

Sandra Vanessa Proença Fonseca

# Eculizumab no tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna e da Síndrome Hemolítica Urémica atípica. Estudo de um caso clínico.

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Ana Cristina Ribeiro Rama e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

### **Imagem de capa**

ALEXION PHARMACEUTICALS – Síndrome Hemolítica Urémica atípica (SHUa) -  
Catastrófica. 2011. [Acedido a 22 de abril de 2015]. Disponível na Internet em: [https://s-  
media-cache-ak0.pinimg.com/736x/21/16/b9/2116b9af45f36c44e760b2bfe6139701.jpg](https://s-media-cache-ak0.pinimg.com/736x/21/16/b9/2116b9af45f36c44e760b2bfe6139701.jpg)

Sandra Vanessa Proença Fonseca

# **Eculizumab no tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna e da Síndrome Hemolítica Urémica atípica. Estudo de um caso clínico.**

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Ana Cristina Ribeiro Rama e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Sandra Vanessa Proença Fonseca, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010159431, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 3 de julho de 2015.

---

Sandra Vanessa Proença Fonseca

A Tutora da Monografia

Ana Cristina Rama

(Prof. Doutora Ana Cristina Rama)

A Aluna

Sandra Vanessa Proença Fonseca

(Sandra Vanessa Proença Fonseca)

*Aos meus pais, Ondina e Carlos Fonseca, pelo apoio incondicional, os valores transmitidos e pela oportunidade que me deram para completar os meus estudos.*

*Ao Pedro Ribeiro, pela amizade sincera e pela presença em todos os momentos ao longo destes últimos cinco anos.*

*Aos meus amigos, aqueles que levo comigo para a vida.*

*À Doutora Ana Cristina Rama pela orientação, pelo apoio, disponibilidade e conhecimentos transmitidos.*

*À Doutora Marília Rocha pela simpatia e boa vontade, sempre disponível para ajudar.*

*A Coimbra, à cidade dos estudantes, da magia, dos amores.*

*À cidade que me viu crescer.*

## Índice

SIGLAS E ACRÓNIMOS .....	2
Resumo.....	3
Abstract.....	3
Objetivo .....	4
1. Caracterização farmacológica do medicamento eculizumab .....	4
2. Eculizumab na Hemoglobinúria Paroxística Noturna .....	6
2.1. A Hemoglobinúria Paroxística Noturna.....	6
2.1.1. Subtipos de HPN.....	7
2.1.2. Mecanismo da trombose .....	8
2.1.3. Diagnóstico.....	9
2.2. Tratamento da HPN .....	10
2.3. Eficácia e Segurança do tratamento com Eculizumab na HPN.....	11
3. Eculizumab na Síndrome Hemolítica Urémica Atípica .....	13
3.1. Síndrome Hemolítica Urémica Atípica .....	13
3.1.1. Mutações e desregulação do complemento.....	15
3.2. Diagnóstico .....	17
3.3. Tratamento da SHUa.....	17
3.4. Eficácia e Segurança do tratamento com Eculizumab na SHUa .....	19
4. Estudo de um caso clínico .....	20
4.1. Desenvolvimento de um plano de monitorização .....	21
4.2. Análise do caso clínico .....	21
4.3. Análise dos dados laboratoriais.....	23
4.4. Custo de tratamento.....	24
Conclusão .....	25
Bibliografia.....	26

## **SIGLAS E ACRÓNIMOS**

**aHUS** – Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome

**cGMP** – *Cyclic guanosine monophosphate*

**DAF** – *Decay accelerating factor*

**EORTC QOL-C30** – *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*

**FACIT** – *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*

**FH** – Fator H do complemento

**FI** – Fator I do complemento

**FLAER** – *aerolysin fluorescent*

**GIP** – Proteínas de ancoragem de glicosilfosfatidilinositol

**GMP** – Glomerulonefrite Membranoproliferativa

**HPN** – Hemoglobinúria Paroxística Noturna

**HR-QOL** – *Health-Related Quality Of Life*

**LDH** – Lactato desidrogenase

**MAC** – Complexo de ataque membranar

**MAT** – Microangiopatia Trombótica

**MIRL** – *Membrane inhibitor of reactive lysis*

**NO** – Óxido nítrico

**PCM** – Proteína Cofator da membrana

**PIG-A** – Gene da glicosilfosfatidilinositol glicano classe A

**PNH** – *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*

**PTT** – Púrpura Trombocitopénica Trombótica

**SHEPPHERD** – *“Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor Eculizumab in patients with PNH”*

**SHU** – Síndrome Hemolítico Urémica

**SHUa** – Síndrome Hemolítico Urémica atípica

**TfGe** – Taxa de filtração glomerular estimada

**TFPI** – Inibidor da via do fator tecidual

**TRIUMPH** – *“Transfusion reduction efficacy and safety clinical investigation, a randomized, multicenter, double blind, placebo-controlled, using Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria”*

**u-PAR** – Recetor ativador do Plasminogénio do tipo urocinase



## **Resumo**

A Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é um distúrbio genético que afeta as células estaminais hematopoiéticas, tornando os eritrócitos mais sensíveis à ação do complemento. Por sua vez, a Síndrome Hemolítica Urémica Atípica (SHUa) é uma doença caracterizada por manifestações de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e compromisso renal. Ambas são doenças raras, progressivas e debilitantes, que apresentam em comum uma disfunção na atividade do complemento. Outrora, o tratamento destas patologias era baseado na terapêutica de suporte, até ao aparecimento do tratamento específico com eculizumab, um anticorpo monoclonal humanizado capaz de bloquear a resposta exacerbada do complemento. Na sequência desta monografia, pretendo estudar um caso clínico num doente com SHUa e elaborar um modelo de monitorização para que o possa farmacêutico avaliar a evolução da resposta a este fármaco em doentes diagnosticados com HPN e SHUa, através da avaliação da história clínica, parâmetros laboratoriais e análise de outras terapêuticas instituídas.

## **Abstract**

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) is a genetic disorder that affects hematopoietic stem cells, making red blood cells more responsive to the action of the complement. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome (aHUS) manifests itself with microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and renal failure. Both are rare, progressive and debilitating diseases, sharing a deficiency on complement activity. Treatment used to be based on supportive therapy until the discovery of a specific treatment with Eculizumab, a humanized monoclonal antibody with the ability of blocking the exacerbated complement response. A clinical case of a patient with aHUS was studied and a model to be used in monitoring the response to eculizumab in patients with both diseases, comprising of clinical history, laboratory tests and other therapies used was also designed.

## **Objetivo**

Com esta monografia pretendo explorar a utilização do eculizumab no tratamento específico de duas patologias raras, a Hemoglobínúria Paroxística Noturna (HPN) e a Síndrome Hemolítica Urémica Atípica (SHUa), e proceder à monitorização de um caso clínico de um doente com SHUa.

### **I. Caracterização farmacológica do medicamento eculizumab**

O eculizumab (Soliris® 300 mg) é um anticorpo monoclonal humanizado (constituído por regiões constantes humanas e regiões murinas que determinam a complementaridade das regiões variáveis) cujo alvo terapêutico é a inibição da actividade do complemento. A *Alexion Pharmaceuticals Inc.* é o laboratório farmacêutico responsável pelo seu desenvolvimento, sendo também o detentor da autorização de introdução no mercado (1).

Foi o primeiro fármaco a ser aprovado pela *Food and Drug Administration*, em março de 2007, para o tratamento de crianças e adultos com HPN. Mais tarde, em 2011, foi aprovado para o tratamento da SHUa (2).

Na Europa foi aprovado pela Agência Europeia do Medicamento para o tratamento de crianças e adultos com HPN em junho de 2007 e para o tratamento da SHUa em novembro de 2011. Em ambos os casos, o primeiro país de comercialização foi o Reino Unido (3).

O eculizumab é comercializado em Portugal, sendo apenas adquirido em ambiente hospitalar após existir um parecer positivo da Comissão de Farmácia e Terapêutica do mesmo e do Departamento de Avaliação Económica e Observatório do Medicamento do Infarmed, I.P. Destina-se a uso exclusivo hospitalar para doentes em tratamento de ambulatório, requerendo a prescrição de uma receita médica, emitida por um especialista, e uma vigilância especial durante o período de tratamento (4).

### **Mecanismo de ação**

O eculizumab é capaz de bloquear a resposta inflamatória e a capacidade desta de destruir as células sanguíneas e renais mais vulneráveis (1). Este possui uma elevada afinidade de ligação à proteína C5 do sistema do complemento, impedindo a ativação do complemento terminal. A proteína C5 é um bom alvo terapêutico uma vez que todas as vias do complemento proximal convergem neste ponto (5). Após clivagem da proteína C5, há formação de C5a, um potente mediador pro-inflamatório e de C5b, responsável pelo

recrutamento dos componentes terminais do complemento (C6, C7, C8 e C9) que formam o complexo C5b-9 ou complexo de ataque membranar (MAC, do inglês *membrane attack complex*) (5). Quando este se forma deposita-se na superfície das células e leva à destruição das mesmas (5, 6).

Deste modo, a utilização do eculizumab permite inibir a clivagem da C5 em C5a e C5b e consequente formação do MAC (7). No entanto, preserva os componentes iniciais do complemento, nomeadamente a proteína C3, que constituem um elemento essencial para a opsonização dos microrganismos e para a remoção dos complexos imunitários (1).

### **Forma farmacêutica, posologia e administração**

O eculizumab apresenta-se na forma de concentrado para solução de perfusão, em frascos para injetáveis de 30 mL contendo 300 mg de princípio ativo (10 mg/mL). É uma solução transparente, incolor e de pH 7,0 (1).

A posologia recomendada em doentes com HPN é a administração intravenosa de 600 mg por semana durante 4 semanas, seguida de 900 mg na 5ª semana e de 900 mg a cada 14 ( $\pm$  2) dias como dose de manutenção (8).

Doentes com SHUa que apresentem idade superior a 18 anos, realizam a administração intravenosa da dose recomendada de 900 mg por semana durante 4 semanas, seguida de uma dose de 1.200 mg na 5ª semana e 1.200 mg a cada 14 ( $\pm$  2) dias. Em crianças até aos 18 anos a dose deve ser calculada através do seu peso corporal (9).

### **Reações adversas e toxicidade**

Os doentes sujeitos à terapêutica com eculizumab têm que ser vacinados contra *Neisseria meningitidis* antes do início do tratamento, dada a maior suscetibilidade para desenvolver infeções meningocócicas. Para além destas, o risco de infeções urinárias, respiratórias e gastrointestinais também está aumentado. Deste modo, a vacinação deve ocorrer pelo menos duas semanas antes do início da terapêutica (10).

A utilização deste fármaco está contraindicada em indivíduos com infeções por *Neisseria meningitidis* não resolvidas e em doentes não vacinados, salvo casos em que o risco de atrasar o início do tratamento com eculizumab seja superior ao risco de desenvolver uma infeção. Nessa situação, devem ser administrados antibióticos com vista à profilaxia (11). Está também contraindicada em casos de hipersensibilidade conhecida ao fármaco, às proteínas murinas ou a qualquer um dos excipientes da formulação (1).

As reações adversas mais reportadas durante os ensaios clínicos foram cefaleias, nasofaringites, lombalgias, náuseas, diarreia, tonturas, mialgias, artralgias e febre (10).

## **2. Eculizumab na Hemoglobinúria Paroxística Noturna**

### **2.1. A Hemoglobinúria Paroxística Noturna**

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna é uma doença rara do sangue, progressiva e debilitante, caracterizada por uma hemólise crônica e descontrolada mediada pelo complemento, e pela ativação das plaquetas (12). Estima-se que afete 0,1 em 10.000 de pessoas na União Europeia (13).

Clinicamente, é caracterizada por uma hemólise intravascular associada a trombose e falência da medula óssea, com aparecimento de eventos trombóticos que podem conduzir a morbidade e mortalidade. Os sintomas típicos desta doença são hemoglobinúria, dor abdominal, disfagia, disfunção erétil e letargia intensa (11).

O nome da doença deriva da presença de hemoglobina na primeira urina da manhã em indivíduos portadores da doença (14). Foi descrita pela primeira vez, no final do século XIX por Strübing, que sugeriu um mecanismo para a hemoglobinúria. Na hipótese descrita, em 1882, relatou que esta era consequência da sensibilidade anormal dos eritrócitos à acidose sistêmica, resultante da acumulação de dióxido de carbono e ácido láctico na circulação durante o sono (15).

Em 1937, Thomas Hale Ham manteve a hipótese anterior, relacionando-a com a acumulação de dióxido de carbono no sangue arterial e consequente diminuição do pH (15). Desenvolveu um teste de diagnóstico específico (Teste de Ham ou em inglês *the acidified serum lysis test*), onde demonstrou que a incubação de eritrócitos com um soro acidificado com cloreto de amônio conduzia à lise dos mesmos. Este teste foi utilizado como principal meio de diagnóstico até à descoberta do papel do complemento na lise dos eritrócitos (16).

Em 1963, John Dacie observou que a hemólise não era total tanto na presença de soro acidificado como na ativação do complemento por anticorpos, o que sugeria a hipótese de existirem glóbulos vermelhos com diferentes características (15). Mais tarde, Wendell Rosse estratificou os eritrócitos em três populações diferentes, sensibilizando os eritrócitos com quantidades conhecidas de complemento e observando a sua lise (17). Assim sendo, os eritrócitos foram classificados, segundo a sua suscetibilidade para a lise, em eritrócitos normais (do tipo HPN I), eritrócitos intermediários (do tipo HPN II) e eritrócitos com suscetibilidade aumentada (do tipo HPN III). Em 1987, com a elucidação da estrutura do complexo fosfatidilinositol glicano classe A (PIG-A) foi possível relacionar a doença com a

deficiente ancoragem de proteínas CD55 e CD59 e sua posterior ausência na membrana da célula (15).

Hoje sabe-se que a doença é causada por uma expansão clonal não-maligna de uma ou mais células estaminais hematopoiéticas, que apresentam uma mutação somática no gene *PIG-A*, localizado no cromossoma X que codifica a enzima necessária para a formação das proteínas de ancoragem de glicosilfosfatidilinositol (GPI-AP, do inglês *glycosyl phosphatidylinositol-anchored proteins*), essenciais para a ancoragem de proteínas à membrana das células (18). Como consequência, a via biossintética necessária para a síntese da GPI-AP não ocorre, o que conduz à ausência total ou parcial de várias proteínas de superfície que se ligam às células através desta (19, 20).

A proteína CD55 ou DAF (do inglês *Decay accelerating factor*) é uma glicoproteína com capacidade de dissociar a C3 convertase e portanto inibe a cascata do complemento na superfície celular (14, 16). Por sua vez, a proteína CD59 ou MIRL (do inglês *membrane inhibitor of reactive lysis*) é capaz de bloquear a ligação do complexo C5b678 à C9 (14). Ambas impedem a formação do MAC, capaz de formar poros na membrana celular e lisar a célula (14, 16).

A deficiência da GPI-AP impede que tanto a CD55 como a CD59 se expressem à superfície dos eritrócitos, bem como de outros tipos de células hematopoiéticas, deixando as células altamente sensíveis aos efeitos líticos do complemento (14).

Da lise dos eritrócitos resulta a libertação de hemoglobina e outros componentes celulares, incluindo o lactato desidrogenase (LDH) para o espaço intravascular, sendo por isso um bom marcador de hemólise (7).

### **2.1.1. Subtipos de HPN**

Estão descritos três subtipos de HPN: A HPN clássica, a associada a anemia aplásica e a subclínica.

Doentes com HPN clássica apresentam evidências clínicas de hemólise intravascular (reticulocitose, concentrações elevadas de LDH e uma baixa concentração de haptoglobina no plasma), mas não apresentam evidência de anomalias na medula óssea (21). Podem apresentar anemia (níveis de hemoglobina de <12 g/dL), sentir disfagia, dor abdominal ou apresentar sinais de disfunção erétil. Os eventos trombóticos são comuns e a complicação mais temida é a falência renal. Os doentes podem ainda sofrer doenças infecciosas no trato respiratório superior ou pulmões, sendo esta a segunda causa de morte nestes doentes.

Apresentam ainda um risco superior de desenvolver Síndrome Mielodisplásico ou Leucemia Mielóide Aguda em relação à população em geral (22).

Quando a HPN se encontra associada a anemia aplástica, a maioria dos doentes expressa uma pequena quantidade de clones HPN. Podem existir evidências de hemólise associada a duas ou três citopenias (Hemoglobina <10 g/dL, neutrófilos <1.000/ $\mu$ L, plaquetas <80.000/ $\mu$ L), embora a falha da medula óssea é a principal evidência (22).

Em relação à HPN subclínica a hemólise está ausente e apenas uma pequena percentagem de células hematopoiéticas deficientes na proteína ancoradas à GPI-AP é detetável por citometria de fluxo. A HPN subclínica é observada associado a síndromes de falha da medula óssea, particularmente anemia aplástica e anemia refratária (21).

### **2.1.2. Mecanismo da trombose**

O tromboembolismo é a maior causa de mortalidade em doentes com HPN. Pode ocorrer em qualquer local, sendo o mais comum a veia intra-abdominal e a veia cerebral (20).

Existem diversas hipóteses que se pensa serem responsáveis pelo aumento do risco trombótico em doentes com HPN.

Na HPN, as plaquetas deficientes são significativamente mais sensíveis ao MAC o que conduz a formação de trombina, aumentando o risco para o desenvolvimento da doença trombótica. As plaquetas deficientes compensam a ausência de CD55 com o Fator H armazenadas no interior dos grânulos  $\alpha$  (20). Teoricamente, a ativação do complemento leva à lise ou remoção das plaquetas e, por isso contribui em menor grau para a ocorrência de trombocitopenia. No entanto, verificou-se que a sobrevivência nos doentes com HPN das plaquetas nos doentes com HPN era normal (20, 23, 24). Isto deve-se ao facto de, na ausência de CD59 as plaquetas ficarem mais suscetíveis ao ataque do complemento, levando à formação do MAC na sua superfície. Este é removido através da formação de vesículas, que apresentam características pró-coagulantes, o que conduz à formação de trombina (25). Deste modo, apesar de existir trombocitopenia em menor grau, o risco trombótico é superior (25, 26).

Devido à hemólise crónica na HPN, ocorre a libertação da hemoglobina do interior dos eritrócitos, que reage de forma rápida e irreversível com o NO. Para além disto, ocorre também a libertação de arginase, que converte a arginina (um precursor da síntese de NO pela NO sintetase) em ornitina, reduzindo ainda mais a disponibilidade do NO para o desempenho das suas funções de inibição da agregação plaquetar, indução da desagregação

das plaquetas e inibição da adesão das plaquetas através do aumento dos níveis de cGMP (20). A depleção de NO correlaciona-se com a gravidade de hemólise intravascular, para a qual a LDH é um biomarcador sensível (5, 20).

Os monócitos e granulócitos presentes em indivíduos com HPN são deficientes no recetor ativador do plasminogénio do tipo urocinase (u-PAR; CD87), uma proteína ligada a GPI, que liga a pro-urocinase à superfície celular. O u-PAR é responsável pela conversão do plasminogénio a plasmina promovendo a lise dos trombos (27). Deste modo, a ausência desta proteína resulta numa maior tendência para a ocorrência de trombozes como resultado de uma fibrinólise deficiente e redução da dissolução de trombos (20).

O inibidor da via do fator tecidual (TFPI) constitui a única proteína anticoagulante capaz de evitar a iniciação da coagulação sanguínea, através da inibição do fator Xa e do complexo catalítico do fator tecidual-fator VIIa. É libertado predominantemente pelo endotélio (mas também está presente na superfície de monócitos, no interior das plaquetas e em circulação no plasma), estando provavelmente ancorado diretamente à GPI. Foi sugerido que uma deficiente expressão ou actividade reduzida da TFPI (que é regulada de forma negativa por citocinas inflamatórias) pode contribuir para a trombose arterial e venosa (20).

Existe um défice de proteinase-3 nos granulócitos dos doentes com HPN. Embora esta não seja uma proteína diretamente ligada à GPI, localizada na membrana associada à CD177 (NBI), que é uma proteína ancorada à GPI-AP (28). A proteinase-3 modula a formação de trombos através da clivagem do recetor da trombina e, assim, reduzir a ativação plaquetar mediada por trombina (20).

Existem outros mecanismos independentes da hemólise, nomeadamente a pró-coagulação mediada pelo complemento. A C5a pode desencadear processos pró-inflamatórios e pró-trombóticos através da formação de citocinas inflamatórias como Interleucina-6, que promove a formação de trombina, de Interleucina-8 e fator de necrose tumoral (20).

### **2.1.3. Diagnóstico**

Embora o diagnóstico da HPN fosse realizado pelo teste de Ham, este não apresenta especificidade e tem baixa uma sensibilidade (5). Deste modo tornou-se obsoleto desde o aparecimento da citometria de fluxo, que constitui um método mais sensível e informativo, capaz de detetar anomalias nas células (22).

A citometria de fluxo é realizada para avaliar o tamanho de clones de eritrócitos e granulócitos (5). Segundo as diretrizes espanholas, esta técnica é utilizada para despistar clones de HPN em doentes que apresentem anemia hemolítica e teste de *Coombs* negativo, hemoglobinúria, trombose venosa em localizações pouco comuns (veia mesentérica, veias cerebrais ou feixe portal), bem como evidência de hemólise, aplasia medular, síndrome mielodisplásico hipoplásico e citopenias idiopáticas (29).

Devido a ligação específica que se estabelece entre os anticorpos monoclonais e as proteínas ancoradas por GPI-AP, CD55 e CD59, é possível identificar pequenos clones de HPN quando esta ligação não se verifica (22). A ausência de proteínas ancoradas por GPI-AP é detetada através do contato das células com anticorpos monoclonais e um reagente conhecido por *aerolysin fluorescent* (FLAER) (16). Para determinar a dimensão de clones existentes são necessários pelo menos dois anticorpos monoclonais diferentes, contra dois tipos de proteínas ancoradas por GPI diferentes, de forma a despistar outras deficiências congénitas de CD55 e CD59. Além disso, para evitar falsos negativos é necessário efetuar o teste em duas linhagens de eritrócitos diferentes (16, 22). A citometria de fluxo é um método capaz de distinguir a presença de células HPN dos tipos I, II e III, descritos anteriormente, mas nem todos os laboratórios estão equipados para fazer este tipo de testes. Além disso, o método apresenta comumente falsos positivos e falsos negativos (22).

## 2.2. Tratamento da HPN

Antes do aparecimento do eculizumab, o tratamento era apenas de suporte, baseando-se em transfusões sanguíneas, uso de corticóides, terapêutica de substituição de ferro, terapêutica anticoagulante e suplementos de ácido fólico, fornecidos com o intuito de aumentar a produção de glóbulos vermelhos. O único tratamento com potencial efeito curativo baseava-se no transplante alogénico das células hematopoiéticas, embora nem todos os doentes fossem candidatos a este tipo de tratamento (7).

A transfusão é frequentemente usada para tratar crises hemolíticas, não só com o intuito de aumentar os níveis de hemoglobina, mas também para suprimir a eritropoiese, de forma a evitar a expansão de clones HPN. Apesar dos glucocorticóides poderem melhorar as exacerbações hemolíticas, o seu uso crónico não é recomendado devido aos riscos de efeitos adversos a longo prazo (30).

O aparecimento do eculizumab levou a que fosse possível bloquear a hemólise intravascular, induzindo um decréscimo significativo na ativação do sistema hemostático do plasma e do endotélio vascular, contribuindo, portanto, para o efeito protetor deste na trombose (28).



Este é o primeiro fármaco aprovado especificamente para o tratamento da HPN, inibindo a via terminal do complemento e a consequente destruição dos glóbulos vermelhos (7).

### 2.3. Eficácia e Segurança do tratamento com Ecuzumab na HPN

O principal fundamento para abordar a eficácia e a segurança do ecuzumab em doentes com HPN são dois estudos de fase III: TRIUMPH (n=87) (*Tranfusion reduction efficacy and safety clinical investigation, a randomized, multicenter, double blind, placebo-controlled, using Ecuzumab in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria*) e SHEPPHERD (n=97) (*Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor Ecuzumab in patients with PNH*).

A população incluída no estudo SHEPPHERD apresenta maior diversidade quando comparada com a população incluída no TRIUMPH, sendo constituído por doentes com requisitos mínimos para transfusão e que apresentavam trombocitopenia mais grave. Em ambos os estudos o ecuzumab foi administrado por via intravenosa com uma dose inicial de 600 mg ao longo de 7 dias durante 4 semanas, seguidos de 900 mg na 5ª semana e uma dose de manutenção de 900 mg a cada 14 ( $\pm$  2) dias (11).

No ensaio clínico TRIUMPH, após 26 semanas de tratamento, o grupo do ecuzumab demonstrou uma estabilização significativa dos níveis de hemoglobina, uma diminuição dos níveis de LDH (indicativos de hemólise) e um decréscimo na necessidade de transfusão de eritrócitos em comparação com o grupo de controlo. Na 26ª semana, a qualidade de vida relacionada com a saúde (HR-QOL, do inglês *Health-Related Quality Of Life*) apresentou melhorias significativas no grupo do ecuzumab, segundo a Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia para a Investigação e Tratamento do Cancro (EORTC QLQ-C30 (do inglês, *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) e a Avaliação funcional terapêutica em doenças crónicas (FACIT, do inglês *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) (11, 31).

No ensaio clínico SHEPPHERD, o marcador primário da hemólise melhorou consideravelmente com o tratamento com ecuzumab, como foi demonstrado pela redução dos níveis de LDH para valores próximos dos normais, desde a primeira semana e até após 52 semanas de tratamento. Este tratamento inibiu completamente a actividade hemolítica em 89 dos 97 doentes (92 %) que receberam a dose de manutenção em cada 14 dias. No entanto, 8 destes doentes demonstraram evidências do retorno da actividade do complemento terminal e hemólise nos últimos 1 a 2 dias do intervalo de dosagem. Quando o intervalo foi reduzido para 12 dias, em vez de 14 dias, verificou-se um bloqueio na actividade do complemento e redução da hemólise (11, 32).

O tratamento com o eculizumab reduziu a necessidade de transfusão de eritrócitos durante o ensaio clínico SHEPPHERD, melhorou o sintoma de fadiga, medida pelo FACIT e a qualidade de vida relacionada com saúde, medido pelo EORTC QLQ-C30 (32).

Com os indivíduos incluídos nos estudos piloto TRIUMPH e SHEPPHERD (n=187), realizou-se um estudo de 120 semanas, multinacional, onde se observou uma redução significativa do risco de tromboembolismo. Nos doentes que continuaram a receber dose de manutenção de 900 mg eculizumab a cada 14 dias, a taxa de eventos trombóticos por cada 100 doentes diminuiu de 7,37 (124 eventos ocorridos antes do tratamento com eculizumab) para 1,07 (3 eventos), o que equivale a uma redução de 85 % (11, 33).

O uso do eculizumab em períodos mais alargados aumentou ainda a probabilidade de ocorrer uma melhoria da função renal dos doentes com HPN em todos os estadios da doença crónica renal, sendo as melhorias evidentes aos 6 meses e mantendo-se até ao final do tratamento (34).

Estudos realizados no Japão e na Coreia, em adultos com HPN, demonstraram melhoria significativa tanto na redução da hemólise como na redução dos níveis de LDH (35, 36).

Dados primários demonstram que a eficácia do eculizumab em pediatria é consistente com os resultados demonstrados em adultos. Num ensaio clínico aberto de 12 semanas composto por 7 crianças e adolescentes que receberam este tratamento, foi demonstrada uma redução considerável da hemólise intravascular, indicada pela redução dos níveis plasmáticos de LDH, observando-se uma completa inibição do complemento durante o estudo (11).

Em mulheres grávidas com HPN, o risco de vida para a mãe e para o feto é acrescido. Um estudo no qual 7 mulheres grávidas com HPN receberam eculizumab na dose terapêutica e dose de manutenção padrão durante a gravidez sugere que o fármaco pode reduzir o risco de complicações, apesar de ser necessária mais informação (37). No entanto, a informação disponível neste âmbito é ainda limitada.

Um estudo recente indica que não foram encontrados efeitos adversos na atividade do complemento em recém-nascidos de mães tratadas com eculizumab durante a gravidez, sendo este considerado seguro no que diz respeito ao sistema imune do recém-nascido (38).

Quanto ao perfil de tolerância, a administração intravenosa do eculizumab foi geralmente bem tolerada em adultos com HPN, incluindo em tratamentos por períodos até 5,5 anos. Os efeitos adversos mais comuns relatados no TRIUMPH foram cefaleias, nasofaringites, lombalgias e náuseas. A incidência desses efeitos não difere significativamente

entre o grupo do eculizumab e o grupo de controlo (11). Tanto no TRIUMPH como no SHEPPHERD nenhuns dos efeitos adversos graves reportados foram considerados relacionados com o tratamento.

No estudo de longo prazo os efeitos adversos foram médios a moderados e os mais frequentes foram nasofaringites, cefaleias, infeções do trato respiratório superior, diarreia e náuseas (11, 32). Nove dos 20 doentes desistiram do tratamento devido a uma reação adversa. Foram relatados casos de edema periférico, prurido e rash/erupção cutânea devido à infusão do fármaco (11). Quatro pessoas morreram durante o tratamento, no entanto apenas uma morte poderá estar relacionada com o eculizumab (39).

Em ambos os estudos houve doentes que demonstraram evidências de imunogenicidade resultante dos anticorpos formados contra o eculizumab. Todos os relatos tiveram uma resposta transitória, com títulos baixos de anticorpos, com não havendo nenhum relato de diminuição de eficácia do tratamento (31, 32).

No estudo que envolvia crianças e adolescentes, o perfil de tolerabilidade foi semelhante em adultos, com a maioria dos efeitos adversos de intensidade média a moderada (11).

O eculizumab aumenta o risco de infeção por *Neisseria meningitidis*. Durante o estudo de longo prazo surgiram dois casos de infeção, mesmo depois de ter havido vacinação. Ambos foram tratados com sucesso e a infeção deveu-se a um serotipo não incluído na vacina administrada antes do tratamento com eculizumab (11, 40).

### **3. Eculizumab na Síndrome Hemolítica Urémica Atípica**

#### **3.1. Síndrome Hemolítica Urémica Atípica**

A síndrome hemolítica urémica (SHU) é uma doença rara, que pertence ao grupo das MAT(41).

A SHUa e a púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) apresentam um contínuo de manifestações clínicas que dificultam a sua distinção, tendo sido consideradas no passado como uma só doença. Caracteriza-se sobretudo pela presença de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e fenómenos de trombose. O quadro clínico variável e por vezes flutuante está em diretamente relacionado com a distribuição das lesões (42).

A sua incidência é de 2 pessoas por milhão de pessoas por ano, afetando todas as idades, principalmente crianças e jovens adultos (43).

Em 90 % dos casos, a SHU é típica e ocorre após infeção por *Escherichia Coli* (O157:H7 ou O104:H4) ou *Shigella dysenteriae*. (toxina *Shiga*). Afeta maioritariamente

crianças entre os 2 e os 6 anos, manifestando-se entre 3 a 8 dias após a contaminação (41). O doente apresenta dor abdominal associada a diarreia disenteriforme. Cerca de 24 h após o aparecimento dos sintomas, desenvolve-se anemia hemolítica, trombocitopenia e falha renal aguda (41, 44).

A SHU atípica (SHUa) ou rara representa 5-10 % da totalidade de casos, podendo aparecer em qualquer idade, ser esporádica ou familiar (41). A forma familiar é definida pela existência de pelo menos dois casos de SHUa, diagnosticados com pelo menos 6 meses de diferença, representando cerca de 20 % dos casos totais de SHUa (41, 45). Na SHUa, malformações genéticas na regulação do complemento resultam na sua ativação descontrolada, excessiva e crónica do complemento (46-48), o que conduz ao aparecimento de uma MAT sistémica, resultando numa súbita e progressiva falência de um órgão vital ou morte prematura. Os danos renais são recorrentes em doentes com SHUa mas outros órgãos vitais incluindo o cérebro e o coração também são afetados (46, 47, 49-51).

A via alternativa do complemento, de maior relevância na SHUa, é responsável pela formação de C3 convertase, que cliva a C3 em C3a e C3b. A C3b liga-se indiscriminadamente à superfície dos micróbios e células hospedeiras. Numa superfície estranha, como a de uma bactéria, a C3b juntamente com o fator B forma mais C3 convertase, resultando numa amplificação exponencial da quantidade de C3b e consequentemente, de C3 convertase. Ocorre também a formação de C5 convertase, que cliva a C5 em C5a e C5b sendo responsável pelo início da via terminal do complemento e que culmina na formação do MAC (44, 45, 52).

Pelo contrário, a deposição de C3b e a amplificação da C3 convertase na superfície das células hospedeiras é impedida devido à existência de fatores reguladores do complemento responsáveis pela proteção das células, como é o caso do Fator H (FH), Fator I (FI), trombosmodulina e Proteína Cofator da Membrana (PCM) (45). Estas proteínas reguladoras podem ser transmembranares ou de superfície e atuam no controlo da atividade do complemento por dois mecanismos principais: promovem redução da atividade da C3 convertase e funcionam como cofator para clivar localmente a C3b com posterior inativação da mesma (iC3b) (45, 53). Mutações nos genes que codificam estas proteínas conduzem a uma diminuição na proteção das células contra a excessiva ativação do complemento (45, 48).

A primeira associação da SHUa à via alternativa do complemento surgiu em 1973 após terem sido reportados 5 casos de doentes com SHU com baixas concentrações plasmáticas de C3. Desde aí, a desregulação de vários fatores reguladores associadas ao

complemento foi identificada em doentes com SHUa, com ou sem diminuição dos níveis de C3, sabendo-se agora que esta diminuição não é universal na SHUa (44).

Foram também reportados casos em que os doentes com SHUa apresentavam níveis reduzidos de C3 no plasma acompanhados por níveis normais de C4, indicando uma ativação seletiva da via alternativa do complemento, já que é a única das três vias onde não ocorre clivagem da C4 (48).

### **3.1.1. Mutações e desregulação do complemento**

#### ***Mutações no fator H do complemento***

O fator H do complemento (FH) é a proteína mais importante na regulação da via alternativa apresentando dois locais de ligação para a C3b (54). É maioritariamente sintetizado no fígado e desempenha um papel fundamental na proteção das células através de três mecanismos diferentes: inibe a formação da C3 convertase por ligações competitivas com a C3b; acelera a degradação da C3 convertase e funciona como cofator na clivagem e degradação do C3b numa molécula inativa (iC3b) (45, 54).

Mais de 80 mutações no FH foram identificadas em doentes com SHUa, sendo mais frequentes em doentes com SHU familiar (40-45 %), afetando uma menor percentagem de doentes com SHU esporádica (10-20 %) (48). A maioria das mutações do FH nos doentes com SHUa é heterozigótica e está localizada na região C-terminal, causando mudanças nos aminoácidos ou interrupção da tradução. As mutações homozigóticas (15-20 % das mutações totais do FH) conduzem a uma deficiência quantitativa e níveis muito baixos de C3 (48, 52).

#### ***Anticorpos anti-Fator H***

Os anticorpos anti-Fator H são responsáveis por 10 % dos casos de SHUa. Tem sido demonstrado que estes anticorpos bloqueiam o local de reconhecimento do fator H na região C-terminal, inibindo a ligação do FH com o C3b, o que conduz à lesão celular (55, 56).

#### ***Mutações no Fator I do complemento***

O FI é um regulador inibitório de todas as vias do sistema do complemento que cliva C3b ou C4b, na presença de cofatores, em iC3b (48). Estas mutações afetam entre 4-10 % dos doentes com SHUa e todas as mutações identificadas atualmente são heterozigóticas.

Cerca de 50 % das mutações resultam em alterações quantitativas de FI, com diminuição dos seus níveis plasmáticos (45, 48).

### ***Mutações na proteína cofator da membrana***

A PCM é uma glicoproteína de membrana presente em todas as células do corpo humano, exceto nos eritrócitos. A sua função é proteger as células, servindo como cofator para o FI para clivar o C3b e C4b na superfície destas (45, 48). Mutações no gene que codifica a PCM foram descritas em 10-15 % dos doentes com SHUa. Apesar da maioria das mutações ser heterozigótica (cerca de 75 %), algumas mutações homozigóticas foram já reportadas (45, 47).

### ***Mutações no Fator B do complemento***

As mutações no FB são raras e são responsáveis por 1-2 % dos casos de SHUa (48). Este tipo de mutação causa uma ativação da via alternativa do complemento com baixo C3. O FB mutado liga-se excessivamente ao C3b, culminando na formação de C3 convertase. Ocorre ainda aumento da formação do MAC e deposição de fragmentos de C3 na superfície das células endoteliais (45, 54).

### ***Mutações no C3***

As mutações do C3 são responsáveis por cerca de 2-10 % dos casos de SHUa. A maioria destas mutações induz um defeito na capacidade de ligação do C3 à PCM, conduzindo ao aumento da capacidade de ligação do FB ao C3b e, conseqüentemente ao aumento da formação de C3 convertase (48, 54). Os níveis plasmáticos de C3 são baixos em cerca de 70-80 % dos casos (54).

### ***Mutações na Trombomodulina***

A trombomodulina é uma glicoproteína transmembranar que facilita a inativação do complemento pelo FI na presença do FH (57). Cerca de 5 % dos doentes com SHUa apresentam mutações heterozigóticas no gene que codifica a trombomodulina, o gene *THBD*. As células que expressam trombomodulina mutante têm menor capacidade de degradar a C3b e de gerar o inibidor da fibrinólise que, ativado pela trombina que cliva o C3a e o C5a (48, 57).

### **Mutações Combinadas**

Cerca de 5 % dos doentes apresentam mutações combinadas, geralmente mutações do FH com mutações do FI ou PCM (48).

Cerca de 10-12 % dos doentes com SHUa apresentam duas ou mais mutações em diferentes fatores do complemento, sugerindo que esta síndrome possa resultar do efeito aditivo de várias mutações genéticas (56).

### **Deficiência no gene ADAMTS13**

Em raras ocasiões, os doentes apresentam um quadro fenotípico de SHUa, apresentam uma deficiência profunda no gene *ADAMTS13*, que tanto pode ser devida a uma deficiência congênita (comum em crianças) como adquirida por anticorpos contra a proteína *ADAMTS13*. Perante esta situação, a classificação mais consensual é a PTT (43, 58).

### **3.2. Diagnóstico**

O diagnóstico é realizado através de um algoritmo capaz de diferenciar as MAT, em conjunto com análises de certos parâmetros biológicos (59). A SHUa é clinicamente caracterizada por uma baixa concentração de hemoglobina, elevada concentração de LDH, trombocitopenia (plaquetas  $<150.000/\text{mm}^3$ ), teste de *Coombs* negativo e lesão renal aguda (hematúria, proteinúria e/ou redução da função renal). No entanto, como é uma doença sistémica pode afetar o endotélio de outros órgãos, nomeadamente o sistema nervoso central, fígado, coração, pâncreas e pele. Através de todos estes dados clínicos é possível fazer um diagnóstico diferencial (45).

A distinção entre SHUa e PTT baseia-se em critérios clínicos, considerando-se que a SHUa inclui os envoltimentos renais e a PTT os envoltimentos neurológicos. Em doentes adultos, por vezes é necessário fazer uma biopsia renal antes do aparecimento de insuficiência renal aguda, para despistar outras etiologias e valorizar o prognóstico. É ainda realizada uma cultura para a toxina *Shiga* com o intuito de esclarecer quanto à tipologia da SHU (59).

### **3.3. Tratamento da SHUa**

O tratamento da SHUa é baseado em duas estratégias principais: o tratamento de suporte e o tratamento específico. O primeiro foca-se na manutenção da homeostase de fluídos, eletrólitos, ácido-base e nutrientes, recorrendo ao uso de transfusões sanguíneas,

transfusões de plasma, administração de anticoagulantes, terapias imunossupressoras, medicamentos anti-hipertensores e/ou diálise, caso seja necessário (45, 60).

Na plasmaterapia ou infusão de plasma, o doente recebe plasma fresco congelado sujeito previamente a inativação viral com reguladores do complemento funcionais como FH, FI, FB e C3, mas não contém PCM e trombomodulina, uma vez que estas não se encontram em circulação (59). Na plasmaferese ocorre substituição do plasma por plasma fresco congelado, onde ocorre remoção dos fatores mutantes e anticorpos anti-FH, bem como fatores desencadeantes de disfunção endotelial e plaquetária. A plasmaferese é uma opção válida e eficiente quer no controlo do volume plasmático quer na remoção de anticorpos anti-FH circulantes. É ainda mais eficaz quando associada à terapêutica imunossupressora, embora o seu efeito benéfico seja temporário (47, 52, 54, 59).

Como o FH é uma proteína plasmática, o uso de plasmaterapia e plasmaferese fornece níveis normais de FH em doentes com mutação homozigótica. No entanto, como alguns doentes são dependentes da terapia plasmática, desenvolvem resistência após longos períodos de tratamento (48). Pelo contrário, a PCM e trombomodulina não são proteínas circulantes, pelo que a terapia plasmática não é eficaz em casos de SHUa com mutações nestas duas proteínas (50). Doentes com mutação no FI apenas respondem parcialmente à terapia plasmática. A remissão ocorre em 30-40 % dos casos. A remissão nas mutações do FB é de 30 % e de 50 % nos casos de mutações na C3. Estes doentes necessitam de uma maior frequência no tratamento para remover as proteínas resultantes das mutações (48).

A plasmaferese continua a ser o tratamento de primeira linha, apesar da falta de evidência (52). Esta deve ser iniciada assim que o diagnóstico é realizado e mantida de forma a controlar a hemólise (61). Quando utilizada em profilaxia a longo prazo parece ser mais eficiente para prevenir a doença do que quando utilizada em situações de recaídas (50).

O tratamento específico é utilizado tanto na prevenção como no tratamento da SHUa (após terapia plasmática ou como fármaco de primeira linha) (56).

Outra forma de tratamento é o transplante combinado de fígado e de rim, que representa um método de “terapia génica” para aqueles doentes cuja SHUa é devida a produtos sintetizados no fígado, e transplante de rim isolado (45). Até o aparecimento do eculizumab, a transplantação estava associada a um risco de recorrência da SHUa de 40-80 %. O eculizumab é o fármaco chave na prevenção das recorrências após transplante renal e como terapia de recurso no caso de recorrência (45, 56).



### **3.4. Eficácia e Segurança do tratamento com Eculizumab na SHUa**

Os resultados da eficácia e segurança da utilização do eculizumab no tratamento da SHUa são descritos em dois estudos prospetivos controlados e um estudo retrospectivo (1).

Dois estudos são prospetivos, controlados, abertos de fase II, sendo que o primeiro envolve 17 doentes na fase inicial da SHUa e com evidência de manifestações clínicas de MAT progressiva, resistentes à terapia plasmática ( $\geq 4$  sessões/semana) (estudo C08-002) e o segundo envolve 20 doentes numa fase mais tardia da SHUa, com danos renais crónicos e que receberam terapia plasmática crónica (estudo C08-003) (59).

Em todos os estudos, antes de iniciar a terapêutica com eculizumab, os doentes receberam vacinação meningocócica ou iniciam de imediato o tratamento específico e receberem tratamento profilático com antibióticos apropriados até à segunda semana após a vacinação. A posologia em adultos e adolescentes foi de 900 mg a cada 7 ( $\pm 2$ ) dias durante 4 semanas, a que se seguiram 1.200 mg na 5ª semana e de uma dose de manutenção de 1.200 mg a cada 2 semanas durante as 26 semanas de estudo. O regime posológico nos doentes pediátricos e nos adolescentes com peso inferior a 40kg foi definido com base numa simulação farmacocinética que identificou a dose e o calendário recomendados com base no peso corporal (1, 62).

Os marcadores primários incluíram a alteração da contagem de plaquetas relativamente ao valor inicial no estudo C08-002 e um estado livre de eventos de MAT no estudo C08-003 (1, 63).

No estudo C08-002 foi observada uma redução da atividade do complemento terminal em todos os doentes e um aumento da contagem de plaquetas relativamente aos valores iniciais. Quinze dos 17 doentes incluídos (88 %) no estudo não apresentaram eventos de MAT (definido pela ausência da diminuição na contagem de plaquetas  $> 25$  %, de terapia plasmática ou nova diálise, num período igual ou superior a 12 semanas) (1, 62, 63). A função renal, avaliada pela taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) melhorou durante o tratamento em 10 dos 17 doentes (59 %) (63). A plasmaferese foi descontinuada em 88 % dos doentes (1, 9, 62, 63).

No estudo C08-003 verificou-se uma normalização plaquetária em 18 dos 20 doentes (90 %), assim como 80 % (16 dos 20 doentes) apresentaram-se livre de eventos de MAT. A função renal aumentou durante o tratamento com eculizumab, apesar de apenas 1 doente ter demonstrado uma melhoria na TFGe  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (1, 63).

A eficácia do tratamento específico com eculizumab em ambos os estudos aparenta ser semelhante em doentes com ou sem mutações genéticas identificadas ou anticorpos anti-FH (9).

O eculizumab foi associado a uma melhoria significativa na HR-QOL, em ambos os estudos (62).

A hipertensão e infeções do trato respiratório superior foram os efeitos adversos mais frequentemente reportados, juntamente com cefaleias e diarreia. A leucopenia afetou 16 % dos doentes, não tendo havido relatos de infeções graves durante a fase de estudo. Não ocorreu nenhum episódio fatal nos dois estudos prospetivos num período de seguimento de 64 semanas (estudo C08-002) e de 62 semanas (estudo C08-003) (63).

O terceiro estudo (C09-001R), de natureza retrospectiva, foi constituído por 15 doentes pediátricos com idades entre os 2 meses e os 12 anos, 47 % dos quais tinham uma mutação identificada no fator regulador do complemento ou anticorpo (1, 63).

Neste estudo estavam ainda incluídos 4 doentes adolescentes, com idades entre os 12 e os 17 anos, dos quais 89 % normalizaram a contagem de plaquetas e 68 % mantiveram-se livres de eventos de MAT. A taxa de intervenção diária da MAT diminuiu de aproximadamente 3 doentes/semana para nenhum doente/semana, após o tratamento com eculizumab. A TFGe aumentou  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> em 47 % dos doentes, tendo a necessidade de recorrer a diálise sido nula em 50 % dos doentes (59).

Os efeitos adversos frequentemente reportados foram diarreia (32 %) e pirexia (47 %). As infeções do trato respiratório superior também foram comuns, com 32 % dos doentes a reportar este efeito adverso enquanto recebiam tratamento com o eculizumab (59, 63).

Dois doentes morreram durante o estudo, mas nenhuma morte estava relacionada com o tratamento com o eculizumab (63).

#### **4. Estudo de um caso clínico**

Para a realização desta monitorização foram-me disponibilizados os dados clínicos e farmacológicos dos doentes, tendo sido mantido o anonimato da sua identidade, no período compreendido entre 1 de janeiro de 2014 a 31 de dezembro 2014. Inicialmente foram pré-selecionados 4 doentes (3 com SHUa e 1 com HPN), tendo sido utilizado como critério de seleção o pedido de autorização para aquisição do fármaco em questão. De seguida, procedeu-se ao tratamento dos dados disponíveis e à verificação da aprovação do fármaco

no tratamento da patologia, restando apenas um doente que reunia as devidas condições para poder ser monitorizado.

O objetivo deste estudo é identificar os parâmetros bioquímicos mais relevantes para monitorizar a patologia e a função renal (azoto urémico, creatinina, LDH e plaquetas), desde o dia do internamento até ao dia da alta médica, e comparar o tratamento específico com o tratamento de suporte.

A metodologia de tratamento dos dados baseou-se na esquematização da informação clínica do doente com SHUa (diagnóstico, história clínica e tratamentos) através da construção de uma tabela-resumo (Anexo I) e da elaboração de um modelo de monitorização (Figura I e Anexo II) que regista os parâmetros analíticos anteriormente selecionados. Nesta sequência, procedi à construção de gráficos (Figura II e Anexo III) que relacionam a evolução desses parâmetros em função do tempo e das administrações de eculizumab para melhor perceção da evolução clínica.

#### 4.1. Desenvolvimento de um plano de monitorização

Na sequência deste trabalho surgiu a construção de um modelo de monitorização clínica (Figura I e Anexo II) da efetividade e segurança para monitorização de futuros doentes sujeitos à terapêutica com eculizumab. Este inclui campos de preenchimento de dados relativos ao doente, data de administração, dose de fármaco administrada, resultados analíticos dos marcadores após a colheita sanguínea, ocorrência de eventos relacionados com a patologia e/ou efeitos adversos relacionados com o medicamento.

Código de identificação do utente							
Sexo	Idade:						
Diagnóstico							
Outras patologias							
Vacina contra Neisseria meningitidis	Data:						
Início da monitorização:	Rubrica do monitor:						

Data da administração do Eculizumab	Dose	Data da colheita	Monitorização dos marcadores				Registo de eventos relacionados com a patologia	Registo de efeitos adversos ao medicamento
			LDH (U/L)	Creatinina (mg/dL)	Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	Azoto urémico (mg/dL)		

**Figura I:** Modelo para monitorização da eficácia e segurança do eculizumab (Anexo II)

#### 4.2. Análise do caso clínico

Este estudo clínico relata um doente do sexo masculino, de 37 anos, com antecedentes de atrofia cerebral marcada, difusa e simétrica, e leptospirose (1996) com

envolvimento cardíaco e colocação de *pacemaker*, clinicamente estável até à data atual. Foi internado no serviço de Nefrologia a 23 de maio de 2014, apresentando um quadro de lesão renal aguda, hipertensão arterial de classe I, anemia hemolítica (hemoglobina – 10 g/dL com presença de esquizócitos no sangue periférico), trombocitopenia (plaquetas –  $70.000 \times 10^3/L$ ), LDH 1.562 U/L e sedimento urinário ativo. Pelo quadro clínico apresentado, fortemente sugestivo de MAT, iniciou 3 pulsos diários de metilprednisolona, tendo transitado seguidamente para prednisolona oral na dose de 60 mg/dia. No dia de admissão, o doente também iniciou hemodiálise com administração de várias unidades de plasma fresco congelado. Com a terapêutica instituída, o doente apresentou uma melhoria clínica significativa com estabilização do hematócrito, regressão dos níveis de LDH e recuperação da contagem plaquetária.

No 4º dia de internamento foi submetido a uma biópsia renal e no dia seguinte iniciou plasmaferese, tendo efetuado, nesta fase, 3 sessões em dias alternados de 1 volume corporal com reposição integral com plasma fresco. O estudo anatomopatológico revelou glomerulonefrite membranoproliferativa (GMP), pelo que foi suspensa a plasmaferese mantendo-se contudo a dependência da hemodiálise.

Durante o internamento foram efetuados vários estudos complementares para a exclusão de causas secundárias da GMP, cujo resumo pode ser consultado no Anexo I. A atividade do gene *ADAMTS13* encontrava-se normal e o estudo molecular dos genes do complemento revelou uma mutação pontual no gene *CD46*, que codifica a proteína PCM, assim como um haplótipo de risco no gene *H* do fator do complemento, ambos associados à SHUa.

Ao 12º dia de internamento, o doente retomou as sessões diárias de plasmaferese por apresentar trombocitopenia e agravamento dos níveis de LDH e esquizócitos. No dia 22º repetiu a biópsia renal que teve como complicação a hemorragia da artéria polar inferior do rim esquerdo com hemoperitoneu, o que motivou nefrotomia esquerda e necessidade de internamento no Serviço de Medicina Intensiva. O segundo estudo anatomopatológico não revelou alterações típicas de MAT mas apresentava sinais claros de lesão endotelial persistente que pode ocorrer no contexto de SHUa.

Em agosto de 2014 foi novamente transferido para o serviço de Nefrologia, sem necessidade de hemodiálise mas com quadro de endocardite causada por *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente, associado ao cateter venoso central. Este foi removido, cumprindo 40 dias de antibioterapia com linezolida.

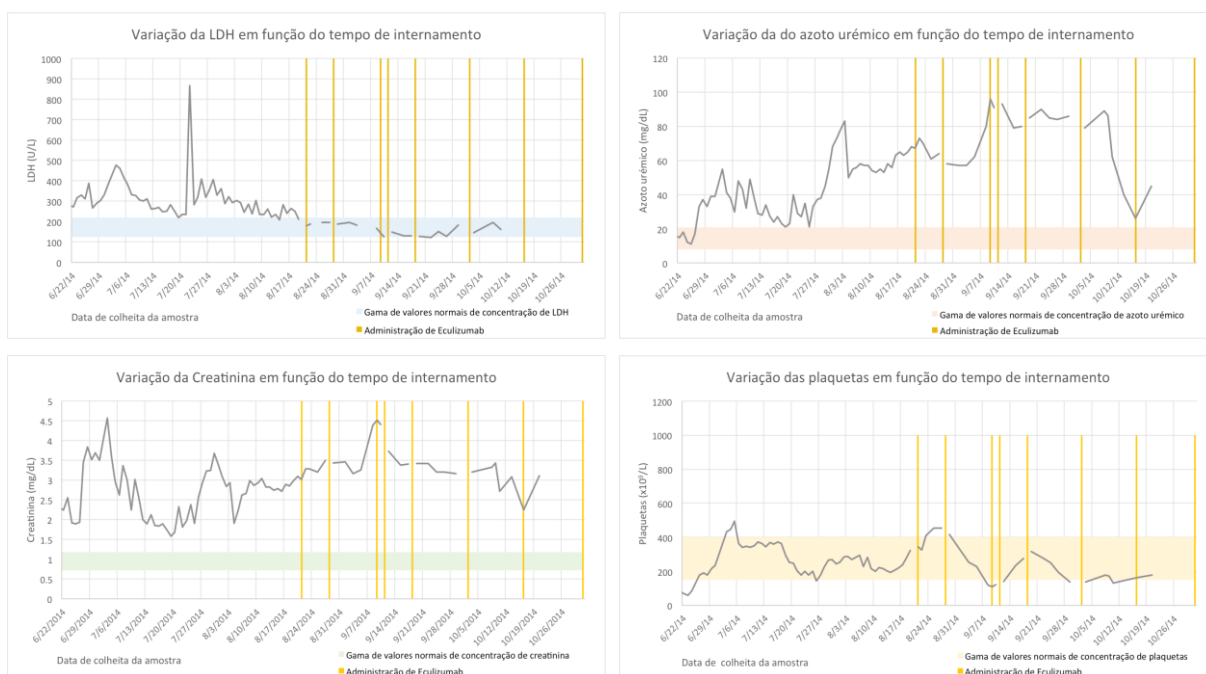
Face à idade jovem do doente, à gravidade da sua situação clínica e ao risco elevado de morte ou evolução para doença renal crónica terminal foi solicitada a devida autorização para o início da terapêutica com eculizumab, o único fármaco específico e aprovado para a SHUa.

Após a administração da vacina anti-meningocócica iniciou a terapêutica com eculizumab no dia 21 de agosto de 2014 e fez tomas semanais de 900 mg até ao dia 18 de setembro de 2014 e, desde então, tomas de 1.200 mg a cada 15 dias, realizando a última toma a 31 de outubro de 2014.

Após alta do internamento, a 3 de outubro de 2014, ocorreu um agravamento dos valores de creatinina (3,16 mg/dL) associado à sobrecarga hídrica, apesar da função renal se encontrar estável. Reiniciou a hemodiálise a 9 de outubro 2014 por cateter venoso central tunelizado na veia jugular interna direita. Desde então teve melhoria clínica, radiológica e laboratorial, tendo sido integrado num programa de hemodiálise 3 vezes por semana.

### 4.3. Análise dos parâmetros laboratoriais

Os gráficos da figura 2 representam a evolução dos parâmetros analíticos monitorizados no período compreendido entre 22 de junho de 2014 a 31 de outubro de 2014.



**Figura 2:** Evolução dos parâmetros analíticos em função do tempo (anexo III)

Tal como é característico na SHUa, o doente apresentou valores de LDH superiores ao limite máximo (125-220 U/L), com evidência de agravamentos periódicos que apenas

normalizavam após a primeira toma de eculizumab (Figura 2 e Anexo III). A partir de 21 agosto de 2014, mantiveram-se sempre dentro dos limites considerados normais.

No que diz respeito aos valores de creatinina e de azoto urémico, indicativos da função renal, mantiveram-se sempre elevados ao longo de todo o internamento (em relação aos valores de referência de 0,72-1,18 mg/dL e 7,94-20,9 mg/dL, respetivamente), mesmo após início da terapêutica específica. Estes dados podem ser explicados pelo facto do doente apresentar insuficiência renal crónica e lesão endotelial no contexto da SHUa. No início do internamento, o doente apresentava trombocitopenia (valores normais de 150 a 400x10<sup>9</sup>/L) que, após administração de terapia com corticosteróides e administração de plasma fresco congelado, melhorou significativamente. Durante todo o internamento ocorreu uma normalização plaquetária relativamente aos valores iniciais e independente da toma de eculizumab. Não foram referidos eventos MAT durante o período de monitorização.

#### **4.4. Custo de tratamento**

Ao longo de 2 meses e 10 dias, o doente realizou 8 tratamentos com eculizumab, totalizando um gasto de 28 ampolas. O custo unitário do eculizumab é de 5.356,92€, sendo que o custo total do tratamento foi de 151.125,12€. Não foi possível apurar o número exato de unidades de plasma utilizadas na plasmaferese nem o custo da técnica de hemodiálise. Dada esta inconformidade, não foi possível fazer a análise comparada de gastos entre o tratamento de suporte e o tratamento específico.

## **Conclusão**

Após análise da informação anteriormente apresentada é possível observar o efeito benéfico do eculizumab no tratamento desta patologia e o seu impacto clínico nos episódios agudos. O utente, um adulto de 37 anos, teve uma boa resposta terapêutica ao anticorpo monoclonal, sem notificação de efeitos secundários ou complicações associadas, tendo havido também uma melhoria significativa dos parâmetros analíticos e clínicos após cada administração. No entanto, é fundamental referir a existência de patologias crónicas não relacionadas com a SHUa e complicações no procedimento médico de biopsia renal, que conduziram à necessidade de realização de outras terapias. São como exemplo disto a plasmaferese e a hemodiálise, que tinham anteriormente sido suspensas dado o resultado positivo da terapêutica com eculizumab. Estas garantiram o funcionamento da função renal e um equilíbrio hidro-electrolítico, bem como a manutenção da normalidade analítica e clínica.

Sendo o eculizumab o único tratamento específico para esta condição clínica e dado o seu método de produção, de índole biotecnológica, o seu uso é uma opção dispendiosa onde é fulcral avaliar o custo/benefício. Esta análise foi impossibilitada pelo facto dos dados necessários não estarem disponíveis. A única alternativa até ao presente momento é a terapêutica de suporte, que requer o internamento do doente com todas as morbilidades associadas, com recurso a terapia plasmática periódica e outros tipos de intervenções que requerem tanto fármacos como infraestruturas onerosas.

Perante esta situação, é necessário travar a evolução da doença de modo a evitar complicações graves ou até mesmo a morte. Apesar da plasmaferese continuar a ser um tratamento muito eficaz na estabilização do doente na fase aguda, neste caso, não é suficiente para manter o doente estável sem recorrências a longo prazo. O tratamento específico garante uma melhoria da qualidade de vida, sem necessidade de internamento e com possibilidade de retomar uma vida normal.

Sendo que tanto a HPN como a SHUa se tratam de doenças raras com mau prognóstico, a existência do tratamento específico é crucial, bem como a monitorização e acompanhamento terapêuticos desde o momento do diagnóstico de modo a garantir que o tratamento seja realizado com sucesso e a probabilidade da ocorrência de complicações seja minimizada.

Até à data, apenas o eculizumab está aprovado para o tratamento destas patologias mas, futuramente prevê-se que novos fármacos inibidores do complemento melhorem ainda mais o prognóstico de ambas as patologias.

## Bibliografia

- (1) EMA - Resumo das Características do Medicamento. Londres: Agência Europeia do Medicamento, 01 de julho de 2009. [Acedido a 29 de fevereiro de 2015]. Disponível na Internet em: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000791/WC500054210.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000791/WC500054210.pdf)
- (2) FDA - Eculizumab (Soliris®). EUA: Food and Drug Administration, 23 de setembro de 2011. [Acedido a 24 de março de 2015]. Disponível na Internet em: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm273089.htm>
- (3) EMA - Soliris: Resumo do EPAR destinado ao público. Londres: Agência Europeia do Medicamento, 2015. [Acedido a 22 de fevereiro de 2015]. Disponível na Internet em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000791/WC500054210.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000791/WC500054210.pdf)
- (4) DECRETO-LEI nº 176/2006. "D.R. I Série", 167 (2006-08-30) 6298–6383.
- (5) KELLY, R., RICHARDS, S., HILLMEN, P., HILL, A. - The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab. *Ther. Clin. Risk Manag.* 5, (2009) 911–921.
- (6) ROTHER, R.P., ROLLINS, S.A., MOJCIK, C.F., BRODSKY, R.A., BELL, L. - Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat. Biotechnol.* 25, 11 (2007) 1256–1264.
- (7) MCKEAGE, K. - Eculizumab A Review of its Use in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. *Drugs.* 71, 17 (2011) 2327–2345.
- (8) HILLMEN, P., HALL, C., MARSH, J.C.W., ELEBUTE, M., BOMBARA, M.P., PETRO, B.E., CULLEN, M.J., RICHARDS, S.J., ROLLINS, S.A., MOJCIK, C.F., ROTHER, R.P. - Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N. Engl. J. Med.* 350, (2004) 552–559.
- (9) KEATING, G.M. - Eculizumab: A review of its use in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Drugs.* 73, (2013) 2053–2066.



- (10) KÖSE, Ö., ZIMMERHACKL, L-B., JUNGRAITHMAYR, T., MACHE, C., NÜRNBERGER, J. - New Treatment Options For Atypical Uremic Syndrome with the Complement Inhibitor Eculizumab. *Semin Thromb Hemost.* 36, 6 (2010) 669–672.
- (11) KEATING, G.M., LYSENG-WILLIAMSON, K.A., MCKEAGE, K. - Eculizumab: A guide to its Use in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. 26, 2 (2012) 125–130.
- (12) HEITLINGER, E. - Learnings from over 25 years of PNH experience: The era of targeted complement inhibition. *Blood Rev.* 27, (2013) S1–S6.
- (13) EMA - Eculizumab no tratamento da hemoglobulinuria paroxística noturna. Londres: Agência Europeia do Meciamto, 13 de março de 2015. [Acedido a 22 de março de 2015]. Disponível na Internet em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500006161.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006161.pdf)
- (14) KINDT, T.J., GOLDSBY, R.A., OSBORNE, B.A. - *Kuby Immunology*. 6<sup>o</sup> Edition. W. H. Freeman and Company, 2007. ISBN 978-1-4292-0211-4
- (15) PARKER, C.J. - Historical aspects of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria: «Defining the disease». *Br. J. Haematol.* 117 (2002) 3–22.
- (16) BRODSKY, R.A. - Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 124, 18 (2014) 2804–2811.
- (17) ROSSE, W.F., DACIE, J.V. - Immune lysis of normal human and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) red blood cells. I. The sensitivity of PNH red cells to lysis by complement and specific antibody. *J. Clin. Invest.* 45, 5 (1966) 736–748.
- (18) TAKEDA, J., MIYATA, T., KAWAGOE, K., IIDA, Y., ENDO, Y., FUJITA, T., TAKAHASHI, M., KITANI, T., KINOSHITA, T. - Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell.* 73, 4 (1993) 703–711.
- (19) PARKER, C.J. - The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Exp. Hematol.* 35, 4 (2007) 523–533.

- (20) HILL, A., KELLY, R.J., HILLMEN, P. - Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 121, (2013) 4985–4996.
- (21) PARKER, C., OMINE, M., RICHARDS, S., NISHIMURA, J., BESSLER, M., WARE, R., HILLMEN, P., LUZZATTO, L., YOUNG, N., KINOSHITA, T., ROSSE, W., SOCIE, G. - Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. 106, 12 (2005) 3699–3709.
- (22) BÉRANGÈRE, D., FRANÇOIS, M., BERNARD, C., JEAN-MICHEL, D., CHRISTIAN, C. - Pathophysiology, diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur. J. Haematol.* 0032, 0 (2015) n/a–n/a.
- (23) DEVINE, D.V., SIEGEL, R.S., ROSSE, W.F. - Interactions of the platelets in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with complement. Relationship to defects in the regulation of complement and to platelet survival in vivo. *J. Clin. Invest.* 79, 1 (1987) 131–137.
- (24) DIXON, R.H., ROSSE, W.F. - Mechanism of complement-mediated activation of human blood platelets in vitro: comparison of normal and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria platelets. *J. Clin. Invest.* 59, 2 (1977) 360–368.
- (25) WIEDMER, T., HALL, S.E., ORTEL, T.L., KANE, W.H., ROSSE, W.F., SIMS, P.J. - Complement-induced vesiculation and exposure of membrane prothrombinase sites in platelets of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 82, 4 (1993) 1192–1196.
- (26) SIMSS, P.J., ROLLINS, S.A., WIEDMER, T. - Regulatory Control of Complement on Blood Platelets. *J. Biol. Chem.* 264, 32 (1989) 19228–19235.
- (27) PLOUG, M., PLESNER, T., RONNE, E., ELLIS, V., GUNILLA, H., HANSEN, N.E., DAN, K. - The receptor for urokinase-type plasminogen activator is deficient on peripheral blood leukocytes in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 79, 6 (1992) 1447–1455.
- (28) JANKOWSKA, A.M., SZPURKA, H., CALABRO, M., MOHAN S., SCHADE, A.E., CLEMENTE, M., SILVERSTEIN, R.L., MACIEJEWSKI, J.P. - Loss of expression of neutrophil proteinase-3: A factor contributing to thrombotic risk in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 96, 7 (2011) 954–962.

- (29) VILLEGAS, A., URBANO, A., ARRIZABALAGA, B., COLADO, E., GAYA, A., GONZÁLEZ, A., OJEDA, E., ORFAO, A., VALLEJO, C., VICENTE, V. - Consenso español para diagnóstico y tratamiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. España: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, 2013. [accedido a 22 de fevereiro de 2015]. Disponível na Internet em: <http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2013/documentos/guias/HPN-guia-clinica-v17.pdf>
- (30) CRAWFORD, J.D., WONG, V.W., DELOUGHERY, T.G., MITCHELL, E.L., LIEM, T.K., LANDRY, G.J., AZARBAL, A.F., MONETA, G.L. - Case Report Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Red Clot Syndrome. *Ann. Vasc. Surg.* 28, 1 (2014) 5–10.
- (31) HILLMEN, P., YOUNG, N.S., SCHUBERT, J., BRODSKY, R.A., SOCIÉ, G., MUUS, P., RÖTH, A., SZER, J., ELEBUTE, M.O., NAKAMURA, R., BROWNE, P., RISITANO, A.M., HILL, A., SCHREZENMEIER, H., FU, C-L., MACIEJEWSKI, J., ROLLINS, S.A., MOJCIK, C.F., ROTHER, R.P., LUZZATTO, L. - The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N. Engl. J. Med.* 355, (2006) 1233–1243.
- (32) BRODSKY, RA., YOUNG, N.S., ANTONIOLI, E., RISITANO, A.M., SCHREZENMEIER, H., GAYA, A., COYLE, L., CASTRO, C., FU, C., MACIEJEWSKI, J.P., BESSLER, M. - Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Assessment.* 111, 4 (2008) 1840–1847.
- (33) HILLMEN, P., MUUS, P., DUEHRSEN, U., RISITANO, A.M., SCHUBERT, J., LUZZATTO, L., SCHREZENMEIER, H., SZER J., BRODSKY, R.A., HILL, A., SOCIÉ, G., BESSLER, M., ROLLINS, S.A., BELL, L., ROTHER, R.P., YOUNG, N.S. - Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 110, 12 (2007) 4123–4128.
- (34) HILLMEN, P., ELEBUTE, M., KELLY, R., URBANO-ISPIZUA, A., HILL, A., ROTHER, RP., KHURSIGARA, G., FU, C.L., OMINE, M., BROWNE, P., ROSSE, W. - Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am. J. Hematol.* 85, 8 (2010) 553–559.

- (35) KIM, J.S., LEE, J.W., KIM, B.K., LEE, J-H., CHUNG, J. - The use of the complement inhibitor eculizumab (Soliris®) for treating Korean patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Korean J. Hematol.* 45, 4 (2010) 269–274.
- (36) KANAKURA, Y., OHYASHIKI, K., SHICHISHIMA, T., OKAMOTO, S., ANDO, K., NINOMIYA, H., KAWAGUCHI, T., NAKAO, S., NAKAKUMA, H., NISHIMURA, J.I., KINOSHITA, T., BEDROSIAN, C.L., VALENTINE, M.E., KHURSIGARA, G., OZAWA, K., OMINE, M. - Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: The AEGIS Clinical Trial. *Int. J. Hematol.* 93, 1 (2011) 36–46.
- (37) KELLY, R., ARNOLD, L., RICHARDS, S., HILL, A., BOMKEN, C., HANLEY, J., LOUGHNEY, A., BEAUCHAMP, J., KHURSIGARA, G., ROTHER, R.P., CHALMERS, E., FYFE, A., FITZSIMONS, E., NAKAMURA, R., GAYA, A., RISITANO, A.M., SCHUBERT, J., NORFOLK, D., SIMPSON, N., HILLMEN, P. - The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *Br. J. Haematol.* 149, 3 (2010) 446–450.
- (38) HALLSTENSEN, R.F., BERGSETH, G., FOSS, S., JÆGER, S., GEDDE-DAHL, T., HOLT J., CHRISTIANSEN, D., LAU, C., BREKKE, O-L., ARMSTRONG, E., STEFANOVIC, V., ANDERSEN, J.T., SANDLIE, I., MOLLNES, T.E. - Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn. *Immunobiology.* 220, (2014) 452–459.
- (39) HILLMEN, P., MUUS, P., RÖTH, A., ELEBUTE, M.O., RISITANO, A.M., SCHREZENMEIER, H., SZER, J., BROWNE, P., MACIEJEWSKI, J.P., SCHUBERT, J., URBANO-ISPIZUA, A., CASTRO, C., SOCIÉ, G., BRODSKY, R.A. - Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br. J. Haematol.* 162, 1 (2013) 62–73.
- (40) BRODSKY, R.A., CASTRO, C., SCHREZENMEIER, H., RISITANO, A.M., SCHUBERT, J., MACIEJEWSKI, J.P., DUEHRSEN, U., LUZZATTO, L., MUUS, P., SZER, J., SOCIÉ, G., HILLMEN, P. - Long term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood.* 116, (2010) 1–2.

- (41) WESTRA, D., WETZELS, J.F.M., VOLOKHINA, E.B., VAN DEN HEUVEL, L.P., VAN DE KAR, N.C.A.J. - A new era in the diagnosis and treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome. *Neth. J. Med.* 70, (2012) 121–9.
- (42) PESSEGUEIRO, P., PIRES, C. - Síndrome hemolítico urémico / Púrpura trombocitopénica trombótica. *Rev. da Soc. Port. Med. Interna.* 12, 2 (2005) 102–116.
- (43) TAYLOR, C.M., MACHIN, S., WIGMORE, S J., GOODSHIP, T. - Clinical Practice Guidelines for the management of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome in the United Kingdom. *Br. J. Haematol.* 148, October (2010) 37–47.
- (44) NESTER, C.M., THOMAS, C.P. - Atypical hemolytic uremic syndrome: what is it, how is it diagnosed, and how is it treated?. *Am. Soc. Hematol.* (2012) 617–625.
- (45) BU, F., BORSA, N., GIANLUIGI, A., SMITH, R.J.H. - Familial atypical hemolytic uremic syndrome: a review of its genetic and clinical aspects. *Clin. Dev. Immunol.* 2012, (2012) 1–9.
- (46) FANG, C.J., RICHARDS, A., LISZEWSKI, M.K., KAVANAGH, D., ATKINSON, J.P. - Advances in understanding of pathogenesis of aHUS and HELLP. *Br. J. Haematol.* 143, 8 (2008) 336–348.
- (47) CAPRIOLI, J., NORIS, M., BRIOSCHI, S., PIANETTI, G., CASTELLETTI, F., BETTINAGLIO, P., MELE, C., BRESIN, E., CASSIS, L., GAMBA, S., PORRATI, F., BUCCHIONI, S., MONTEFERRANTE, G., FANG, C.J., LISZEWSKI, M.K., KAVANAGH, D., ATKINSON, J.P., REMUZZI, G. - Genetics of HUS: The impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood.* 108, (2006) 1267–1279.
- (48) NORIS, M., REMUZZI, G. - Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *N Engl J Med.* 361, (2009) 1676–1687.
- (49) LOIRAT, C., NORIS, M., FREMEAUX-BACCHI, V. - Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr. Nephrol.* 23, (2008) 1957–1972.
- (50) LOIRAT, C., GARNIER, A., SELLIER-LECLERC, A.L., KWON, T. - Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin. Thromb. Hemost.* 36, 6 (2010) 673–681.

- (51) NORIS, M., CAPRIOLI, J., BRESIN, E., MOSSALI, C., PIANETTI, G., GAMBA, S., DAINA, E., FENILI, C., CASTELLETTI, F., SOROSINA, A., PIRAS, R., DONADELLI, R., MARANTA, R., VAN DER MEER, I., CONWAY, E.M., ZIPFEL, P.F., GOODSHIP, T., REMUZZI, G. - Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 5, 10 (2010) 1844–1859.
- (52) HIRT-MINKOWSKI, P., DICKENMANN, M., SCHIFFERLI, J.A. - Atypical hemolytic uremic syndrome: Update on the complement system and what is new. *Nephron - Clin. Pract.* 114, (2010) 219–235.
- (53) ZIPFEL, P.F., SKERKA, C. - Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat. Rev. Immunol.* 9, (2009) 729–740.
- (54) LOIRAT, C., FRÉMEAUX-BACCHI, V. - Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* 6, 1 (2011) 60.
- (55) MOORE, I., STRAIN, L., PAPPWORTH, I., KAVANAGH, D., BARLOW, P.N., HERBERT, A.P., SCHMIDT, C.Q., STANIFORTH, S.J., HOLMES, L.V., WARD, R., MORGAN, L., TIMOTHY, H.J., MARCHBANK, K.J., GOODSHIP, T. - atypical hemolytic uremic syndrome CFHR4 , and with mutations in CFH , CFI , CD46 , and C3 in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *115, 2 (2011) 379–387.*
- (56) ALASFAR, S., ALACHKAR, N. - Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Post-Kidney Transplantation: Two Case Reports and Review of the Literature. *Front. Med.* 1, December (2014) 1–12.
- (57) DELVAEYE, M., NORIS, M., VRIESE, A., ESMON, C.T., ESMON, N.L., FERRELL, G., DEL-FAVERO, J., PLAISANCE, S., CLAES, B., LAMBRECHTS, D., ZOJA, C., REMUZZI G., CONWAY, E.M. - Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 361, 4 (2009) 345–357.
- (58) ALLFORD, S.L., HUNT, B.J., ROSE, P., MACHIN, S.J. - Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br. J. Haematol.* 120, 4 (2003) 556–573.

- (59) CAMPISTOL, J.M., ARIAS, M., ARICETA, G., BLASCO, M., ESPINOSA, M., GRINYÓ, J.M., PRAGA, M., TORRA, R., VILALTA, R., RODRÍGUEZ, S. - Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Soc. Española Nefrol.* 33,1 (2013) 27–45.
- (60) SCHMIDTKO, J., PEINE, S., EL-HOUSSEINI, Y., PASCUAL, M., MEIER, P. - Treatment of atypical hemolytic uremic syndrome and thrombotic microangiopathies: A focus on eculizumab. *Am. J. Kidney Dis.* 61, 2 (2013) 289–299.
- (61) KAVANAGH, D., GOODSHIP, T. - Atypical hemolytic uremic syndrome. *Curr. Opin. Hematol.* 17, (2010) 432–438.
- (62) LEGENDRE, C.M., LICHT, C., MUUS, P., GREENBAUM, L.A., BABU, S., BEDROSIAN, C., BINGHAM, C., COHEN, D.J., DELMAS, Y., DOUGLAS, K., EITNER, F., FELDKAMP, T., FOUQUE, D., FURMAN, R.R., GABER, O., HERTHELIUS, M., HOURMANT, M., KARPMAN, D., LEBRANCHU, Y., MARIAT, C., MENNE, J., MOULIN, B., NÜRNBERGER, J., OWAGA, M., REMUZZI, G., RICHARD, T., SBERRO-SOUSSAN, R., SEVERINO, B., SHEERIN, N.S., TRIVELLI, A., ZIMMERHACKL, L.B., GOODSHIP, T., LOIRAT, C. - Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 368, (2013) 2169–2181.
- (63) RATHBONE, J., KALTENTHALER, E., RICHARDS, A., TAPPENDEN, P., BESSEY, A., CANTRELL, A. - A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *BMJ Open.* 3, (2013) 1-10.

ANEXO I  
TABELA-RESUMO DO ESTUDO CLÍNICO

Data de internamento	Idade	Sexo	Diagnóstico	História Clínica		História Clínica (continuação)							Eculizumab				Tratamento de suporte				Observações									
				História Clínica	Intervenção terapêutica	Estudos complementares ao internamento							Objectivo do tratamento	Data de Início	Duração do tratamento	Custo do tratamento	Objectivo do tratamento	Data de Início	Duração do tratamento	Custo do tratamento										
23/05/2014	37	Masculino	Síndrome Hemolítico urémico atípico (SHUA) por mutação genética no regulador do complemento MCP e CPH, dependente de hemodiálise e com hemólise persistente.	23/05/2014	Microangiopatia trombótica com lesão renal aguda; Hipertensão arterial classe I; <b>Anemia hemolítica</b> (Hemoglobina 10g/dL, presença de esquizócitos no sangue periférico); <b>Trombocitopenia</b> (plaquetas 7000x10 <sup>3</sup> ); <b>LDH</b> 1562 U/L e <b>sedimento urinário activo</b>	23/05/2014	Doente iniciou hemodiálise com administração de plasma fresco congelado; Iniciou corticoterapia (metilprednisolona e prednisolona).							Negativo	Negativo	Negativo	Cardiomegalia, hepatomegalia e presença de nodulações hipodensas de dimensões reduzidas	Ataxia cerebelosa autossómica dominante	Negativo	Negativo	Previsão		21/08/2014	Pelo menos 6 meses	Fase inicial (900mg por 4 semanas)	69 202,69 €	24/05/2014	2 Unidades de plasma fresco congelado	378,36 €	Leptospirose (1996), com envolvimento cardíaco com colocação de pacemaker.
					Total		92 270,25 €	26/05/2014	2 Unidades de plasma fresco congelado	378,36 €																				
					Real		Custo por Ciclo	10/06/2014	2 Unidades de plasma fresco congelado	378,36 €																				
				27/05/2014	Biópsia renal.	28/05/2014	Iniciou <b>plasmaferese</b> (3 sessões em dias alternados de um volume corporal, com reposição integral de plasma fresco).												17/06/2014	2 Unidades de plasma fresco congelado	378,36 €	Nesta mutação específica, o benefício da plasmaferese não é tão evidente pelo facto do MCP não ser uma proteína circulante.								
					Glomerulonefrite membranoproliferativa, por estudo anatomopatológico renal.	?	Suspensão da plasmaferese, mantendo a hemodiálise.	Doseamento de imunoglobulinas séricas	Crioglobulinas	Doseamento sobre sérico	Atividade do complemento	Hemoculturas e uroculturas			21/08/2014	3 ampolas de Eculizumab	16 070,76 €			18/06/2014	2 Unidades de plasma fresco congelado	378,36 €	Durante a segunda biópsia renal, teve como complicação hemorragia da artéria polar inferior do rim esquerdo com hemoperitoneu que motivou nefrectomia.							
					Para exclusão de causas secundárias, realizaram-se vários estudos, entre eles o estudo das mutações genéticas. Revelou-se uma <b>mutação pontual no gene CD46</b> , que codifica a proteína <b>MCP</b> , e no <b>gene do factor H do complemento</b> . Ambos estão associados ao SHUA. Complemento C3 e C4 não registavam alterações.												28/08/2014	3 ampolas de Eculizumab	16 070,76 €											
				13/06/2014	Trombocitopenia, agravamento dos níveis de LDH e esquizócitos no sangue periférico.	13/06/2014	<b>Reiniciou a plasmaferese</b> (4 sessões diárias)										04/09/2014	3 ampolas de Eculizumab	16 070,76 €											
				14/06/2014	Repetição da biópsia renal, que não revelou alterações típicas de microangiopatia trombótica. Lesão endotelial persistente que pode ocorrer no contexto de SHUA.												11/09/2014	3 ampolas de Eculizumab	16 070,76 €											
					Endocardite a <i>Staphylococcus aureus</i> meticilina-resistente associado ao cateter venoso central.	?	Cumpriu 40 dias de antibioterapia com Linezolida.										18/09/2014	4 ampolas de Eculizumab	21 415,47 €											
								Negativo	Normal	y	Hipocomplementémia C3 com C4 normal. O estudo molecular dos genes revelou uma mutação pontual no gene CD46 que codifica a proteína MPC e uma mutação no gene do factor H do complemento.	Negativo			02/10/2014	4 ampolas de Eculizumab	21 415,47 €													
																	16/10/2014	4 ampolas de Eculizumab	21 415,47 €	Total		5 864,58 €								
																	31/10/2014	4 ampolas de Eculizumab	21 415,47 €											
																	<b>Total</b>	28 ampolas de Eculizumab	151 125,12 €	09/10/2014		Hemodiálise 3 vezes por semana	- €							

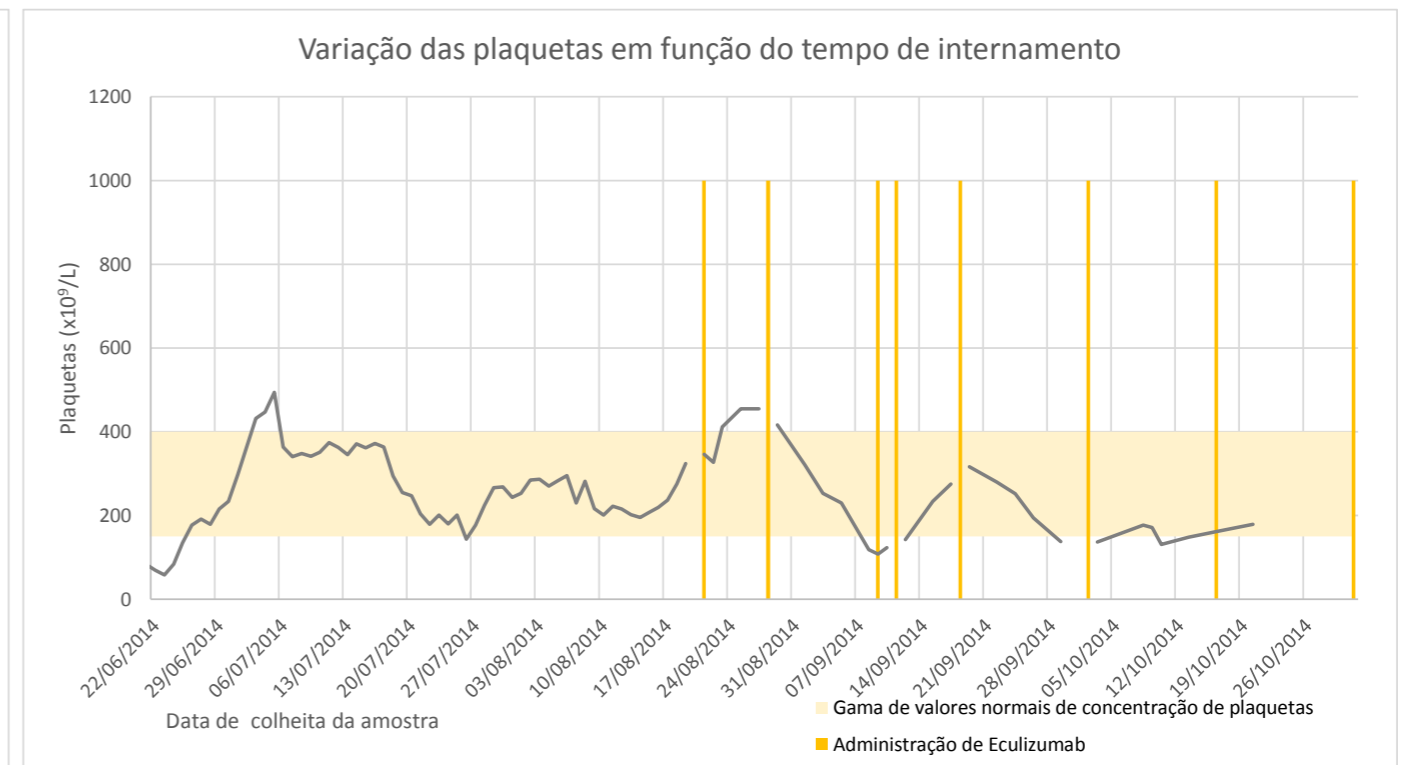
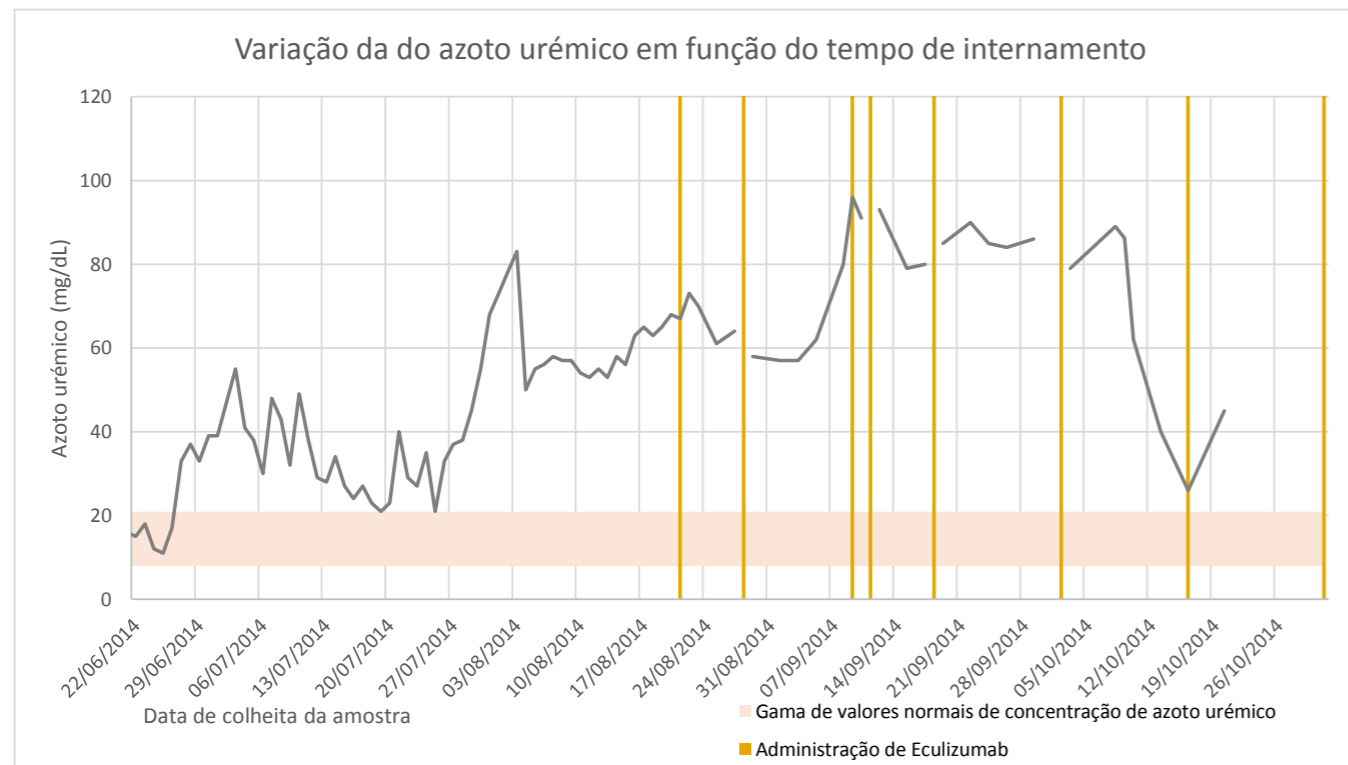
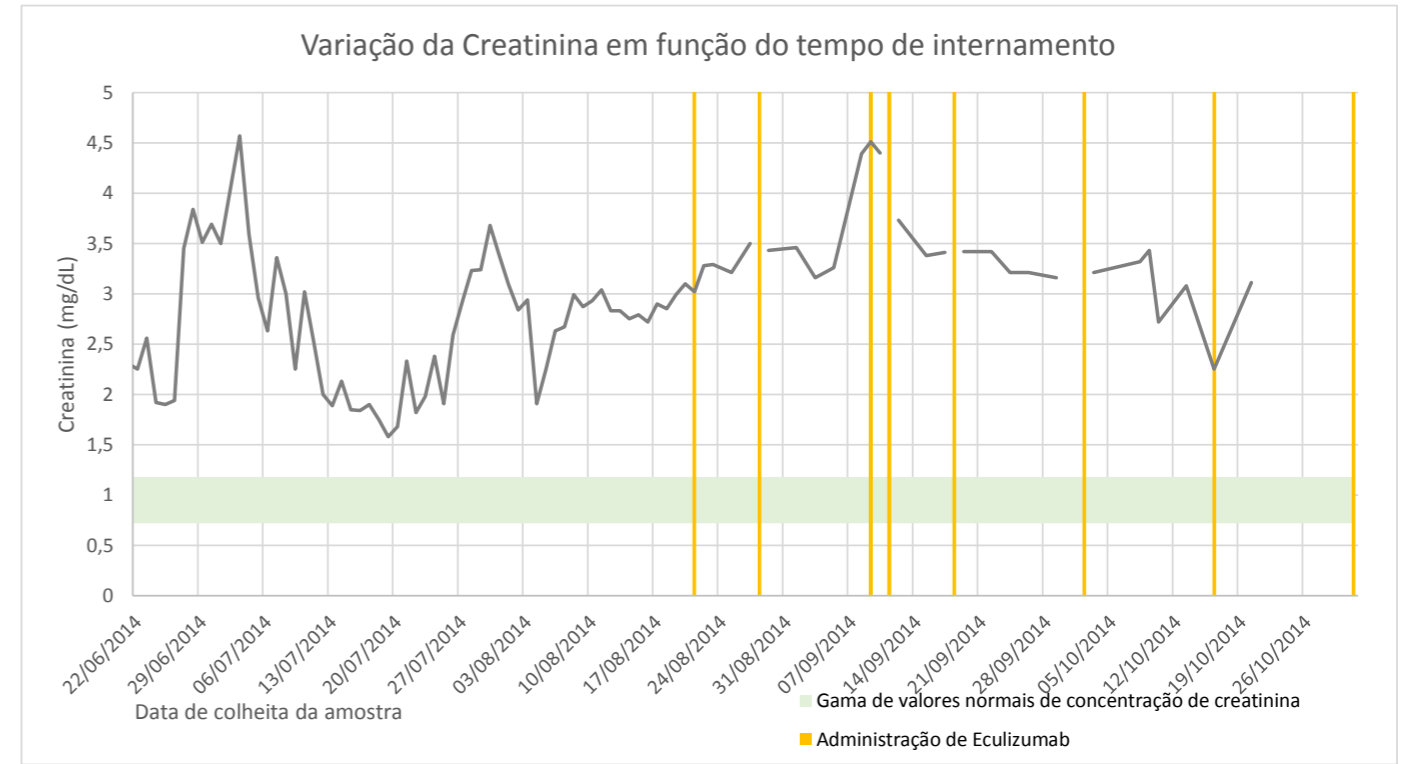
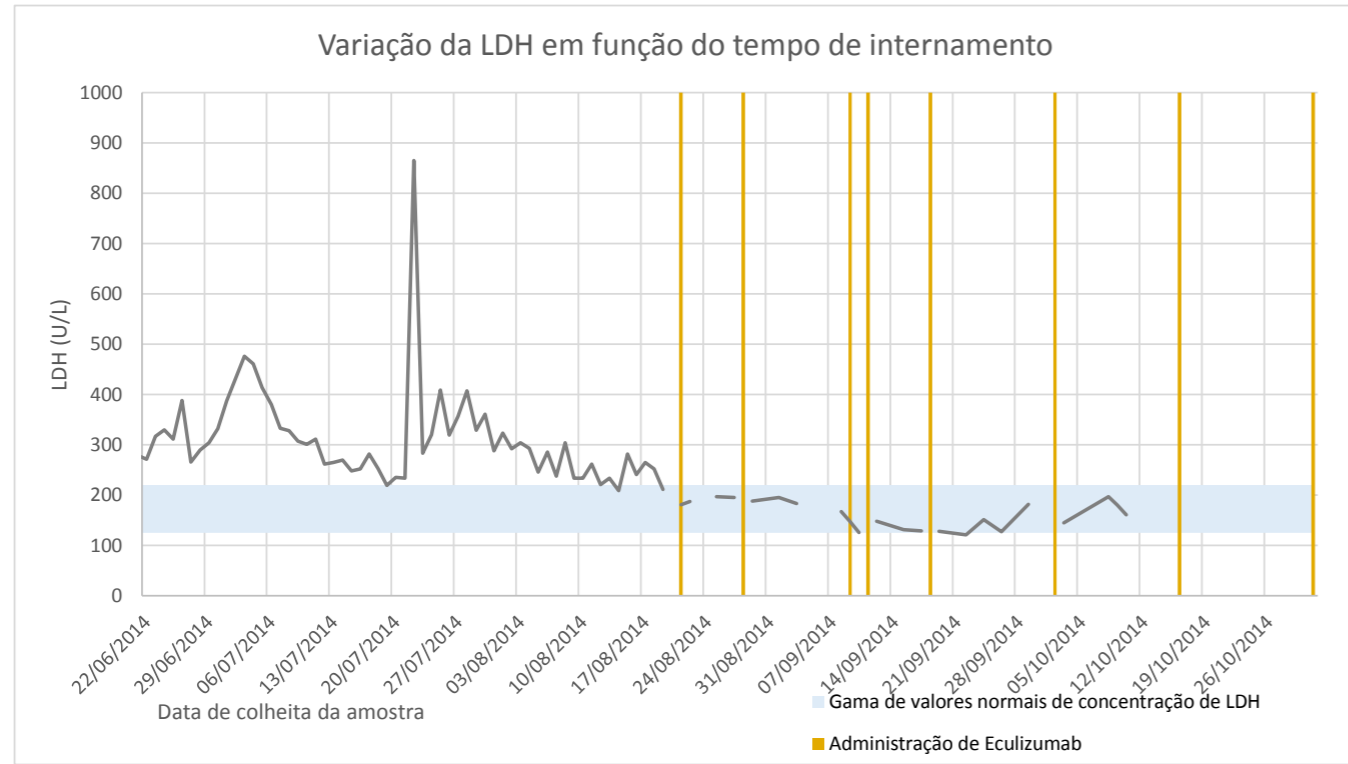
Siglas e acrónimos: ANA - Anticorpos anti-núcleo; ANCA - Anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilo ; ENA - Antígenos nucleares extraíveis, Anti-MGB - Anticorpo anti-membranoglomerular ; FR - Fator reumatóide, HBV - Vírus da Hepatite B, HCV - Vírus da Hepatite C, HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana, SAF -Anticorpo anti-fosfolípido TAC - Termografia axial computadorizada



## FOLHA MODELO PARA MONITORIZAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO ECULIZUMAB

Código de identificação do utente	
Sexo	Idade:
Diagnóstico	
Outras patologias	
Vacina contra Neisseria meningitidis	Data:
Início da monitorização:	Rubrica do monitor:

Data da administração do Eculizumab	Dose	Data da colheita	Monitorização dos marcadores				Registo de eventos relacionados com a patologia	Registo de efeitos adversos ao medicamento
			LDH (U/L)	Creatinina (mg/dL)	Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	Azoto urémico (mg/dL)		



**ANEXO III  
RESULTADOS ANALÍTICOS**

Data de colheita da amostra	LDH (U/L)	Azoto (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	Eculizumab
22/06/2014	271	15	2,25	69	
23/06/2014	317	18	2,56	58	
24/06/2014	330	12	1,92	84	
25/06/2014	311	11	1,9	135	
26/06/2014	388	17	1,94	177	
27/06/2014	266	33	3,45	191	
28/06/2014	290	37	3,84	179	
29/06/2014	304	33	3,51	215	
30/06/2014	332	39	3,69	234	
01/07/2014	387	39	3,5	297	
02/06/2014	426	35	3,35	351	
03/07/2014	476	55	4,57	432	
04/07/2014	461	41	3,59	447	
05/07/2014	414	38	2,96	494	
06/07/2014	380	30	2,63	363	
07/07/2014	333	48	3,36	340	
08/07/2014	328	43	3	348	
09/07/2014	307	32	2,25	341	
10/07/2014	301	49	3,02	351	
11/07/2014	311	38	2,52	374	
12/07/2014	262	29	2	362	
13/07/2014	265	28	1,89	345	
14/07/2014	270	34	2,13	371	
15/07/2014	248	27	1,85	361	
16/07/2014	252	24	1,84	372	
17/07/2014	282	27	1,9	363	
18/07/2014	253	23	1,75	294	
19/07/2014	219	21	1,58	255	
20/07/2014	235	23	1,68	247	
21/07/2014	234	40	2,33	204	
22/07/2014	865	29	1,82	179	
23/07/2014	283	27	1,98	201	
24/07/2014	320	35	2,38	180	
25/07/2014	409	21	1,91	201	
26/07/2014	319	33	2,59	143	
27/07/2014	357	37	2,92	177	
28/07/2014	407	38	3,23	224	
29/07/2014	329	45	3,24	266	
30/07/2014	361	55	3,68	268	
31/07/2014	288	68	3,38	243	
01/08/2014	323	73	3,09	253	
02/08/2014	292	78	2,84	285	
03/08/2014	304	83	2,94	287	
04/08/2014	293	50	1,91	270	
05/08/2014	246	55	2,25	283	
06/08/2014	286	56	2,63	295	
07/08/2014	238	58	2,67	230	
08/08/2014	304	57	2,99	282	
09/08/2014	234	57	2,87	216	
10/08/2014	234	54	2,93	201	
11/08/2014	262	53	3,04	222	
12/08/2014	221	55	2,83	215	
13/08/2014	234	53	2,83	202	
14/08/2014	209	58	2,75	195	
15/08/2014	282	56	2,79	208	
16/08/2014	241	63	2,72	219	
17/08/2014	265	65	2,9	237	
18/08/2014	252	63	2,85	275	
19/08/2014	211	65	2,99	324	
20/08/2014		68	3,1		
21/08/2014	181	67	3,02	346	Administração
22/08/2014	187	73	3,28	327	
23/08/2014		70	3,29	411	
25/08/2014	197	61	3,21	455	
27/08/2014	195	64	3,5	455	
28/08/2014					Administração
29/08/2014	188	58	3,43	416	
01/09/2014	195	57	3,46	321	
03/09/2014	183	57	3,16	253	
05/09/2014		62	3,26	230	
08/09/2014	167	80	4,39	118	
09/09/2014	147	96	4,51	108	Administração
10/09/2014	126	91	4,4	123	
11/09/2014					Administração
12/09/2014	148	93	3,73	142	
15/09/2014	131	79	3,38	234	
17/09/2014	129	80	3,41	275	
18/09/2014					Administração
19/09/2014	128	85	3,42	316	
22/09/2014	121	90	3,42	280	
24/09/2014	151	85	3,21	252	
26/09/2014	127	84	3,21	194	
29/09/2014	182	86	3,16	138	
02/10/2014					Administração
03/10/2014	145	79	3,21	137	
08/10/2014	197	89	3,32	177	
09/10/2014	180	86,2	3,43	171	
10/10/2014	161	62	2,72	131	
13/10/2014		40	3,08	148	
16/10/2014	124	26	2,25	162	Administração
20/10/2014		45	3,11	179	
31/10/2014					Administração