânea da via do complemento, causando lise das células clonais sanguíneas e a ocorrência de trombose e hemólise [8].

### **III.3) QUADRO CLÍNICO**

A história natural da doença pode se estender por décadas e, sem tratamento, o paciente tem uma média de sobrevivência de 8-10 anos. O paciente pode apresentar até três fenótipos: Tipo I (células com expressão normal de GPI), Tipo II (células com expressão intermediária de GPI) e Tipo III (células sem expressão de GPI). Assim, há uma série de apresentações clínicas variadas [13].

Geralmente os pacientes manifestam todos os sinais de uma anemia crônica, como fraqueza, dispneia e palidez. O quadro de hemólise e os fenômenos tromboembólicos são os que mais chamam atenção no quadro clínico da HPN, pois são mais severos do que nos outros tipos de anemia hemolítica. Entretanto, muitos dos pacientes de HPN que possuem também falência de medula óssea (FMO), não exibem hemólise exuberante. A concentração de hemoglobina pode variar desde normal até severamente diminuída. A contagem de reticulócitos se encontra elevada, mas não nos níveis esperados para um caso de anemia. A morfologia das hemácias varia desde normal até leve ou severa poiquilocitose e anisocitose [3].

Os fenômenos tromboembólicos são mais severos do que nos outros tipos de anemia hemolítica, tanto no nível da macrovasculatura quanto no nível da microvasculatura. A trombose venosa é mais prevalente que a trombose arterial, principalmente das veias cerebrais e intra-abdominais. A síndrome de Budd-Chiari, devido à trombose das veias hepáticas, pode ocorrer em 12% dos casos, se apresentando como dor abdominal, ascite, hepatomegalia dolorosa e febre [14].

### **III.4) DIAGNÓSTICO**

O primeiro teste utilizado para o diagnóstico da HPN foi o teste de Ham, descrito em 1930. O teste de Ham consegue diferenciar as células clonais HPN das células eritrocitárias normais baseado na sensibilidade à ação hemolítica do complemento, ativado pela acidificação do soro. Assim, as células HPN sofrem lise, enquanto que as

normais não [15]. Entretanto, apesar da boa especificidade, esse teste não possui boa sensibilidade [7].

Atualmente a citometria de fluxo, utilizando anticorpos marcados contra proteínas ancoradas GPI específicas, representa o ensaio mais sensível e informativo, disponível para o diagnóstico e para o rastreamento [15]. Para se determinar o tamanho do clone é necessário usar no mínimo dois anticorpos monoclonais diferentes. Os antígenos específicos para CD55 e CD59 são utilizados, e na ausência da GPI a sua não ligação é utilizada para demonstrar a presença de clones de células HPN. Deficiências congênitas raras de CD55 ou CD59 podem ser responsáveis por falsos positivos. Para minimizar erros no diagnóstico, deve-se empregar o teste em duas linhagens celulares sanguíneas diferentes. No caso de crise hemolítica ou transfusão sanguínea raramente se detecta essas células no exame. A utilização do reagente FLARE (aerolisina fluorescente) permite a detecção de clone HPN em populações menores que 1% [2].

### **III.5) TRATAMENTO**

Os tratamentos utilizados na HPN são em sua maioria empíricos e sintomáticos, estratificado de acordo com a necessidade do paciente. Esse tipo de terapia era largamente utilizada sem discriminação. Atualmente, apenas uma parcela desses pacientes pode ser mantida no tratamento de suporte. Os mais indicados são aqueles que apresentam um quadro de baixa gravidade [7]. Os tratamentos são diversos, desde transfusões sanguíneas, eritropoietina, terapias de anticoagulação, suplementação com ácido fólico e/ou ferro, até o uso de glicocorticoides, androgênios, terapias imunossupressoras e fator recombinante estimulador de granulócitos. O Eculizumab, um anticorpo monoclonal humanizado que inibe a cascata do complemento, ganhando notoriedade no cenário farmacêutico, nos últimos 10 anos, especialmente por ser utilizado para evitar anemia hemolítica e episódios trombóticos graves nos pacientes com HPN [16].

Em pacientes que possuem outras patologias associadas ao HPN, não é indicado a monoterapia, fazendo-se o uso de uma associação de drogas. Pacientes, por exemplo, com HPN hipoplásico, que possuem concomitantemente o diagnóstico de HPN e AA, devem fazer um tratamento imunossupressor com globulina anti-linfócito (ALG ou ATG) e ciclosporina A, ajudando a aliviar a trombocitopenia e a neutropenia, sem alterar o estado hemolítico, embora ainda não haja ensaios formais. Em alguns casos esse tratamento tem melhorado o quadro de aplasia, mas com expansão clonal das células

HPN. Essa terapia imunossupressiva é bem tolerada, tendo bons resultados em mais de 50% dos casos, podendo-se inclusive afirmar que o achado de células HPN na AA severa é preditora de boa resposta terapêutica a esses medicamentos. A terapia imunossupressiva não parece beneficiar pacientes com HPN clássico. Deve-se evitar a administração de glicocorticoides de forma prolongada, tanto devido aos seus efeitos colaterais, quanto à falta de comprovação científica de que esses medicamentos impeçam a hemólise intravascular da HPN [4].

A causa da anemia no paciente HPN é multifatorial. Nos pacientes com HPN hipoplásico, a FMO pela autoimunidade é o maior fator etiológico da anemia. Já nos pacientes com medula óssea em pleno funcionamento, com contagem elevada de reticulócitos e LDH elevado, a hemólise intravascular é a principal causa de anemia. Para esses últimos pacientes, tradicionalmente o tratamento se baseia na administração de adrenocorticosteróides, por curto período, sendo que a terapia com prednisona pode reduzir hemólise e aumentar os níveis de hemoglobina em alguns pacientes. A dose deve ser entre 0,5 a 1 mg/kg/dia, sendo reduzida, se possível para 10mg a 20mg em dias alternados, para reduzir a toxicidade do tratamento crônico com esteroides. Se não houver resultados em 1 a 2 meses, a terapia deverá ser interrompida. O Danazol também pode ser utilizado para alguns pacientes com HPN clássico. Entretanto, a terapêutica com eritropoietina pouquíssimas vezes se mostra efetiva [7]. A suplementação de ácido fólico deve ser feita em altas doses diárias, pelo menos 3g/dia, devido à alta replicação das células vermelhas. O nível de ferro sérico deve ser sempre dosado e administrado quando necessário, pois a deficiência de ferro causada pela hemólise intravascular e pela hemossidenúria pode contribuir para a anemia nos casos clínicos de HPN. Alguns pacientes não respondem à terapia e podem necessitar de transfusão sanguínea periodicamente [4].

Em 2007, um ensaio internacional multicêntrico randomizado, controlado por placebo, com 87 pacientes, testou a eficácia do fármaco Eculizumab [17]. O Eculizumab é um anticorpo monoclonal humano contra o fator C5, que age através do bloqueio da cascata do complemento no nível de C5, diminuindo ou extinguindo a hemólise intravascular dependente do complemento. O eculizumab não responde bem nos pacientes com HPN hipoplásico, pois o mecanismo de anemia é diferenciado daqueles com HPN clássico, se destacando o mecanismo da supressão medular em detrimento da hemólise intravascular. Contudo, esse medicamento tem se tornado o tratamento de

escolha para aqueles pacientes que apresentam o quadro clássico da HPN, atenuando a hemólise intravascular, aumentando a qualidade de vida e diminuindo a necessidade de transfusão sanguínea. Não necessariamente é eliminada a precisão de transfusão sanguínea, suscitando o fato de que muito provavelmente a hemólise extravascular de hemácias continua a ocorrer em pelo menos em 50% dos casos, enquanto os outros 50% conseguem até elevar os níveis de hemoglobina sérica. Como o bloqueio do sistema complemento no nível de C5 é necessário para a opsonização de microrganismos e o clearance de imunocomplexos, o bloqueio terminal do complemento pode ser associado com um aumento no risco de infecção por *Neisseria*, logo, todos os indivíduos foram vacinados para *Neisseria meningitidis* duas semanas antes dos estudos começarem [17].

Dos 87 pacientes, 44 receberam placebo e 43, eculizumab, 600 mg/semana, durante 4 semanas, administrado por via endovenosa, seguido de 900 mg na semana seguinte e mais 900 mg, a cada 2 semanas, durante 6 meses. Os parâmetros analisados foram a estabilização do nível de hemoglobina e a redução de unidades de sangue transfundido. Os critérios de inclusão exigiam que o paciente fosse dependente de transfusão de células vermelhas, com contagem plaquetária acima de 100.000 células/mm<sup>3</sup> e com um nível de LDH superior a 1,5 vezes acima do parâmetro normal. O nível de hemoglobina foi mantida em torno de 48,8% dos pacientes no grupo tratado com eculizumab e 0% no grupo tratado com placebo. Uma média de 0 unidades de bolsas de sangue foram transfundidas no grupo do eculizumab, enquanto que no grupo placebo, cerca de 10 bolsas de sangue foram transfundidas. Além disso, o grupo do eculizumab também mostrou uma diminuição significativa nos níveis de LDH [17]. O uso desse agente terapêutico nos pacientes com distonias de células musculares lisas associadas ao quadro de HPN demonstrou melhora ao haver a diminuição dos níveis de hemoglobina livre. Os efeitos colaterais mais relatados durante o tratamento com eculizumab foram cefaleia, nasofaringite, dor lombar e infecções do trato respiratório alto. Essa droga deve ser administrada por via endovenosa a cada 14 dias, tendo como base a sua meia-vida sérica [7].

Pacientes que tiveram alguma vez um episódio de trombose venosa ou que já possuam um estado trombofílico geneticamente determinado, mesmo sem já ter tido episódios, devem ser mantidos em terapia anticoagulante constante [4]. Nos pacientes com severa trombocitopenia, entretanto, a terapia anticoagulante/trombolítica é contraindicada. A contagem plaquetária desses indivíduos se encontra levemente a

moderadamente diminuída e, algumas vezes, irregular. O próprio estado do paciente cursando com anorexia, náusea e vômitos dificulta o controle do estado trombolítico, assim como o uso de contraceptivos orais (ACO) e a situação gravídica podem exacerbar a propensão para eventos trombóticos [7].

A cura definitiva da HPN só é alcançada através do Transplante de Medula Óssea (TMO). Tanto o TMO singênico, quanto o TMO alogênico foram testados e apenas o TMO alogênico demonstrou uma capacidade curativa [4]. A erradicação do clone HPN foi alcançada com a técnica mieloablativa e não mieloablativa. Infelizmente, a maioria dos pacientes não são candidatos ao transplante e aqueles que são não possuem doadores compatíveis. Essa conduta só deve ser adotada nos casos mais graves de HPN devido ao alto grau de morbidade e mortalidade, devendo ser oferecida para indivíduos jovens com severa pancitopenia ou trombose e que possuam um doador HLA compatível. De acordo com o Registro Internacional de Transplante de Medula Óssea (IBMTR), dos transplantes ocorridos entre os anos de 1978 e 1995, a probabilidade de sobrevivência após 2 anos foi de 56% dos 48 pacientes transplantados, sendo que após 5 anos do transplante, 1 de cada 7 pacientes continuavam vivos [7].

## **IV. METODOLOGIA**

### **IV.1) Desenho do estudo:**

A pesquisa se baseia na Revisão Sistemática da Literatura com o objetivo de avaliar os efeitos terapêuticos do Eculizumab na Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Não houve limitação por período de publicação na intenção de ser feita uma retrospectiva dos ensaios clínicos, randomizados ou não, realizados até o ano de 2015.

### **IV.2) Estratégia de busca:**

A busca de artigos foi realizada nas bases: Cochrane Database of Systematic Reviews, PubMed e Web of Science (ISI). Apenas artigos nos idiomas português e inglês foram considerados. A estratégia de busca incluiu operadores booleanos (AND e OR), palavras-chave definidas pelo MeSH (Medical SubjectHeadingsTerms) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) – “Hemoglobinuria, Paroxysmal”, “therapy”, “treatment” e “eculizumab” Nenhum protocolo de ensaio clínico foi encontrado no Cochrane Database of Systematic Reviews. Os descritores foram combinados na seguinte maneira: Hemoglobinuria, Paroxysmal (therapy OR treatment) AND eculizumab (QUADRO I).

### **IV.3) Análise dos dados:**

Os ensaios clínicos foram submetidos à uma avaliação da qualidade usando-se para isso a escala JADAD (ANEXO I). Essa escala consiste na pesquisa em série de 3 itens, para reduzir a tendenciosidade dos artigos, sendo que cada pergunta tem duas opções de resposta: “sim” ou “não”. Para cada resposta positiva, acrescenta-se um ponto ao score e, para cada resposta negativa, não se acrescenta pontos. Analisa-se a presença de randomização, vendamentos e perdas de seguimento. Se houver randomização apropriada e/ou vendamento apropriado, acrescenta-se mais um ponto. Se houver randomização inapropriada e/ou vendamento inapropriado, retira-se um ponto. No fim obtém-se um total de pontos entre 0 e 5 [18].

Nenhum protocolo de revisão foi encontrado no banco de dados da Cochrane Database of Systematic Reviews.

#### IV.4) Critérios de Inclusão:

Foram selecionados ensaios clínicos, controlados ou não, cegos ou abertos, conduzidos em indivíduos maiores de 18 anos, de ambos os sexos, excetuando-se pacientes em curso de uma gravidez, com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN). Os artigos selecionados continham dados relacionados ao fármaco Eculizumab no tratamento da HPN, não se correlacionando com nenhuma outra patologia.

#### IV.5) Critérios de Exclusão:

Os artigos, primeiramente, foram excluídos a partir da utilização dos filtros: “clinicaltrial”, “article”, “english” e “portuguese”. Todos os artigos que possuíssem o título e/ou o abstract não condizente com o tema, além daqueles que não se enquadrassem na metodologia requerida foram excluídos. Artigos não disponíveis nos bancos de dados também não foram utilizados nesta revisão.

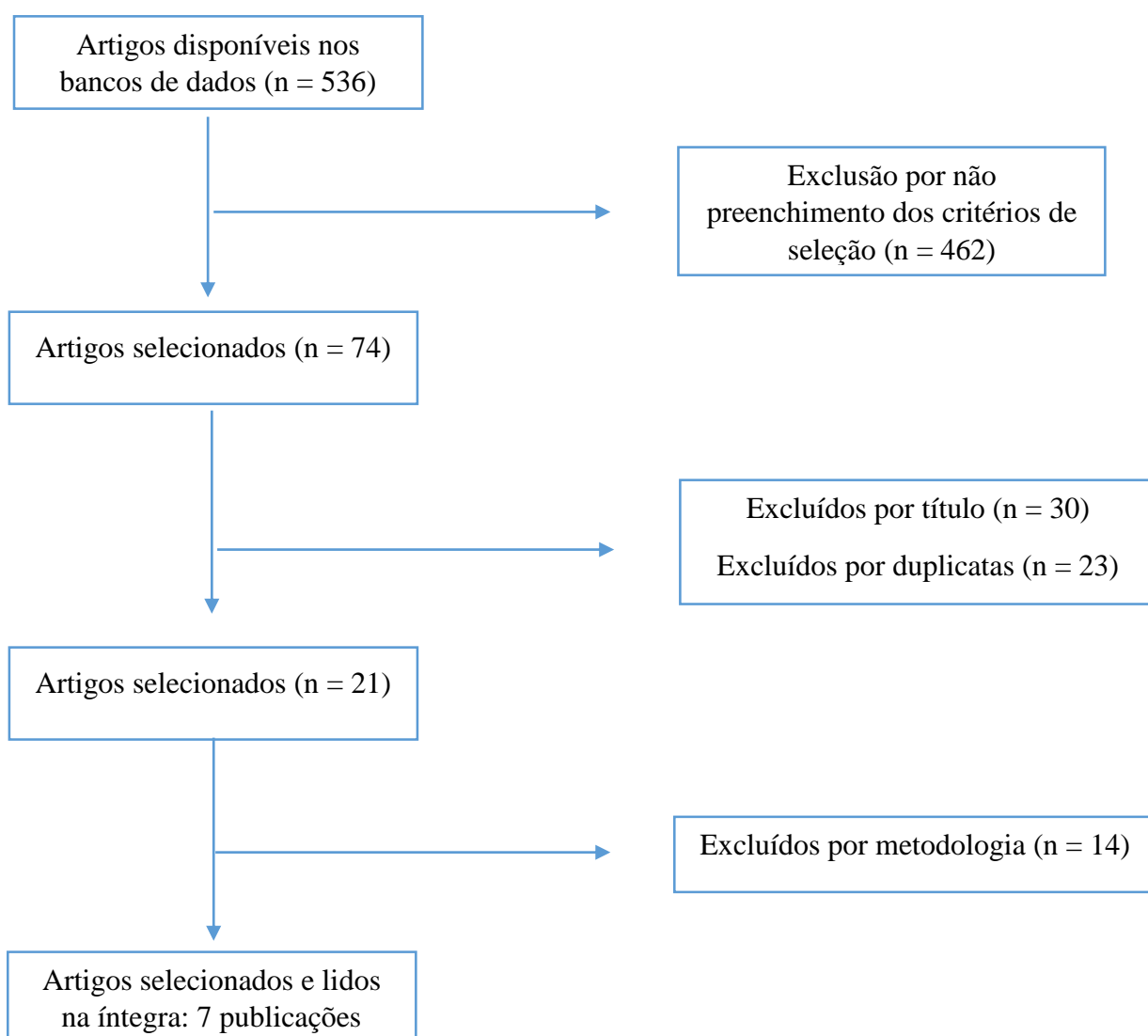
Quadro 01 – Estratégia de Busca

| Pesquisa   | Base           | Filtros                  |
|--|----------------|--------------------------|
| Hemoglobinuria, Paroxysmal (therapy OR treatment) AND eculizumab | PubMed         | Clinical Trial, Language |
| Hemoglobinuria, Paroxysmal (therapy OR treatment) AND eculizumab | Cochrane       | Trials                   |
| Hemoglobinuria, Paroxysmal (therapy OR treatment) AND eculizumab | Web of Science | Article, Language        |

## V. RESULTADOS

Foram encontradas 536 publicações nas bases: Cochrane Database of Systematic Reviews, PubMed e Web of Science (ISI). A primeira seleção consistiu na aplicação dos critérios de inclusão e dos filtros “clinical trial”, “article”, “english” e “portuguese”, selecionando 74 artigos. Esses foram submetidos à análise do título, do resumo e da metodologia. Foram excluídos 30 artigos por título. Cerca de 23 artigos se repetiram nas bases. A segunda seleção foi realizada a partir da análise da metodologia, foram excluídos mais 14 artigos. Assim, 07 artigos foram selecionados e lidos na íntegra. (FIGURA I).

Figura 01. Fluxograma de seleção e elegibilidade dos artigos



Segue abaixo as características dos estudos selecionados para a revisão sistemática da literatura. (QUADRO II).



Quadro 02 – Característica dos estudos selecionados para a revisão sistemática

| Nº | Artigo  | Autor<br>(Ano)                                       | Local de<br>Publicação              | Enfoque   |
|----|---|--|-------------------------------------|---|
| 1  | Eculizumab effect on the hemostatic state in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria  | Seregina EA, Tsvetaeva NV, Nikulina OF et al. (2015) | Blood cells, molecules and diseases | Ensaio clínico não randomizado sobre o estado trombótico dos pacientes em uso do Eculizumab.  |
| 2  | Eculizumab therapy results in rapid and sustained decreases in markers of thrombin generation and inflammation in patients with PNH independent of its effects on hemolysis and microparticle formation | Weitz IC, Razavi P, Rochanda L et al. (2012)         | Thromb Res                          | Ensaio clínico não randomizado sobre a persistência da presença de marcadores pró-trombóticos e inflamatórios em vigência do uso de Eculizumab.                             |
| 3  | Evaluation of hemostasis and endothelial function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab   | Helley D, de Latour RP, Porcher R et al. (2010)      | Haematologica                       | Ensaio clínico não randomizado avaliando a função endotelial e marcadores pró-trombóticos em pacientes fazendo uso de eculizumab.   |
| 4  | Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria   | Brodsky RA, Young NS, Antonioli E et al. (2008)      | Blood                               | Ensaio clínico não randomizado em pacientes com anemia severa e baixos níveis plaquetários em uso de Eculizumab.  |
| 5  | The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria  | Hillmen P, Young NS, Schubert J et al. (2006)        | Blood                               | Ensaio clínico randomizado que analisa os efeitos do Eculizumab na ocorrência de eventos hemolíticos, trombóticos e qualidade de vida, antes e depois do uso do Eculizumab. |

|   |   |  |              |  |
|---|---|--|--------------|--|
| 6 | Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                        | Hill A, Hillmen P, Richards SJ et al. (2005) | Blood        | Ensaio clínico não randomizado analisando pacientes em uso de Eculizumab e a ocorrência de hemólise intravascular, tromboembolismo e qualidade de vida, a longo prazo. |
| 7 | Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria | Hillmen P, Hall C, Marsh JC et al. (2004)    | N Engl J Med | Ensaio clínico não randomizado que avalia a necessidade de transfusão em pacientes usando eculizumab a curto prazo.  |

Apenas Hillmen et al. (2006) foi bem avaliado pela escala de JADAD, tendo sido o único ensaio randomizado selecionado no presente estudo [13].

### V.1) REGIME MEDICAMENTOSO

Todos os estudos possuíam o mesmo regime medicamentoso: 600 mg/semana, durante 4 semanas, seguido de uma dose de 900 mg e manutenção de 900 mg/semana a cada 14 dias, com variação de mais ou menos 2 dias, como foi aprovado pelo FDA. Todos tiveram que ser vacinados contra a bactéria *Neisseria meningitidis*, no mínimo, duas semanas antes do início do estudo, devido ao efeito do eculizumab na proteção contra bactérias capsuladas, secundário à inibição do componente C5 do complemento.

### V.2) POPULAÇÃO DE ESTUDO

As características das populações foram elencadas na tabela (TABELA I). Não houve perdas de segmentos em 5 (cinco) dos 7 (sete) estudos. Apenas o TRIUMPH teve 2 perdas e o SHEPARD, 1 perda.

Em Seregina et al. (2015), a população se resumiu a apenas 3 pacientes, com idade entre 27-33 anos (média 29,67 anos), em 32 semanas de estudo. O diagnóstico mais recente era de 2 anos, sendo todos dependentes de transfusão sanguínea. O nível de hemoglobina era entre 5,4-6,7 g/dL (média 5,8 g/dL) e o LDH, 1874-6569 (média 3872 U/L). Um dos pacientes estava em uso de terapia anticoagulante (34%) [19].

Enquanto que Weitz et al. (2012) incluiu no estudo 11 pacientes com média de idade aproximada de 45,3 anos, num seguimento de 27 semanas. A população de clones HPN teve grande variação, entre 3-100%. Dentre esses, apenas 2 (18,2%) tinham história de trombose prévia e 54,5%, história de desordem de medula óssea. Cerca de 45,5% estavam em uso de anticoagulantes [20].

Em Helley et al. (2010), 23 indivíduos foram submetidos ao tratamento durante 11 semanas. A média de idade foi de 45 anos (37-54 anos), os níveis de LDH estavam em torno de 2975 U/L e a população de clone HPN >57%. Oito pacientes (34,8%) apresentavam história prévia de trombose, sendo que sete (87,5%) estavam em uso de terapia anticoagulante [21].

Brodsky et al. (2008), também conhecido como estudo SHEPHERD (Safety and Efficacy of the Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria), selecionou pacientes (n = 97) com mais de 10% de clones HPN, plaquetas acima ou igual a 30.000 e LDH 1,5 vezes mais elevado que o limite normal, para participar de um ensaio de 52 semanas. Os pacientes tinham que ter ao menos 1 transfusão sanguínea nos últimos 2 anos, devido à anemia ou sintomas relacionados à anemia ou crença pessoal que se opõe à transfusão. A média de idade foi de 41 anos. Cerca de 43% dos pacientes relataram história prévia de tromboembolismo [17].

O estudo de Hillmen et al. (2006), mais reconhecido como fase III TRIUMPH (Transfusion Reduction Efficacy and Safety Clinical Investigation Using Eculizumab in Paroxysmal Hemoglobinuria), randomizou 87 pacientes, com mais de 10% de clones HPN, plaquetas acima ou igual a 100.000 e LDH 1,5 vezes mais elevado que o limite normal. A idade média foi de 35 anos no grupo placebo e 41 anos no grupo teste. 27% dos pacientes possuíam HPN concomitante com AA, no placebo, e 14% no grupo teste. Já a relação de SM era de 0 (absoluto) no grupo placebo e 5% no grupo teste [13].

A população utilizada em Hill et al. (2005) e Hillmen et al. (2004) foi a mesma. Ambos os estudos são de fase II, com 11 pacientes, maiores de 18 anos, que receberam o diagnóstico de HPN no mínimo 6 meses antes e realizaram ao menos 4 transfusões sanguíneas nos últimos 12 meses. A média de duração da doença é em torno de 8.6 anos, 5 deles com menos de 150.000 por mm<sup>3</sup>. A média de clones HPN foi de 36,7%. O tempo de estudo foi de 64 e 12 semanas, respectivamente [22,23].

Tabela 01 – Característica de base dos pacientes incluídos nos estudos

| <b>Estudo</b>   | <b>Nº pacientes</b> | <b>Hemoglobina média – no.</b> | <b>Lactato desidrogenase – no.</b> | <b>Tromboembolismo – no. (%)</b> | <b>Uso de terapia anticoagulante – no. (%)</b> | <b>Unidade de concentrado de hemácias – no.</b> |
|-----------------|---------------------|--------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|--|---|
| Seregina (2015) | 3                   | 5,8 g/dL                       | 3.872 U/L                          | SI                               | 1 (33,4%)                                      | SI  |
| Weitz (2012)    | 11                  | 10,57 g/dL                     | 651 U/L                            | 2 (18,2%)                        | 5 (45,5%)                                      | SI  |
| Helley (2010)   | 23                  | SI                             | 2.975 U/L                          | 8 (34,8%)                        | 7 (30,4%)                                      | SI  |
| Brodsky (2008)  | 97                  | 9,3 g/dL                       | 2.051 U/L                          | 42 (43%)                         | SI   | 12,3 unidades/pct                               |
| Hillmen (2006)  | 87                  | 10 g/dL                        | 2.199 U/L                          | 17 (19,55%)                      | 32 (36,8%)                                     | 9 unidades/pct                                  |
| Hill (2005)     | 11                  | 10 g/dL                        | 3.110,7 U/L                        | 2 (18,2%)                        | 6 (54,5%)                                      | 2,1 unidades/pct                                |
| Hillmen (2004)  | 11                  | 10 g/dL                        | 3.110,7 U/L                        | 2 (18,2%)                        | 6 (54,5%)                                      | 2,1 unidades/pct                                |
| <b>Total</b>    | <b>243</b>          | <b>9,27 g/dL</b>               | <b>2.567,05 U/L</b>                | <b>73 (30,04%)</b>               | <b>57 (23,45%)</b>                             | <b>25,5 (10,49%)</b>                            |

SI – sem informações

### **V.3) NÍVEIS DE HEMOGLOBINA E NECESSIDADE DE TRANSFUSÃO**

Os níveis de hemoglobina e o número das unidades de concentrado de hemácias foram elencadas na tabela, de acordo com os seus parâmetros antes e depois da administração do inibidor monoclonal (TABELA II).

Seregina et al. (2015) relata melhora na necessidade de transfusão sanguínea, mas não faz uma aferição quantitativa das unidades/paciente em uso antes e depois do tratamento. A última mensuração de hemoglobina que consta no estudo é da terceira semana de administração do Eculizumab, não havendo medidas do final do período de 8 meses [19].

Por sua vez, Weitz et al. (2012) e Helley et al. (2010) não abordam esses dados de forma completa em suas pesquisas[20,21]. Brodsky et al. (2008) refere uma melhora significativa na quantidade de unidades de concentrado de hemácias transfundidas quando comparadas à necessidade pré-administração do Eculizumab. Com 51% dos pacientes atingindo uma independência transfusional dentro das 52 semanas do estudo [17].

Já Hillmen et al. (2006) obtém, ao final do seu estudo, uma população de 49% acima dos níveis pré-estabelecidos de hemoglobina na ausência de transfusões. O grupo placebo necessitou de transfusão ainda no primeiro mês, enquanto que o grupo de intervenção teve sua média em torno do 6º mês pós início da terapia. A independência transfusional foi atingida por 51% dos pacientes em uso do Eculizumab e por 0% (zero%) dos pacientes do grupo placebo [13].

Os resultados de Hill et al. (2005) e Hillmen et al. (2004) estão em concordância com os estudos supracitados, demonstrando melhora ou estabilização dos níveis de hemoglobina e a diminuição da necessidade de transfusão de concentrados de hemácia [22,23].

Tabela 02 – Nível de Hemoglobina antes e depois da terapia com Eculizumab

| <b>Artigos</b>  | <b>Hemoglobina</b>         |                             | <b>Unidades de PRBCs</b>   |                             |
|-----------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
|                 | <i>Pré-<br/>Eculizumab</i> | <i>Pós -<br/>Eculizumab</i> | <i>Pré-<br/>Eculizumab</i> | <i>Pós -<br/>Eculizumab</i> |
| Seregina (2015) | 5,8 g/dL                   | 6,67 g/dL                   | SI                         | SI                          |
| Weitz (2012)    | 10,57 g/dL                 | SI                          | SI                         | SI                          |
| Helley (2010)   | SI                         | SI                          | SI                         | SI                          |
| Brodsky (2008)  | 9,3 g/dL                   | 10,2 g/dL                   | 12,3 unidades/pct          | 5,9 unidades/pct            |
| Hillmen (2006)  | 10 g/dL                    | 10,1 g/dL                   | 9 unidades/pct             | 3 unidades/pct              |
| Hill (2005)     | 10 g/dL                    | 10,3 g/dL                   | 2,1 unidades/pct           | 0,5 unidades/pct            |
| Hillmen (2004)  | 10 g/dL                    | 10,3 g/dL                   | 2,1 unidades/pct           | 0,6 unidades/pct            |
| <b>Total</b>    | <b>9,27 g/dL</b>           | <b>9,5 g/dL</b>             | <b>6,37 unid/pct</b>       | <b>2,5 unid/pct</b>         |

SI: sem informações

#### V.4) HEMÓLISE INTRAVASCULAR

O Eculizumab foi administrado no regime supracitado e o seu efeito sobre a hemólise intravascular foi avaliado a partir das alterações do nível da enzima lactato desidrogenase (LDH, V.R.: até 225 U/L) (TABELA III). Todos os estudos incluídos na revisão apresentaram melhora estatisticamente significativa nos níveis de LDH.

Tabela 03 – Níveis de Hemólise Intravascular antes e depois da terapia com Eculizumab

| <b>Artigos</b>  | <b>LDH</b>              |                         |
|-----------------|-------------------------|-------------------------|
|                 | <b>Pré - Eculizumab</b> | <b>Pós - Eculizumab</b> |
| Seregina (2015) | 3.872 U/L               | 461 U/L                 |
| Weitz (2012)    | 651 U/L                 | 243 U/L                 |
| Helley (2010)   | 2.975 U/L               | 411 U/L                 |
| Brodsky (2008)  | 2.051 U/L               | 297 U/L                 |
| Hillmen (2006)  | 2.199 U/L               | 327 U/L                 |
| Hill (2005)     | 3.110,7 U/L             | 622,4 U/L               |
| Hillmen (2004)  | 3.110,7 U/L             | 594 U/L                 |
| <b>Total</b>    | <b>2.567,05 U/L</b>     | <b>422,2 U/L</b>        |

SI: sem informações

## V.5) TROMBOSE

Seregina et al. (2015) refere diminuição nos níveis de LDH em todos os pacientes. Não foi detectado alterações significativas na hemostasia, a partir dos testes tradicionais (TTPA, TT, TP, fibrinogênio), que estavam dentro dos critérios de normalidade tanto antes, quanto durante o tratamento com o Eculizumab. Dois dos três pacientes apresentaram níveis elevados de D-dímero, enquanto que todos continuaram apresentando alterações na tromboelastografia, na tromboelastografia e no teste de geração de trombina [19].

Weitz et al. (2012), analisa o estado trombótico dos pacientes antes e depois da infusão de eculizumab, a partir de marcadores de ativação hemostática, como os níveis de D-dímero, P-selectina solúvel (sP-selectina), complexo trombina-antitrombina (TAT), fator tecidual circulante combinado com micropartículas (TFMP), fator tecidual circulante combinado com micropartículas funcionante (fTFMP), fator Xa (MPFXa) e interleucina 6 (IL6) (QUADRO III). Antes de se iniciar o tratamento com o anticorpo monoclonal, as medidas plasmáticas de D-dímero, TAT e IL6 estavam elevadas e apresentaram boa resposta, com a diminuição dos seus valores, após a infusão. A P-



selectina solúvel, um marcador da ativação plaquetária e endotelial, apresentou queda gradativa com o uso do Eculizumab, com correlação com os níveis de LDH. Assim também foi o comportamento observado pelo TMFP, mas sem apresentar correlação com os níveis de LDH. Já os fatores fTFMP e Xa se encontravam em níveis normais e não sofreram alterações com a administração do Eculizumab. Pacientes que estavam em uso concomitante de anticoagulante apresentavam taxas mais baixas de TAT e aqueles que estavam fazendo uso de corticosteróides, taxas mais baixas de IL6 [20].

Quadro III- Marcadores de ativação hemostática, inflamação e micropartículas

| <b>MARCADOR</b>   | <b>ANTES ECULIZUMAB</b> | <b>DEPOIS ECULIZUMAB</b> |
|---|-------------------------|--------------------------|
| P-selectina solúvel (sP-selectina)  | Elevado                 | Reduzido                 |
| D-dímero  | Elevado                 | Reduzido                 |
| Complexo trombina-antitrombina (TAT)  | Elevado                 | Reduzido                 |
| Fator tecidual circulante combinado com micropartículas (TFMP)              | Elevado                 | Reduzido                 |
| Fator tecidual circulante combinado com micropartículas funcionante (fTFMP) | Normal                  | Normal                   |
| Fator Xa  | Normal                  | Normal                   |
| Interleucina 6 (IL6)  | Elevado                 | Reduzido                 |

Helley et al. (2010), tenta identificar quais seriam as possíveis fontes para o estado pró-trombótico nos pacientes com HPN. Para isso ele faz a pesquisa dos respectivos marcadores, observando uma elevação nos fatores de geração de trombina e fibrinólise (F1+2, D-dímero e P-AP) e alteração em diversos marcadores de disfunção endotelial (vWF, VCAM-1, tPA, su-PAR), de acordo com o quadro abaixo (QUADRO IV). Ele também mensura o inibidor da via do fator tecidual (TFPI). A fração total do TFPI estava normal e a fração livre, aumentada. Após a administração do Eculizumab, tanto a fração total quanto a fração livre do TFPI diminuíram. A aferição de micropartículas endoteliais estavam elevadas antes da terapêutica, o Eculizumab não demonstrou interferência nesses parâmetros. Assim como em Weitz et al. (2012), os pacientes em uso de anticoagulante possuíam menores níveis de F1+2, VCAM-1 e vWF [20,21].

Quadro IV- Marcadores do estado pró-trombótico

| MARCADOR   | ANTES ECULIZUMAB | DEPOIS ECULIZUMAB |
|--|------------------|-------------------|
| Fragmento de protrombina F1+2                      | Elevado          | Reduzido          |
| D-dímero   | Elevado          | Reduzido          |
| Complexo plasmina – antiplasmina (P-AP)            | Elevado          | Reduzido          |
| Fator de Von Willebrand (vWF)                      | Elevado          | Reduzido          |
| Molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1)     | Elevado          | Reduzido          |
| Molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1)         | Normal           | Normal            |
| Ativador de plasminogênio tecidual (tPA)           | Normal           | Reduzido          |
| Inibidor do ativador de plasminogênio (PAI 1)      | Normal           | Normal            |
| Trombomodulina (TM)                                | Normal           | Normal            |
| Ativador de plasminogênio tipo uroquinase (su-Par) | Elevado          | Elevado           |

## V.5) ASSOCIAÇÃO COM DESORDENS DA MEDULA ÓSSEA

As desordens relatadas foram a Síndrome Mielodisplásica e a Anemia Aplásica (AA). A associação da HPN com essas doenças aumenta a necessidade de transfusões sanguíneas (TABELA IV).

Tabela 04 – Desordens de MO

| ARTIGO          | DESORDEM MO - %    |
|-----------------|--------------------|
| Seregina (2015) | SI                 |
| Weitz (2012)    | 6 (54,5%)          |
| Helley (2010)   | SI                 |
| Brodsky (2008)* | 29 (30%)           |
| Hillmen (2006)  | 18 (20,7%)         |
| Hill (2005)     | 8 (72,7%)          |
| Hillmen (2004)  | 8 (72,7%)          |
| <b>TOTAL</b>    | <b>69 (31,08%)</b> |

SI: sem informações. \* Brodsky relata que nenhum caso novo foi encontrado durante sua pesquisa, mas não especifica se há ou não desordens da medula óssea nos pacientes em análise.

## V.6) TERAPÊUTICA ASSOCIADA

Nenhum dos estudos descontinuou as medicações prévias em uso pelos participantes. As medicações foram listadas no quadro abaixo (QUADRO V).

Quadro V – Medicações em uso

| ARTIGO          | MEDICAÇÕES   |
|-----------------|--|
| Seregina (2015) | Enoxaparina  |
| Weitz (2012)    | Enoxaparina, Varfarina, ATG, Ciclosporina, Prednisona                            |
| Helley (2010)   | Fondaparinux, Danaparoid, Antagonistas de Vit K                                  |
| Brodsky (2008)  | PSI  |
| Hillmen (2006)  | Eritropoietina, HBPM, Ferro, Ácido fólico, imunossupressores e corticosteroides* |
| Hill (2005)     | Ciclosporina   |
| Hillmen (2004)  | Ciclosporina   |

HBPM: heparina de baixo peso molecular; ATG: globulina antitumoral; PSI: permitidas, mas sem informações\*;

## V.7) EVENTOS ADVERSOS

Seregina et al. (2015) relata eventos adversos leves relacionados ao uso do Eculizumab, com cefaleia e náuseas, em dois dos seus três pacientes [19]. Já Weitz et al. (2012) e Helley et al. (2010) não abordam os efeitos colaterais dessa medicação em suas pesquisas [20,21].

Por sua vez, Brodsky et al. (2008), pormenorizou sobre os possíveis efeitos adversos, já que era um estudo de Fase III, o SHEPHERD. Ele caracteriza a medicação como segura e bem tolerável. O efeito adverso mais relatado foi a cefaleia, estando relacionada com o aumento imediato de óxido nítrico proporcionado pela infusão. A cefaleia pode estar presente nas primeiras 24h e vai diminuindo de incidência em torno da segunda semana da terapia, devido à adaptações fisiológicas com restaurações dos níveis de NO. Nenhuma infecção ou sérios eventos adversos foram considerados como definitivamente causados pelo uso do Eculizumab. Brodsky et al. (2008) comparou seus resultados com o resultado do placebo obtido do estudo de Fase III anterior ao seu, o

TRIUMPH, achando dados similares em relação aos efeitos adversos do medicamento. Não houve relatos de morte associados à terapia.

Hillmen et al. (2006) relatou como efeitos adversos mais comuns: cefaleia, nasofaringite, dor lombar e náuseas. A cefaleia e a dor lombar também foram eventos mais relatados no grupo do placebo, apesar de ter maior incidência no grupo em uso do Eculizumab. Nenhum dos sérios efeitos adversos foi relacionado à terapêutica e não houve relatos de morte associados à terapia [13].

Hill et al. (2005) e Hillmen et al. (2004) afirmam que todos os pacientes tiveram ao menos um efeito colateral ao longo da pesquisa. Hill et al. (2005) encontrou mais comumente eventos adversos do tipo Síndrome *Flue-like*, dor não especificada, náuseas e infecção do trato respiratório superior (IVAS). Hillmen et al. (2004) refere a cefaleia, como sendo o efeito adverso mais comum e a IVAS. Nenhum dos pacientes abandonou o estudo devido a algum efeito colateral. Nenhuma morte foi relatada [22,23].

Os eventos adversos mais relacionados ao uso do Eculizumab estão listados no quadro abaixo (QUADRO VI).

Quadro VI – Eventos adversos relatados nos estudos

| EVENTOS ADVERSOS | ARTIGOS                              |
|------------------|--------------------------------------|
| Cefaleia         | Seregina, Brodsky, Hillmen (2), Hill |
| Faringite        | Hillmen, Hill                        |
| IVAS             | Hillmen, Hill                        |
| Náuseas          | Seregina, Brodsky, Hillmen (2), Hill |
| Dor Lombar       | Hillmen                              |

## V.8) QUALIDADE DE VIDA

Seregina et al. (2015) correlaciona a redução nos níveis do marcador de hemólise e diminuição da necessidade de transfusão sanguínea, nos pacientes em uso do Eculizumab, com uma melhora na saúde física e na qualidade de vida, não sendo especificado o parâmetro, seja de forma qualitativa ou quantitativa, desta avaliação [19]. Do mesmo modo, Weitz et al. (2012) também faz uma inferência sobre melhora na qualidade de vida de forma indireta, correlacionando os níveis de IL6 e fadiga. Os pacientes com HPN estariam num estado inflamatório constante, com a trombina como um potente indutor da produção de IL6 e o IL6 contra regulando a produção de trombina. A inibição da IL6 pode ser devido à inibição da cascata do complemento e à diminuição

da geração mediada pela trombina a partir dos monócitos, macrófagos ou endotélio [20]. Já Helley et al. (2010) não discute sobre qualidade de vida [21].

Brodsky et al. (2008), por sua vez, utiliza-se de dois questionários para avaliar a qualidade de vida. O European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ – C30 (EORTC QLQ – C30) analisa o estado global de saúde, 5 (cinco) escalas funcionais, 3 (três) escalas de sintomas, 6 (seis) medidas de itens únicos. Os pacientes apresentaram melhora em todos os itens, entretanto os mais significativos foram a fadiga e a dispneia. O outro questionário utilizado foi o FACIT – Fadigue, avaliando também a fadiga nos pacientes com HPN, com melhoras já na primeira semana de uso. Brodsky et al. (2008) destaca que a melhora no item fadiga não está diretamente associado à melhora do quadro de anemia, apesar de se relacionar com a melhora nos níveis de hemólise.

Hillmen et al. (2006) utiliza-se dos questionários previamente citados, o European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ – C30 (EORTC QLQ – C30) e do FACIT – Fadigue [13]. A conclusão é a mesa do estudo de Brodsky et al. (2008), no qual a melhora da fadiga não está proporcionalmente relacionada ao nível de anemia, mas relacionada com a diminuição dos eventos hemolíticos. Há melhora significativa em todos os itens abordados pelo EORTC QLQ – C30 [17].

Hill et al. (2005) e Hillmen et al. (2004), assim como os outros estudos, usam o European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ – C30 (EORTC QLQ – C30) apresentando melhora em todos os escores [22,23].

## VI. DISCUSSÃO

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna é um tipo de anemia hemolítica crônica que se caracteriza por uma série de sinais e sintomas, como anemia, tromboembolismo, fadiga, dispneia, disfagia, dor abdominal, disfunção erétil, hemoglobinúria e diminuição da qualidade de vida, que podem levar à sérias complicações clínicas, como doença renal aguda e crônica, ataque isquêmico transitório, falência hepática, trombose de veias profundas e outros [24,25,26].

Nos estudos realizados, o Eculizumab, um inibidor do complemento terminal, vêm demonstrando ser eficaz para a redução dos episódios hemolíticos, diminuindo a necessidade de transfusão de concentrados de hemácias, estabilizando ou, ainda, aumentando os níveis de hemoglobina, melhorando a anemia, e diminuindo a ocorrência de eventos tromboembólicos [27].

Apenas um dos estudos encontrados nesta presente revisão sistemática foi randomizado, todos os outros estudos fizeram a intervenção sem randomizar. Logo, utilizando-se da escala de avaliação de qualidade JADAD, apenas este ensaio aleatório demonstrou ter significância estatística confiável numa análise em nível individual. Entretanto, como todos concluem que o uso do Eculizumab acarreta em melhora do quadro clínico dos pacientes, a comparação entre esses artigos não altera a direção do efeito. A presença de patrocínio da indústria farmacêutica no estudo randomizado tem o viés atenuado também pela direção do efeito, se não pela magnitude, pois todos os ensaios demonstram que o Eculizumab tem ação na maioria dos pacientes, com prováveis diferenças nas respostas por idiossincrasias, ou por outras relações ainda não bem estabelecidas na literatura, que podem ser corrigidas com ajustes na temporalidade das doses, associação com outros medicamentos e o desenvolvimento de novas pesquisas para entender a patogênese do tromboembolismo na HPN.

Apesar da informação encontrada, durante a construção desta revisão, de que os tratamentos prévios ao Eculizumab tinham por objetivo apenas dar suporte e tratar a sintomatologia da HPN, percebe-se a falta de um ensaio comparativo entre os tratamentos existentes, para saber a real proporção do efeito do Eculizumab nos níveis de hemoglobina, nos concentrado de hemácias, na trombose e na qualidade de vida em relação ao efeito das outras terapias. Esse viés é atenuado pela presença do

grupo placebo que, apesar de não correlacionar as terapias, faz comparação entre os pacientes que estão em uso ou não do inibidor monoclonal, demonstrando melhora dos níveis basais depois da introdução do medicamento.

Todos os ensaios utilizaram-se da mesma dosagem medicamentosa, seguindo o regime de administração que foi aprovado previamente pelo FDA, obtendo resultados promissores. Os critérios de seleção das populações foram bem heterogêneos, entretanto, não é um fator de complicação para a análise já que todos chegam ao mesmo desfecho clínico. Acompanhando temporalmente as pesquisas percebe-se a tentativa de relaxamento dos critérios de inclusão para uma população mais ampla possível. No fim, a medicação mostrou ser aplicável em condições clínicas das mais diversas e rigorosas, como em pacientes com cerca de até 30.000 plaquetas.

A anemia é um evento prevalente e o seu mecanismo já é bem estabelecido, sendo causada por exacerbação aguda de hemólise intravascular crônica devido à ativação da cascata do complemento [28]. A partir da análise parcial dos dados, pode-se inferir que o tratamento com Eculizumab, em todos os estudos, é capaz de estabilizar ou elevar os níveis de hemoglobina (9,27 g/dL para 9,5 g/dL). Há também uma diminuição significativa da necessidade de transfusão de unidades de concentrado de hemácias (6,37 unid/pct para 2,5 unid/pct), quando comparado à administração de um placebo. Esses dados informam que o paciente passa a ter muito mais autonomia, por provável diminuição da hemólise e aumento de sobrevivência dessas hemácias. Assim, o turnover celular da medula desses pacientes consegue estabilizar a anemia, apesar do nível de hemoglobina não se modificar muito.

Entretanto, muitos pacientes, mesmo diminuindo a necessidade, continuam dependentes de transfusões sanguíneas [29]. A literatura notifica que o nível de resposta ao Eculizumab demonstra ter diversas variáveis, como a associação com outras desordens de medula óssea, polimorfismos genéticos e a presença de anticorpos contra o Eculizumab, fatores que não foram claramente discutidos nos estudos utilizados nesta presente revisão sistemática [30].

As desordens da medula óssea são achados frequentes. Na avaliação parcial dos dados desta revisão, aproximadamente 31% dos pacientes apresentavam algum tipo de disfunção medular.

Nos ensaios com as populações estatisticamente significante, o TRIUMPH e o SHEPHERD, a prevalência de desordens da medula óssea, era de 23% e 30%, respectivamente [31]. Todos permitiram o uso dos medicamentos relacionados ao tratamento da anemia aplásica e da síndrome mielodisplásica, desordens mais comumente associadas à HPN. A resposta ao Eculizumab, nessas situações, depende do grau de falência da medula, de condições inflamatórias subjacentes e do tamanho do clone das células vermelhas HPN [32].

A hemólise intravascular foi o parâmetro clínico que mais se beneficiou com o uso do Eculizumab, em todos os estudos, com uma média de 2.567,05 U/L a 422,2 U/L na avaliação parcial feita nesta revisão. Um achado que entra em concordância com a literatura. O LDH teve diminuição substancial, apesar de ainda se mostrar levemente acima do limite superior. Esse fato leva ao questionamento de outras fontes de hemólise, como a hemólise extravascular [13].

O tromboembolismo é a principal causa de morte nos pacientes com HPN, apesar do mecanismo patogênico ainda não ter sido completamente elucidado [33]. Alguns pacientes respondem de forma pobre ou parcial ao tratamento, como foi demonstrado por todos os estudos analisados nesta presente revisão sistemática, reduzindo, mas não interrompendo a ocorrência de eventos trombóticos. Contudo, o tratamento com o Eculizumab tem demonstrado uma redução dramática desses eventos [34]. A patogênese dos eventos trombóticos ainda é desconhecida, sugerindo uma etiologia multifatorial.

As primeiras teorias versavam sobre a hemólise como a causa do tromboembolismo, por induzir a ativação e a agregação plaquetária, reforçada pelo fato de que pacientes com maiores clones de células vermelhas HPN, possuem maior risco de desenvolver trombose [35]. Seregina et al. (2015) contradiz esta ideia ao afirmar que, apesar de haver redução no nível de LDH de todos os pacientes, o que deveria levar à diminuição do risco trombótico e hipercoagulabilidade, os testes tradicionais (TTPA, TT, TP, fibrinogênio) não estavam alterados nem antes e nem durante a terapia, mas com positividade em testes que detectam a formação de micropartículas. De acordo com Seregina et al. (2015), esse achado sugere que a hipercoagulabilidade é multifatorial, com 20% dos pacientes sob tratamento continuando a apresentar elevação de fatores de risco para trombose, como o D-dímero, fragmento F1+2 de protrombina e inibidor do ativador do plasminogênio [19].



Weitz et al. (2012) também contradiz essa teoria se utilizando da correlação de Spearman para avaliar uma possível conexão desses marcadores com a queda dos níveis de LDH, demonstrando-a ser inexistente. O nível das plaquetas se mostrou inversamente proporcional ao nível dos marcadores de ativação trombótica, ou seja, a ativação plaquetária estaria sendo induzida pela trombina, ocasionando trombocitopenia em alguns dos pacientes. Com os valores da P-selectina se alternando em relação com os níveis de LDH, com o TMFP diminuindo com o uso do Eculizumab, mas sem relação com o LDH, e os fatores fTMFP e Xa permanecendo inalterados antes e depois da administração do medicamento, Weitz et al. (2012) conclui que a diminuição dos marcadores de geração de trombina e inflamação não se relacionam com as quedas nos níveis de LDH. Portanto, a trombose ocorreria de forma independente da hemólise, sem interferências por parte do nível de anemia ou da necessidade transfusional, havendo geração de trombina muito provavelmente por outras vias [20].

Estudos anteriores também já haviam observado que mesmo aqueles pacientes que possuíam menores clones e que deveriam exibir um fenótipo menos agressivo da doença, ainda assim estavam predispostos à ocorrência de eventos trombóticos [36]. A explicação sugerida está na seleção de participantes com plaquetas muito baixas - pacientes com deficiência hematopoiética ou com provável consumo plaquetário, devido a um hiperesplenismo associado com trombose do sistema portal - levando à criação de um viés na pesquisa [34].

A depleção de óxido nítrico decorrente da hemólise intravascular não é uma teoria muito aceita. Weitz et al. (2012) acredita que a depleção de óxido nítrico é insuficiente para explicar a trombose, pois a maior parte dos eventos trombóticos ocorrem no sistema venoso, com o NO não tendo influência direta na agregação plaquetária ou na indução da expressão do fator tecidual. Ele teoriza sobre a formação de micropartículas de fosfaditilserina, principalmente derivada do clone de leucócitos, elevados na maioria dos pacientes desse estudo. A inibição do complemento diminuiria os níveis de micropartícula e TFMP. Entretanto, a diminuição de TMFP não se correlaciona com os marcadores de geração de trombina (D-D, TAT), IL6 ou LDH, sugerindo uma constante geração de micropartículas independentemente do nível de hemólise ou da supressão da geração de trombina [20].

Weitz et al. (2012) afirma que os pacientes com HPN estariam num estado basal de inflamação, pois há a produção de IL6 induzida pela trombina, num ciclo de feedback positivo, ou seja, com a IL6 também contribuindo para a geração de mais trombina [20].

Helley et al. (2010) propõe duas hipóteses para a ocorrência de tromboembolismo mesmo na vigência da terapia com o Eculizumab, nas quais ou haveria, predominantemente, uma ativação da coagulação e/ou do sistema fibrinolítico ou uma ativação da superfície endotelial. Em sua pesquisa, os achados de elevação do D-dímero e o F1+2 indicam que há ativação do sistema de coagulação e do fibrinolítico. Entretanto, os níveis normais de P-AP demonstram que o sistema fibrinolítico não tem uma ativação plena, provavelmente devido ao aumento do su-PAR, que inibiria a fibrinólise reacional. Helley et al. (2010) afirma que a elevação do vWF, VCAM-1 e das micropartículas não podem ser devido a um estado inflamatório, já que não há alteração nos níveis da Proteína C reativa e os níveis de ICAM-1 e trombosmodulina permanecem baixos. Assim, ele teoriza que, além de alterações no sistema hemostático, há um endotélio ativo nos pacientes com HPN, participando ativamente do estado pró-trombótico. Logo, o endotélio poderia estar sendo ativado, na ausência de citocinas inflamatórias, pelo heme liberado na hemólise. Para confirmar essa afirmação ele faz a mensuração do inibidor da via do fator tecidual (TFPI), um inibidor da coagulação que atua no início da cascata e é sintetizado e liberado pelas células endoteliais. As frações total e livre do TFPI estavam aumentadas e diminuíram após a administração do Eculizumab. O Eculizumab, portanto, se mostra efetivo para reduzir esse estado hipercoagulativo, baixando os limiares plasmáticos de parâmetros associados com a ativação endotelial, efeito este que pode ser devido à depleção de óxido nítrico (NO) via hemólise ou disfunção plaquetária induzida pelo heme. Esses fatores levam Helley et al. (2010) à teorizar sobre uma possível mutação no PIGA também nas células endoteliais, entretanto esse dado não pôde ser comprovado [21].

Helley et al. (2010) ainda afirma que, como demonstrado por estudos prévios, as proteínas do complemento são capazes de induzir a secreção do vWF e aumentar a expressão de VCAM-1, provocando a liberação de partículas de atividade pró-trombótica, além de estimular as células endoteliais a secretar IL1, que tem efeito autócrino e parácrino, gerando um fenótipo pró-trombótico [21].

Tanto Weitz et al. (2012) quanto Helley et al. (2010) propõe uma correlação do elevado risco de trombose também com grandes clones de granulócitos, estando aumentado em >57% nos pacientes, com 20 pacientes apresentando até mais de 70%. Essas pesquisas têm se mostrado primordiais para a compreensão da patogênese da trombose na HPN [20,21].

Uma análise parcial dos dados fornece uma população de aproximadamente 23,5% dos pacientes em uso de alguma medicação para anticoagulação, apesar da proporção da população em uso não ter sido especificada em Brodsky et al. (2008), sugerindo que este seja um número muito maior que o previamente estimado. Nenhum dos ensaios interrompeu o uso dos anticoagulantes usados previamente pelos participantes. Seregina et al. (2015), Weitz et al. (2012) e Helley et al. (2010) associaram menores níveis de F1+2, VCAM-1, vWF, PAI 1 e outros indicadores de atividade trombótica, aos pacientes em uso de anticoagulantes, havendo uma proposta de permanência da anticoagulação concomitante ao uso do Eculizumab [17,19,20,21].

Todos os estudos referiram melhora na qualidade de vida, seja de forma indireta, ou de forma direta, mensurável, a partir da utilização dos questionários European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ – C30 (EORTC QLQ – C30) e FACIT – Fadigue. Independentemente da forma de avaliação, todos os estudos entraram em consenso que a melhora da qualidade de vida é proporcional à queda do LDH. A fadiga foi o sintoma que mostrou melhora mais rapidamente, já podendo ser notada na primeira semana num dos estudos. A dispneia, segundo sintoma mais prevalente, segundo Brodsky et al. (2008), mostrou melhora na 26ª semana de tratamento de acordo com o EORTC QLQ – C30 [17,25, 37].

Apesar dos eventos adversos relatados, a medicação se mostrou bem tolerável e segura em curto e longo prazo. Por aumentar o número de clone das células vermelhas HPN tipo III, teorizava-se que a medicação poderia ter um efeito rebote se interrompida [17]. Entretanto, nenhum dos estudos analisados provou essa relação. Não houve mortes relacionadas ao seu uso ou à sua interrupção. Os eventos mais relatados estavam associados à infusão, como a cefaleia, e melhoram significativamente após a segunda semana de administração.

Nenhum dos estudos encontrados na presente revisão sistemática abordou a problemática da sobrevida média dos pacientes em uso do Eculizumab. A única

informação da sobrevida desses pacientes com HPN, não utilizando o anticorpo monoclonal, é dada por Hillmen et al. (2004), afirmando que 50% dos pacientes morrem com a doença em torno dos 10 anos após o diagnóstico [23].

## VII) CONCLUSÃO

1. O Eculizumab atua estabilizando ou elevando os níveis de hemoglobina, diminuindo a necessidade de transfusão de concentrados de hemácias e reduzindo os níveis de LDH para níveis normais ou ligeiramente acima dos níveis normais, principalmente nos pacientes com o quadro clínico clássico da hemoglobinúria paroxística noturna.
2. A patogênese da trombose é multifatorial. O Eculizumab reduz o número de eventos trombóticos, mas não os impede. Pacientes com histórico de tromboembolismo ou com níveis elevados de D-dímero, do fragmento de protrombina F1+2, do inibidor do ativador de plasminogênio (PAI 1), do fator de von Willebrand e da molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM 1) se beneficiam com o uso de anticoagulantes de forma terapêutica ou profilática, respectivamente.
3. O uso do Eculizumab melhora significativamente a qualidade de vida. Otimizando o estado global de saúde e, principalmente, os níveis de fadiga e dispneia dos pacientes.
4. Os estudos existentes são inconclusivos para avaliar a sobrevida média dos pacientes em uso do Eculizumab.

## VIII) SUMMARY

### EFFECTS OF ECULIZUMAB IN PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA: SYSTEMATIC REVIEW.

**Introduction:** Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is a intravascular hemolytic anemia caused by genetic defect acquired in the cell membrane of the hematopoietic lineage cells. Eculizumab, a complement cascade inhibitor, reduces intravascular hemolysis and episodes of thrombosis. **Objectives:** evaluate the effects of Eculizumab on hemolytic anemia and thrombosis, checking for changes in quality of life and median survival. **Methodology:** A systematic literature review was realized from the analysis of the databases *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *PubMed* and *Web of Science*, searching for clinical trials. **Results:** Seven articles were selected. The partial evaluation of articles demonstrates improvement in hemoglobin levels (9.27 g / dl to 9.5 g / dL) and intravascular hemolysis (2567.05 LDH U / L to 422.2 U / L), decreased need for transfusion of packed red blood cells (6.37 unit / pct to 2.5 units / pct) and the number of thrombotic events. No serious adverse events were related to the infusion of the drug. There was improvement in quality of life, assessed by questionnaire from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and FACIT- Fatigue. Existing studies were insufficient to assess the median survival. **Discussion:** The Eculizumab shown effective for the reduction of hemolytic episodes, reducing the need for transfusion of packed red blood cells, stabilizing or increasing hemoglobin levels, improving anemia. There was a reduction in the occurrence of thrombotic events. However, some patients continue to experience thromboembolic episodes. Several response modifying factors have been identified, however, further studies are needed to understand the magnitude of their influence. **Conclusion:** There is improvement in hemolytic anemia, quality of life and significant reduction of thrombotic events. Some patients benefit from the therapeutic or prophylactic use of anticoagulants in association with eculizumab

**Key words:** (1) eculizumab; (2) paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; (3) therapy; (4) treatment.

## IX) REFERÊNCIAS

1. Kummar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Distúrbios eritrocitários e hemorrágicos. In: Robbins e Cotran Patologia: Bases patológicas das doenças. 8ª edição. Ed. Elsevier, 2010.
2. Devalet B, Mullier F, Chatelain B, Dogné JM, Chatelain C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur J Haematol.* 2015 Sep;95(3):190-8.
3. Araújo CJ, Soares FVM, Rocha FD, Silva HF, Nogueira JOL, Correia JW et al. Hemoglobinúria paroxística noturna: relato de dois casos. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2002, Dec; 24 (4): 286-290.
4. Luzzato L. Anemias Hemolíticas e causadas por perda sanguínea aguda. In: BRAUNWALD et al. *Medicina Interna de Harrison.* 18ª edição. Ed. McGraw Hill, 2013.
5. Socié G, Mary JY, de Gramont A, Rio B, Leporrier M, Rose C et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet.* 1996 Aug 31;348(9027):573-7.
6. Arruda MMAS, Rodrigues CA, Yamamoto M, Figueiredo MS. Hemoglobinúria Paroxística Noturna: Da fisiopatologia ao tratamento. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2010, Nov.; 56 (2): 214-21.
7. Brodsky R. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. In: HOFFMAN, Ronald et al. *Hematology: Basic principles and practice.* 5<sup>th</sup> edition. Ed. Churchill Livingstone, 2009.
8. Brodsky RA. Advances in the diagnosis and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Rev.* 2008 Mar;22(2):65-74.
9. Online Mendelian Inheritance in Man [homepage na internet]. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria [acesso 03 junho 2015]. Disponível em: <http://omim.org/>.

10. Parker CJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:21-9.
11. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014 Oct 30;124(18):2804-11.
12. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Mecanismos efetores da imunidade humoral. In: *Imunologia celular e molecular*. 6º edição. Ed. Elsevier, 2008.
13. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006 Sep 21;355(12):1233-43.
14. Valla D, Dhumeaux D, Babany G, Hillon P, Rueff B, Rochant H, Benhamou JP. Hepatic vein thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. A spectrum from asymptomatic occlusion of hepatic venules to fatal Budd-Chiari syndrome. *Gastroenterology*. 1987 Sep;93(3):569-75.
15. Young Neal S, Meyers Gabrielle, Schrezenmeier Hubert, Hillmen Peter, Hill Anita. The management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Recent advances in diagnosis and treatment and new hope for patients. *Semin Hematol*. 2009, 46 (1Suppl 1): S1-S16.
16. Martí-Carvajal AJ, Anand V, Cardona AF, Solà I. Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 30;10:CD010340.
17. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008 Feb 15;111(4):1840-7.



18. Jadad AR, Cook DJ, Brownman GP. A guide to interpreting discordant systematic reviews. *Can Med Assoc J.* 1997, 156: 1411-6.
19. Seregina EA, Tsvetaeva NV, Nikulina OF, Zapariy AP, Erasov AV, Gribkova IV et al. Eculizumab effect on the hemostatic state in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood cells, molecules and diseases.* 2015 Feb; 54 (2):144-50.
20. Weitz IC, Razavi P, Rochanda L, Zwicker J, Furie B, Manly D et al. Eculizumab therapy results in rapid and sustained decreases in markers of thrombin generation and inflammation in patients with PNH independent of its effects on hemolysis and microparticle formation. *Thromb Res.* 2012 Sep;130(3):361-8.
21. Helley D, de Latour RP, Porcher R, Rodrigues CA, Galy-Fauroux I, Matheron J et al; French Society of Hematology. Evaluation of hemostasis and endothelial function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Haematologica.* 2010 Apr;95(4):574-81.
22. Hill A, Hillmen P, Richards SJ, Elebute D, Marsh JC, Chan J et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2005 Oct 1;106(7):2559-65.
23. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2004 Feb 5;350(6):552-9.
24. Schubert J, Hillmen P, Röth A, Young NS, Elebute MO, Szer J et al; TRIUMPH Study Investigators. Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol.* 2008 Jun;142(2):263-72.
25. Hill A, Rother RP, Wang X, Morris SM Jr, Quinn-Senger K, Kelly R et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and

- measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol.* 2010 May;149(3):414-25.
26. Lee JW, Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol.* 2013 Jun;97(6):749-57.
27. Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol.* 2013 Jul;162(1):62-73.
28. Dmytrijuk A, Robie-Suh K, Cohen MH, Rieves D, Weiss K, Pazdur R. FDA report: eculizumab (Soliris) for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Oncologist.* 2008 Sep;13(9):993-1000.
29. Rondelli T, Risitano AM, Peffault de Latour R, Sica M, Peruzzi B, Ricci P et al. Polymorphism of the complement receptor 1 gene correlates with the hematologic response to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 2014 Feb;99(2):262-6.
30. Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med.* 2014 Feb 13;370(7):632-9.
31. Höchsmann B, Leichtle R, von Zabern I, Kaiser S, Flegel WA, Schrezenmeier H. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria treatment with eculizumab is associated with a positive direct antiglobulin test. *Vox Sang.* 2012 Feb;102(2):159-66.
32. DeZern AE, Dorr D, Brodsky RA. Predictors of hemoglobin response to eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Haematol.* 2013 Jan;90(1):16-24.

33. Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, Brodsky RA. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol*. 2004 Jul;126(1):133-8.
34. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007 Dec 1;110(12):4123-8.
35. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA*. 2005 Apr 6;293(13):1653-62.
36. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood*. 2003 Nov 15;102(10):3587-91.
37. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*. 2014 May;99(5):922-9.

**X) ANEXOS****Escala de Jadad**

1) O estudo foi descrito como aleatório?

Não = 0      Sim = 1

2) O método de randomização foi apropriado?

Não = 0      Sim = 1

3) O estudo foi descrito como duplo cego?

Não = 0      Sim = 1

4) O método de mascaramento usado foi apropriado?

Não = 0      Sim = 1

5) Houve descrição de exclusões e perdas?

Não = 0      Sim = 1