

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso Biomedicina
TA-12

Gabrielli Galbiati Terra
Laura Domiquili Calderan
Marina Martines

**COMPARAÇÃO TERAPÊUTICA ENTRE RAVULIZUMAB, ECULIZUMAB E
PEGCETACOPLAN NA HEMOGLOBINÚRIA PAROXISTICA NOTURNA:
IMPACTOS HEMATOLÓGICOS, BENEFÍCIOS E LIMITAÇÕES.**

São Paulo
2025.1

**Gabrielli Galbiati Terra
Laura Domiquili Calderan
Marina Martines**

**COMPARAÇÃO TERAPÊUTICA ENTRE RAVULIZUMAB, ECULIZUMAB E
PEGCETACOPLAN NA HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA:
IMPACTOS HEMATOLÓGICOS, BENEFÍCIOS E LIMITAÇÕES.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Biomedicina do
Centro Universitário São Camilo, orientado
pela Profa. Dra. Juliana Vieira dos S. Bianchi,
como requisito parcial para obtenção do
título de Biomédico.

**São Paulo
2025.1**

RESUMO

A Hemoglobinúria paroxística noturna é um distúrbio hematopoiético clonal caracterizado por uma mutação somática ligada ao cromossomo X no gene da classe A de biossíntese de âncora de fosfatidilinositol glicano, esta é responsável por acarretar uma deficiência completa ou parcial em um grupo de proteínas afixadas à superfície celular por uma âncora de glicosilfosfatidilinositol, onde existem duas proteínas de grande importância, CD55 e CD59, que realizam a regulação do sistema complemento. Apesar de ser uma doença rara e de pouca prevalência no mundo, é de suma importância investimentos no diagnóstico e tratamento, afinal, apesar de pouco prevalente, ainda afeta muitas vidas. Com isso, o intuito desta revisão sistemática é realizar uma análise comparativa entre os tratamentos para Hemoglobinúria paroxística noturna clássica, abordando as vantagens e desvantagens das terapias atuais designadas no tratamento relatando as implicações hematológicas no paciente. Esta revisão sistemática foi realizada utilizando as plataformas *PubMed*, *Scielo*, *Google Acadêmico*, utilizando artigos postados entre 2000 e 2025. Com isso, foi observado que os tratamentos farmacológicos atuais, os inibidores de C5 Eculizumab e Ravulizumab apresentam dados favoráveis e benéficos para os pacientes em uso, entretanto, revelaram algumas desvantagens como a ineficiência em normalizar a hemoglobina e a enzima lactato desidrogenase. Outra abordagem de tratamento desenvolvida recentemente é o inibidor de C3 Pegcetacoplan, que comparado aos inibidores de C5, se mostrou superior ao tratamento concorrente, realizando a normalização dos parâmetros de hemoglobina e lactato desidrogenase. Concluindo que nenhum tratamento farmacológico desenvolvido foi 100% eficaz e capaz de proporcionar cura ao paciente.

PALAVRAS-CHAVE

Eculizumab, Ravulizumab, Pegcetacoplan, Hemoglobinúria paroxística noturna, Tratamento

ABSTRACT

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is a clonal hematopoietic disorder characterized by a somatic mutation linked to the X chromosome in the class A gene for biosynthesis of phosphatidylinositol glycan, this is responsible for causing a complete or partial deficiency in a group of proteins attached to the cell surface by a glycosylphosphatidylinositol anchor, where there are two proteins of great importance, CD55 and CD59, which carry out the regulation of the complement system. Despite being a rare disease and low prevalence in the world, it is of paramount importance investments in diagnosis and treatment, after all, although not prevalent, still affects many lives. Thus, the purpose of this systematic review is to perform a comparative analysis between treatments for classical paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, addressing the advantages and disadvantages of current therapies designated in treatment reporting the hematological implications on the patient. This systematic review was carried out using the platforms PubMed, Scielo, Google Scholar, using articles posted between 2000 and 2025. Thus, it was observed that the current pharmacological treatments, C5 inhibitors Eculizumab and Ravulizumab present favorable and beneficial data for patients in use, however, revealed some disadvantages such as inefficiency in normalizing hemoglobin and lactate dehydrogenase enzyme. Another recently developed treatment approach is the C3 inhibitor Pegcetacoplan, which compared to C5 inhibitors, was superior to concurrent treatment, performing the normalization of hemoglobin and lactate dehydrogenase parameters. Concluding that no pharmacological treatment developed was 100% effective and able to provide cure to the patient.

KEYWORDS:

Paroxysmal nocturnal hemoglobinúria, Eculizumabe, Ravulizumabe, Pegcetacoplan, Treatment

Sumário

1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVOS	6
3. METODOLOGIA	7
4. FISIOPATOLOGIA	7
5. DIAGNÓSTICO	10
6. MANIFESTAÇÕES	12
6.1 MANIFESTAÇÕES ANTES DO TRATAMENTO PARA HPN	13
7. TRATAMENTO	15
8. INIBIDOR DE C5	15
9. CLASSIFICAÇÃO PARA DETERMINAR A ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO	16
10. ECULIZUMAB	16
11. RAVULIZUMAB	17
12. VANTAGENS E DESVANTAGENS	19
13. INIBIDOR DE C3	21
14. PEGCETACOPLAN	21
15. BENEFÍCIOS ESPERADOS DURANTE O TRATAMENTO	22
16. DIFERENÇA ENTRE OS 3 MEDICAMENTOS	22
17. CONCLUSÃO	26
REFERÊNCIAS	28

1. INTRODUÇÃO

A primeira descrição de Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) foi feita pelo Doutor Paul Strübing, em 1882, onde foi descrito o caso clínico de um homem de 29 anos com fadiga, dor abdominal e paroxismos noturnos graves de hemoglobinúria, foi então concluído que a hemólise ocorria por via intravascular, pela observação do plasma do paciente ficar com a coloração avermelhada após ataques graves de hemoglobinúria. Após isso, apenas em 1925, Enneking, foi quem introduziu o termo hemoglobinúria noturna paroxística. E em 1937, Thomas Ham relatou que eritrócitos de HPN eram hemolisados quando incubados com soro normal e acidificado, com essa descoberta foi que resultou no primeiro teste de diagnóstico para HPN, o teste de soro acidificado (Ham)¹.

Na década de 1980, com mais estudos sendo desenvolvidos sobre a doença, foi descoberto que a HPN, é um distúrbio hematopoiético clonal, não maligno, caracterizado pela deficiência global em um grupo de proteínas afixadas à superfície celular por uma âncora de glicosilfosfatidilinositol (GPI), onde existem duas das proteínas ancoradas GPI ausentes (CD55 e CD59), que regulam o complemento. Foi descoberto também que uma mutação somática ligada ao cromossomo X no gene da classe A de biossíntese de âncora de fosfatidilinositol glicano (PIGA) é responsável pela deficiência completa ou parcial de proteínas âncora GPI¹.

É uma doença rara que atinge 1 em 1,5 milhões de pessoas e, com isso, há poucos dados epidemiológicos. Ela consiste em ser uma doença adquirida, não havendo dados ou evidências sobre o aumento de incidência dentro de famílias².

Ao decorrer dos anos após a descoberta da HPN, foram realizados diversos estudos para desmistificar tudo o que a doença causa, com isso, foi visto que havia 3 subtipos, sendo classificadas como: HPN clássica, HPN associada a anemia aplástica (AA) e HPN subclínica².

2. OBJETIVOS

O objetivo do nosso trabalho é retratar as vantagens e desvantagens das terapias usadas no tratamento para Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) clássica,

relatando implicações hematológicas no paciente. E com isso, trazer uma análise comparativa entre os tratamentos.

3. METODOLOGIA

Revisão de literatura realizada em Fevereiro de 2025, utilizando as plataformas PubMed, Scielo, Google acadêmico. Na qual foram utilizados 44 artigos, selecionados pelo critério de disponibilidade gratuita na íntegra e publicados entre os anos de 2000 e 2025.

4. FISIOPATOLOGIA

É descrito um polimorfismo clínico na HPN, possuindo três formas diferentes identificadas, sendo elas a clássica, a associada a AA e a subclínica.^{3,4}

A forma clássica tende a afetar principalmente os jovens, fazendo com que sofram de uma anemia hemolítica intravascular crônica podendo ser devido a ativação contínua do complemento por meio de uma infecção, ou por longos períodos rápidos de hemólise que resultam na ativação do complemento, podendo ser devido a infecção, cirurgia, atividade extenuante e ingestão de álcool. Pode ser notado uma anemia, hemoglobinúria, icterícia, fadiga, mal-estar, e é comum agravamento da hemólise durante a infecção, não se tem evidências de falência medular óssea e são comuns eventos trombóticos^{3,4}.

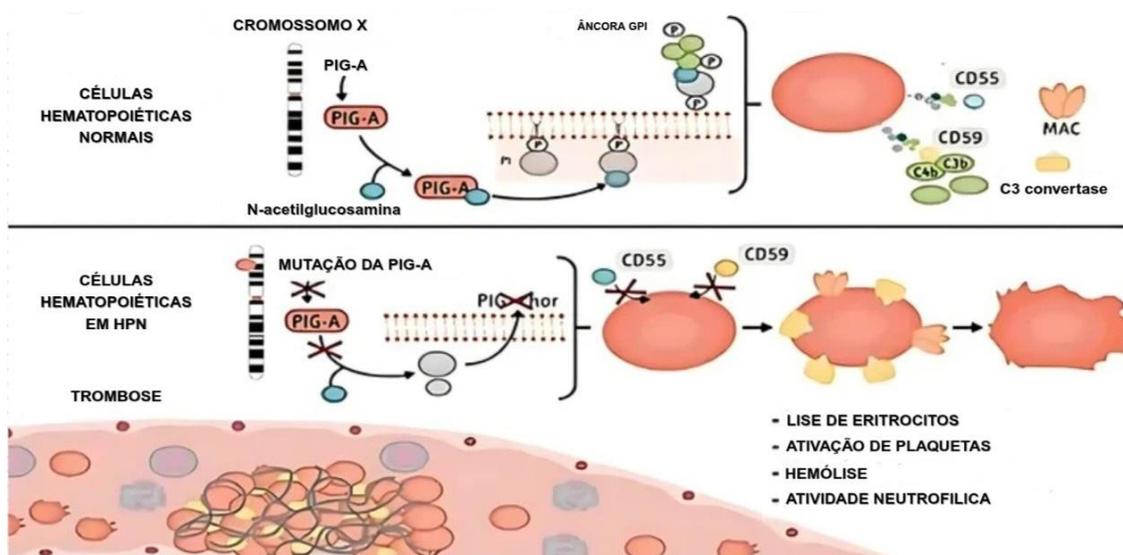
Metade dos pacientes de HPN sofrem de doenças infecciosas recorrentes devido a uma presente baixa na contagem de plaquetas e neutrófilos, sendo segunda causa de morte em pacientes com HPN e o risco de se desenvolver uma síndrome mielodisplásica (SMD) ou uma leucemia mieloide aguda (LMA) são baixos, mas são cem vezes maior do que para a população em geral^{3,4}.

A maioria dos pacientes com HPN apresentam uma associação com a anemia aplásica (AA) pela evidência medular, a maioria dos pacientes expressam apenas um pequeno clone de HPN. Pode-se encontrar hemólise associada a duas ou três citopenias (trombocitopenia, neutropenia) e uma anemia relevante bem característica da doença, mas em geral a insuficiência da medula óssea domina o quadro clínico^{3, 4, 5}.

A HPN subclínica pode ser diagnosticada quando o clone da HPN está maior que 1%, podem ser encontrados clones de HPN em estados patológicos como AA e SMD. Quando a HPN estiver associada a AA, se obteve uma alta probabilidade de resposta a terapia imunossupressoras e um prognóstico favorável. Quando temos a HPN associada a SMD de baixo risco, temos anormalidades morfológicas menos pronunciadas das células sanguíneas, trombocitopenia mais grave, menor taxa de progressão para LMA clínico^{3,4}.

A hemólise na HPN é mediada por complemento, sendo um resultado direto das células de HPN que adquirem uma deficiência de proteínas reguladoras do complemento. É de conhecimento geral que a HPN é uma doença caracterizada como um distúrbio hematopoiético clonal não maligno caracterizado pela ausência de proteínas ancoradas em glicosilfosfatidilinositol, portanto, a mutação somática no gene PIG-A, causa uma deficiência completa ou parcial das proteínas ancoradas em GPI-APs, onde esse gene seria essencial para a primeira etapa da biossíntese da âncora GPI, que é relatado em praticamente todos os casos documentados de HPN^{1,3}.

Figura 1. Fisiopatologia da Hemoglobinúria Paroxística Noturna.

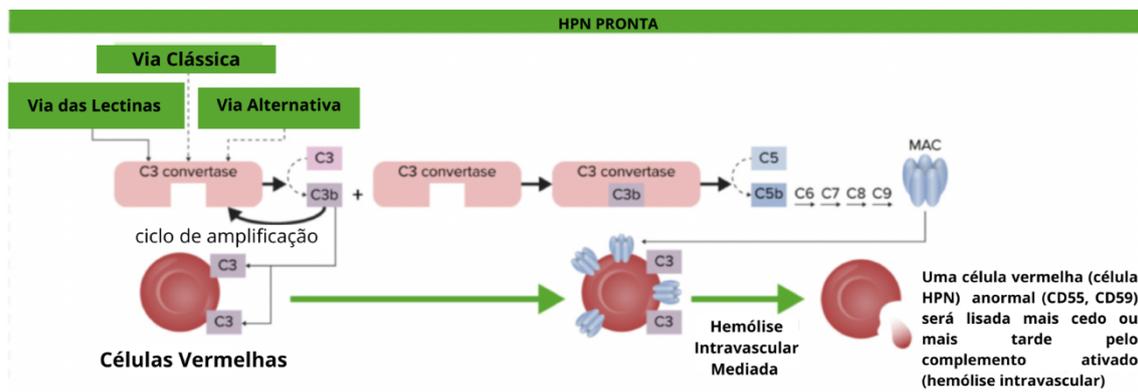


Fonte: Ortiz. (2020) ⁴

Na figura 1, se observa o processo fisiológico das células hematopoéticas, onde o cromossomo X é livre de qualquer tipo de mutação somática, resultando no gene PIG-A realizando a biossíntese das proteínas ancoradas em GPI-APs. Com isso, se obtém as proteínas ancoradas em GPI, CD55 e CD59, que respectivamente, são responsáveis pelo

fator acelerador de decaimento do complemento que acelera a taxa de destruição de C3-convertase ligada à membrana assim, reduzindo a quantidade de C3 dissociada a C3a e C3b, e o fator inibidor do complexo de ataque à membrana (CAM), por meio da interação direta com o complexo de ataque à membrana para impedir a formação do poro lítico na superfície celular a partir da agregação de C9, na ausência de ambos, os eritrócitos se tornam mais sensíveis à hemólise intravascular e trombose, já que eles possuem a função de proteger os eritrócitos contra esses eventos da lise mediada pelo complemento (figura 2)^{1, 3, 6, 7, 8}. Na segunda ilustração, observa-se a mutação no gene PIG-A, interferindo na biossíntese destas proteínas de forma parcial ou completa, deixando as células susceptíveis a ação do sistema complemento, consequentemente desencadeando principalmente a hemólise intravascular.

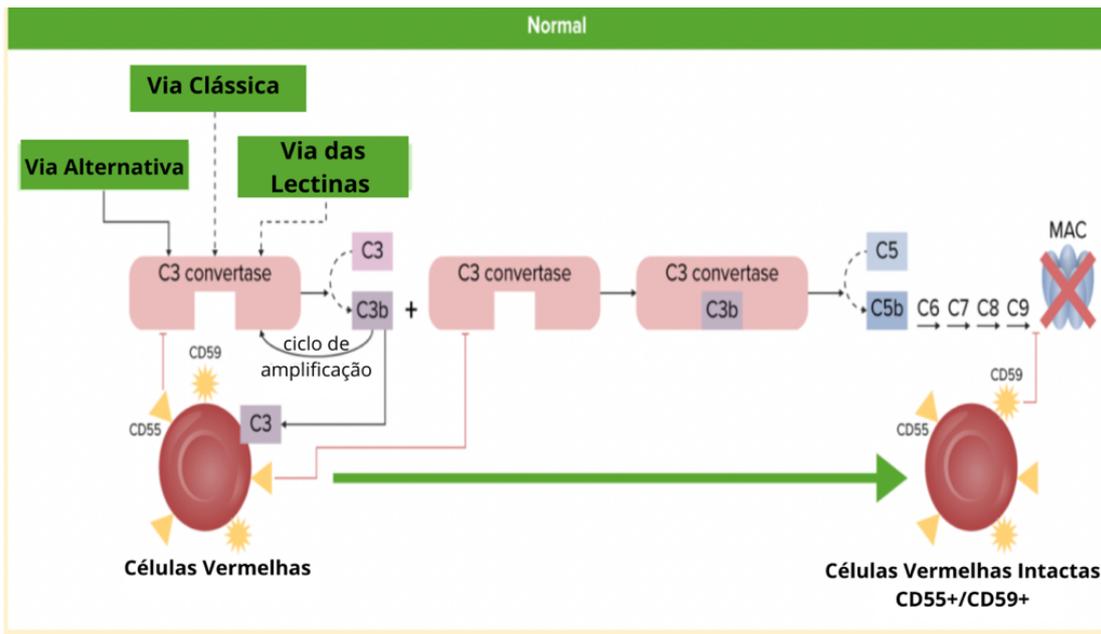
Figura 2. Célula HPN anormal



Fonte: Anon. (2025)⁹

O sistema complemento aumenta a capacidade do corpo de combater doenças. É como um amplificador do sistema imunológico, ajudando-o a remover quaisquer microrganismos estranhos, como vírus, bactérias ou outros organismos que possam causar doenças, bem como células e tecidos danificados⁹. O sistema é composto por uma cadeia rigidamente regulada de mais de 30 proteínas que interagem em sequência e que necessitam da ativação de enzimas e ligação à membrana celular, o que acaba gerando produtos com propriedades imunoprotetoras, imunorreguladoras, pró-inflamatórias e citolíticas. Caracterizado por três vias, sendo elas via clássica, via lectina e via alternativa^{1, 3, 7}.

Figura 3: Fisiopatologia normal das células normais



Fonte: Anon (2025)⁹

Todas as vias iniciam uma cascata de eventos proteolíticos resultando na formação de C5 convertase (Figura 3). Tendo a função de clivar a molécula de C5 em C5b e C5a. Enquanto o C5a sai para induzir inflamação, o C5b liga-se, por sua vez, a C6, C7 e C8 para formar o complexo C5b-8. A ligação de C9 forma o C5b-9 ou Complexo Lítico de Membrana (CLM). Este complexo liga-se à membrana das células-alvo e provoca a formação de “poros”, denominados como Complexo de Ataque à Membrana (CAM), que permitem um fluxo descontrolado de água e íons, e lise celular subsequentes¹⁰.

5. DIAGNÓSTICO

O curso clínico da HPN é extremamente variável, entretanto, é levado em consideração alguns sinais e sintomas clínicos e resultados de exames realizados inicialmente sendo eles exames não específicos para que tenha a exclusão de outras doenças e de acordo com os resultados negativos inicia-se uma série de exames específicos para HPN, que são eles: Teste da Antiglobulina Direto (TAD), marcadores laboratoriais de hemólise como hemoglobinúria, níveis de haptoglobina e hemossiderinúria, hemograma completo, contagem de reticulócitos, lactato desidrogenase (LDH), bilirrubina, avaliação de estoques de ferro, aspirado e/ou biópsia

de medula óssea. Todos os pacientes diagnosticados com anemia hemolítica crônica adquirida, AA ou SMD, com teste TAD positivo, principalmente aqueles com hemoglobinúria, devem ser investigados para HPN¹¹.

O tromboembolismo não se enquadra na triagem de rotina para HPN, pois não é preconizado pela ANVISA, é uma manifestação clínica incomum vista em apenas 5% dos casos, mas é recomendado em casos de trombose em lugares incomuns como veias intra-abdominais, veias cerebrais. Até a década de 90, dois testes eram muito utilizados no diagnóstico da HPN. O teste de hemólise ácida (HAM) e o teste de sacarose¹¹.

Em um primeiro momento após a descoberta da HPN, era utilizado o teste de HAM, que é realizado incubando os eritrócitos em um meio de soro acidificado, esse meio ativa o sistema complemento levando à hemólise das células com fenótipo de HPN. Juntamente com outro teste, o da Sacarose, que leva a hemólise de eritrócitos sensíveis, pois a sacarose ativa a via clássica do complemento. Ambos os testes possuem baixa sensibilidade, e podem dar resultados falso negativos em pacientes com clones pequenos, que passaram por crises de hemólise ou transfusão de sangue. Atualmente, o diagnóstico padrão ouro é a citometria de fluxo, pelo fato de ambos os testes serem pouco específicos e sensíveis¹¹.

A citometria de fluxo é o método mais utilizado atualmente no diagnóstico da HPN, pois pode detectar a anomalia presente na doença. É necessário ter em mente que as células sanguíneas dos pacientes com HPN são consideradas como verdadeiros mosaicos genéticos devido à presença simultânea de células que expressam normalmente as proteínas ancoradas em GPI, células que tem uma deficiência parcial das proteínas ancoradas em GPI e células que possuem uma deficiência completa das proteínas ancoradas. Com isso, as proteínas ancoradas, CD55 e CD59, são detectadas por anticorpos monoclonais específicos, eles possuem afinidade específica em proteínas ancoradas em GPI, que serão utilizados para detectar pequenas populações de células HPN. Para que seja possível detectar essa anomalia, são comumente utilizados anticorpos anti-CD55 e anti-CD59, porém, em alguns estudos foi averiguado que usufruir apenas destes anticorpos pode levar a resultados falso-positivo e falso-negativo pelo fato de que há deficiências congênicas raras de CD55 e CD59, se fazendo necessário o uso de pelo menos duas linhagens diferentes de células sanguíneas a fim de evitar esse

risco, pois, pacientes que estiveram em crise hemolítica recente ou passado por transfusão, não será possível detectar os clones de HPN apenas com as hemácias¹¹.

Diante disso, um reagente chamado 'FLAER' (aerolisina fluorescente), uma proteína bacteriana que possui afinidade por GPI-AP, é utilizado no diagnóstico por citometria de fluxo. A aerolisina se liga seletivamente e com alta afinidade à âncora GPI de leucócitos, permitindo uma avaliação precisa do defeito da âncora GPI na doença, garantindo que o resultado obtido está correto. A depender do laboratório que está realizando o diagnóstico, pode-se juntamente utilizar o FLAER com marcadores de neutrófilo, como CD24, CD15 e CD45 ou para marcadores de monócito como CD14, CD64 e CD45, ambas situações com o intuito de garantir a qualidade do diagnóstico da HPN usando pelo menos duas linhagens de células^{7, 12, 13}.

6. MANIFESTAÇÕES

A história natural da HPN foi definida a partir de várias séries de casos analisadas retrospectivamente, em diferentes populações. Não há nenhuma publicação em relação à história natural da HPN em pacientes brasileiros. Os trabalhos publicados estudando pacientes brasileiros analisaram as mutações do gene PIG-A, buscando identificar o perfil de mutação no Brasil. O perfil encontrado foi semelhante nos dois trabalhos: predomínio de mutações pontuais com presença de mutações novas, não anteriormente relatadas^{14, 15}. Estes dados confirmam estudos prévios em relação à grande variabilidade das mutações de PIG-A encontradas em HPN nas diferentes populações e também o fato de que elas não apresentam correlação com o curso clínico da doença¹⁵.

O maior grupo de estudo de história natural da HPN já publicado vem do Registro de Pacientes da Sociedade Francesa de Hematologia. Esta Sociedade realizou o estudo onde acompanhou em média por sete anos 220 pacientes que receberam diagnóstico de HPN na França entre 1950 e 1995, e é considerado grande o suficiente para estabelecer curso clínico e prognóstico da doença e em 2008 houve uma atualização do mesmo, somando 460 pacientes¹⁶.

Embora existam poucos dados sobre a prevalência de HPN no Brasil e no mundo, estima-se que ocorram cerca de 1,3 novos casos de HPN a cada milhão de pessoas. No

contexto do SUS, um estudo indicou que há um caso para cada 237 mil indivíduos. De maneira geral, a HPN é observada de forma semelhante em homens e mulheres. No entanto, a maioria dos pacientes recebe o diagnóstico entre os 20 e 50 anos de idade. Além disso, apenas de 5 a 10% dos casos de HPN são diagnosticados em indivíduos com até 14 anos^{11, 17, 18}.

6.1 MANIFESTAÇÕES ANTES DO TRATAMENTO PARA HPN

Antes de se iniciar qualquer tipo de tratamento que faça a inibição do Sistema complemento, observa-se a presença de alguns sintomas, achados clínicos e laboratoriais.¹

Na HPN devido à hemólise crônica ocorre uma grande morbidade para os pacientes afetados¹⁹. Os pacientes se queixam de letargia, astenia, mialgia difusa e perda da sensação de bem-estar, reduzindo assim a qualidade de vida²⁰. Durante os surtos de hemólise intravascular aguda, os chamados paroxismos, ocorre hemoglobinúria, notada por urina marrom-escura, icterícia e náuseas. Além deste sintoma característico, há depleção tecidual de óxido nítrico (NO), que age na parede vascular para manter tônus e limitar ativação plaquetária e devido a hemólise intravascular, a grande quantidade de hemoglobina livre se associa ao NO²¹, ocasionando sintomas gastrointestinais, dor abdominal, disfagia, espasmo esofágico, disfunção erétil masculina e piora da astenia²². Os sintomas de HPN são geralmente desproporcionais ao grau de anemia¹.

Nos achados laboratoriais da maioria dos pacientes com a doença, observa-se uma pancitopenia ou citopenia, onde apresentam uma relevante anemia onde em alguns casos, o paciente apresenta valores de hemoglobina menor que 10g/dL, associada à leucopenia, com ênfase na diminuição nos valores de neutrófilos, ou à trombocitopenia, com valores menores que 120.000/mm³. Há um aumento nos valores de reticulócitos, pelo fato dos episódios de hemólise devido a ação do sistema complemento, a medula óssea começa a liberar células mais imaturas para tentar compensar a grande perda de hemácias^{11, 17, 18}.

Junto a isso, se observa os níveis séricos da enzima desidrogenase láctica (LDH) alterada, justamente pelo fato de a enzima ser liberada em situações de destruição de hemácias. Esta enzima está tipicamente aumentada em pacientes com HPN, podendo chegar a até 20 vezes o limite superior da normalidade durante paroxismos graves²³. Pode-se ter também um aumento na bilirrubina indireta, e conseqüentemente da bilirrubina total, a Haptoglobina sérica baixa, o que indica uma hemólise intravascular já que a mesma possui a função de se ligar à hemoglobina livre com o intuito de evitar a oxidação, impedindo a liberação de radicais livres e danos celulares^{24, 25, 26}.

Outros achados laboratoriais são os níveis da ferritina sérica baixos, onde está a proteína que possui a função de armazenar o ferro, porém na HPN, devido à relevante anemia e os episódios de hemólise, o armazenamento é consumido para tentar compensar a grave perda de glóbulos vermelhos. Juntamente com este fato, a maioria dos pacientes com a doença apresentam deficiência de ferro devido ao aglomerado de fatores que influenciam nesse resultado. Além disso, os pacientes apresentam deficiência de vitamina B9 pelos episódios hemolíticos^{11, 17, 18, 27, 28}.

Complicações trombóticas são clássicas, podendo ocorrer em mais da metade dos pacientes após 15 anos do diagnóstico, com incidências maiores em latinos e afro-americanos que em orientais ²⁹. Estima-se que cerca de 40% dos pacientes com HPN apresentarão algum evento trombótico ao longo da vida ³⁰, sendo que aqueles com clones maiores estão sob maior risco de desenvolver tromboembolismo^{31, 32,33}. Embora haja evidência de incidência aumentada desta complicação em leitos arteriais³⁴, ela é mais frequente em territórios vasculares venosos, envolvendo principalmente veias hepáticas, cerebrais e sistema venoso profundo dos membros¹⁶.

Outras complicações observadas é a hemocromatose nos pacientes politransfundidos que não eliminam ferro pela urina, infecções transmitidas por hemotransusão e maior incidência de tumores sólidos em relação à população geral corrigida para idade e gênero⁵.

As maiores causas de morte dos pacientes com HPN são trombose, infecção e doenças malignas, podendo ainda ocorrer hemorragia fatal nos pacientes plaquetopênicos. Podendo ter estimativas de sobrevida de 10 anos^{11, 17, 18}.

7. TRATAMENTO

A partir do momento que o paciente é diagnosticado, é necessário se pensar no tratamento mais indicado para HPN, em um segundo momento, é realizado o tratamento da anemia, que por sua vez é o primeiro sintoma clínico^{35, 36}.

Transfusão de Hemácias, com esse tratamento haverá um aumento na concentração de hemoglobina, podendo reduzir a hemólise por meio da supressão da eritropoiese. O mundo ideal é restringir ao mínimo o número de transfusões, mas recomendado em pacientes com anemia sintomática grave^{35, 36}.

Para entendermos melhor os tipos de tratamentos existentes para HPN, deve-se ter em mente que há relatos de casos em que o clone HPN pode persistir por décadas com pouca mudança na situação clínica, e em alguns casos pode realmente diminuir de tamanho, com aparente cura espontânea do paciente. Eles podem coexistir com as células hematopoiéticas normais por anos; há casos em que o paciente tem uma auto cura, seja por uma mudança na condição, onde o clone de HPN para de se expandir, porém ainda está presente, ou em outros casos pode até mesmo regredir em relação às células hematopoiéticas não-HPN (normais)^{35, 36}.

Pensando nas formas de tratamento para a HPN clássica, a primeira escolha de tratamento é o Eculizumab para os pacientes que não apresentam um quadro muito severo de hemólise e que não foram tratados anteriormente com algum inibidor do sistema complemento, principalmente inibidores da proteína C5 do complemento. Diante deste fato, atualmente há principalmente 2 exemplares de tratamentos conhecidos no mercado farmacêutico, além do tratamento de suporte^{35, 36}

8. INIBIDOR DE C5

Os inibidores de C5 é o padrão atual para o tratamento da HPN, tendo foco na diminuição da hemólise intravascular subjacente. Eles são anticorpos monoclonais humanizados para complementar o componente 5 do sistema complemento C, realizando a inibição da formação do complexo de ataque de membrana (CAM) e prevenindo a formação dos poros e, conseqüentemente, a lise celular da hemácia.

Atualmente, existem dois fármacos inibidores de C5 que estão aprovados pela ANVISA para tratamento da HPN, o Eculizumab e Ravulizumab. Entretanto, existem dois problemas ao longo do tratamento para HPN: há pacientes que possuem polimorfismos C5, ou seja, o tratamento com inibidores C5 é ineficaz; e pacientes que não apresentam boa resposta ao tratamento, persistindo nos sintomas de fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, dispneia, anemia ou um grande evento vascular adverso. Conforme os avanços em estudos envolvendo esses inibidores, foi observado que eles possuem grande capacidade de afetar a hemólise intravascular, porém, são ineficazes na hemólise extravascular mediada pelo C3, resultando em pacientes com respostas incompletas, ou seja, pacientes que possuem hemácias revestidas em sua maioria por C5 apresentam melhor resposta comparado a hemácias revestidas predominantemente por C3³⁷.

9. CLASSIFICAÇÃO PARA DETERMINAR A ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO

Um sistema de classificação provisório para HPN foi delineado pelo Tratamento Internacional de Grupos de Interesse da HPN, elaborado por um grupo de especialistas em 2016. Com base neste sistema, após o diagnóstico é necessário uma avaliação clínica mais aprofundada para classificar a atividade da HPN em clássica, sub-clínica ou associada a alguma síndrome de insuficiência medular. Após essa determinação da doença, é necessário avaliar o melhor tipo de tratamento para a condição clínica^{37, 38}.

Com o diagnóstico de HPN clássica, estudos revelam que a melhor linha de tratamento a princípio é o Eculizumab, entretanto, há obstáculos na doença que o fármaco não consegue reverter, nestes casos, a abordagem de tratamento muda juntamente com o fármaco, podendo-se indicar o Ravulizumab^{37, 38}.

10. ECULIZUMAB

A história do Eculizumab (conhecido pelo seu nome comercial Soliris®) começou no início dos anos 2000, porém só foi aprovado pela ANVISA em 2010 para HPN. O Eculizumab foi o primeiro anticorpo monoclonal, sendo um inibidor seletivo da fração C5 do sistema complemento, que irá bloquear a amplificação do complemento terminal,

evitando assim a hemólise crônica. O fármaco tem a sua administração (infusão) a cada 2 semanas, com tempo de meia-vida aproximadamente de 11 dias, possui a sua dose de manutenção recomendada fixa (900 mg a cada 2 semanas \pm 2 dias) em vez de ser baseada no peso ou na área de superfície corporal. O *Soliris*[®] se liga de forma específica a proteína C5, com alta afinidade, inibindo assim a clivagem de C5, em C5a e C5b, e impedindo a formação do complexo de ataque à membrana (CAM)^{35, 37, 38}.

Dezenas de estudos e ensaios clínicos prospectivos e randomizados demonstraram que o medicamento citado é eficaz, seguro e efetivo para o tratamento para a HPN. Tem a efetividade de reduzir a hemólise intravascular, demonstra anemia e níveis de hemoglobina levemente melhoradas, diminuindo a necessidade de transfusões de hemácias em até 66%, acarretando a melhora dos sintomas de fadiga e na medida geral de qualidade de vida. Por outro lado, o uso do Eculizumab causa melhorias sustentáveis nas funções renais, devido a redução dos depósitos de hemossiderina no rim causados pela hemólise intravascular, e atinge níveis normalizados de óxido nítrico e tônus vascular^{35, 37, 38}.

Como benefícios, o Eculizumab consegue trazer estabilização da hemoglobina, entretanto, não consegue atingir os níveis de normalidade na maioria dos casos registrados, portanto, o paciente continua com uma anemia persistente. Resulta na redução dos episódios de hemólise intravascular e estabilização da LDH^{35, 37, 38}

Com tudo, Eculizumab foi um avanço grandioso no tratamento da HPN, produziu melhorias substanciais no tratamento e alterou a mortalidade e morbidade da doença. Em estudos pós comercialização, foi relatado as melhorias na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) associadas aos dados laboratoriais, em especial, níveis de LDH e hemoglobina, e demonstrou reduzir o risco de trombose^{35, 37, 38}.

11. RAVULIZUMAB

O Ravulizumab é um inibidor da fração C5 do complemento terminal de 2^o geração, aprovado pela ANVISA em 2023 com o nome comercial Ultomiris[®], ele se difere do Eculizumab pela substituição de 4 aminoácidos, o que altera a farmacocinética e a farmacodinâmica da molécula fazendo com que se ligue mais especificamente e com alta afinidade a C5, inibindo a clivagem em C5a e C5b^{37, 39}. Evitando da mesma forma a

lise celular. O Ravulizumab fornece os mesmos benefícios do Eculizumab, com segurança e tolerabilidade semelhantes, entretanto ele atinge concentrações terapêuticas em estado de equilíbrio após a sua primeira dose, resultando em um início imediato e completa inibição do sistema complemento até o término da infusão e mantendo o efeito durante os intervalos das doses administradas, que diferente do Eculizumab, o Ravulizumab tem uma meia-vida 4 vezes maior permitindo assim a administração intravenosa com um intervalo maior, sendo a cada 8 semanas^{26, 39}.

O uso do Ravulizumab é recomendado para pacientes com HPN, independente do histórico de transfusões anteriores, e do clone de HPN. Conforme estudos, sabe-se que os pacientes com clone HPN acima de 50% são aqueles com maior probabilidade de apresentar uma hemólise intravascular relevante^{25, 39}.

Com base nos estudos que verificaram a eficácia do Ravulizumab em pacientes que receberam apenas este tipo de inibidor de C5 que, os objetivos primários foram atingidos, conseguindo diminuir a quantidade de transfusão de concentrado de hemácias, maior estabilização da LDH, leve melhora na anemia e fadiga, ausência de hemólise disruptiva e estabilização dos níveis de hemoglobina. Contudo, o estudo conclui que o Ravulizumab é não-inferior ao Eculizumab, revelando que atinge todos os mesmo objetivos primários do Eculizumab e conseguindo ter dados estatísticos mais favoráveis como no caso da diminuição da quantidade de transfusões, onde dos 121 pacientes em estudo com o Eculizumab, reduziu cerca de 63% e o Ravulizumab com 125 pacientes em estudo, cerca de 73%, e na estabilização/normalização da LDH, onde o Eculizumab atingiu 49% e o Ravulizumab 53%, mostrando uma superioridade no tratamento em dois grandes problemas para os pacientes com HPN. Referente aos objetivos secundários, o Ravulizumab se mostrou superior ao Eculizumab, respectivamente, nos seguintes objetivos secundários: Melhora no sintoma de fadiga com 7,07% vs 6,4%, taxa de hemólise disruptiva com 4% vs 10%, e taxa de estabilização da hemoglobina com 68% vs 64%^{25, 39}.

Com isso, o Ravulizumab é a primeira opção terapêutica para pacientes que não receberam tratamento anterior com o anti-C5 que apresentam alta atividade da doença e devido a sua frequência de dosagem que é uma vez a cada quatro a oito semanas e por ser mais específico. Já o Eculizumab é um medicamento menos específico e sua

frequência de dosagem é de uma vez a cada duas semanas e não é baseado no peso do paciente^{25, 39}.

Atualmente, é possível realizar a troca de medicamentos durante o tratamento, entretanto não é apenas ‘trocar os medicamentos’, é necessário estar fazendo o uso do Eculizumab a pelo menos 6 meses, estando clinicamente estáveis, e tendo uma decisão conjunta com o seu prescritor. Durante a transição, o paciente deve receber uma dose de Ravulizumab no momento em que seria dada a próxima dose do Eculizumab, e a depender do plano de tratamento, receber a próxima dose após quatro a oito semanas, para a infusão da dose de manutenção^{25, 39}.

12. VANTAGENS E DESVANTAGENS

Ao decorrer do desenvolvimento de todo e qualquer tipo de medicamento, se observa as vantagens e desvantagens presentes durante o tratamento do paciente^{37, 38, 40, 41}. Neste caso, há algumas que se mostraram relevantes no tratamento da HPN clássica, para o Eculizumab as principais são (Quadro 1):

Quadro 1: Vantagens e desvantagens do Eculizumab

	Vantagens	Desvantagens
Eculizumab	Eficaz e seguro ⁴⁰	Tratamento mais caro ⁴¹
	Se liga de forma específica a C5 ³⁸	Mais recebimento de transfusões ^{40,38}
	Diminuição na quantidade de transfusões ^{37,38}	Tempo de meia vida curto ⁴⁰
	Queda na taxa de eventos trombóticos ^{37,38}	Presença de hemólise disruptiva ^{37, 38}
	Leve estabilização da Hemoglobina ³⁷	Fadiga ³⁷

	Leve estabilização na LDH ^{37,38}	Menores valores de estabilização da hemoglobina e LDH ^{37, 38}
--	--	---

Fonte: Autoria Própria, 2025.

Entretanto, os pacientes que receberam apenas esse inibidor de C5 apresentam outras desvantagens, como: Reação relacionada às infusões, diarreia, náuseas, administração (infusão) a cada 2 semanas, que colabora para os casos de hemólise disruptiva e anemia persistente, em um grau ainda pior em comparativo com o medicamento Ravulizumab. Em um estudo retrospectivo anterior com 93 pacientes fazendo uso do Eculizumab, foi observado que apenas 10% obtiveram uma resposta completa ao medicamento, ou seja, ausência de transfusões, normalização da hemoglobina e LDH, e contagem de reticulócitos normalizada, revelando uma porcentagem muito baixa de recuperação em um tratamento de alto custo^{37, 38, 40, 41}.

Para o Ravulizumab as principais vantagens e desvantagens presentes foram (Quadro 2):

Quadro 2: Vantagens e desvantagens do Ravulizumab.

	Vantagens	Desvantagens
Ravulizumab	Eficaz e seguro ³⁸	Reação relacionada à infusão ^{37,38}
	Se liga de forma mais específica a C5 ³⁷	Não normalização da hemoglobina ³⁸
	Maior diminuição na quantidade de transfusões ³⁷	Não normalização da LDH
	Queda significativa na taxa de eventos trombóticos ³⁸	Infecção do trato respiratório superior ³⁷
	Ausência de hemólise disruptiva ^{37,38}	Fadiga ^{37,38}

	Tratamento mais barato ^{37,38}	Cefaleia ^{37,38}
--	---	---------------------------

Fonte: Autoria Própria, 2025.

Contudo, foram observadas outras vantagens e desvantagens presentes durante o tratamento com o mesmo, as vantagens foram: Maior tempo de meia vida, consegue atingir concentrações terapêuticas em estado de equilíbrio após a sua primeira dose, resultando em um início imediato, possui administração intravenosa a cada 8 semanas, sendo vantajoso para o paciente, e costuma ser a primeira opção terapêutica para pacientes que não receberam tratamento anterior com o anti-C5, e que apresentem alta atividade da doença. Porém, como o Eculizumab, ele apresenta algumas desvantagens, como: diarreia e náuseas, anemia persistente, porém ainda em comparação com Eculizumab, apresenta maiores melhorias no grau de anemia^{37,38, 40, 41}.

13. INIBIDOR DE C3

O inibidor de C3 se liga a fração C3 do complemento e inibe a sua ativação e também se liga e previne a atividade C3b, inibindo a atividade de convertases contendo uma subunidade C3b, incluindo convertases C3 e C5 associadas à via alternativa e convertase C5 associada à via clássica. Alguns pacientes que recebem inibidores de C5 podem desenvolver hemólise extravascular mediada pela proteína do complemento C3, e, portanto, podem não atingir normalização de níveis de hemoglobina por hemólise crônica de baixo grau. Com isso surge um concorrente ofertando um prognóstico favorável, o Pegcetacoplan, foi a primeira terapia direcionada a C3 desenvolvido^{40, 42, 43}.

14. PEGCETACOPLAN

O Pegcetacoplan, aprovado pela ANVISA em 2023 com o nome comercial Empaveli®, é um anticorpo monoclonal desenvolvido a partir de modificações na estrutura do Eculizumab, que apresenta alta afinidade ao complemento C3, com ação

mais prolongada de inibição da via terminal do complemento. Foi observado que houve uma melhora nos níveis de hemoglobina dos pacientes de forma satisfatória. Para confirmar esses resultados, o estudo de fase 3 PRINCE foi realizado em pacientes com HPN que não receberam tratamento com inibidor de complemento⁴⁴.

Os desfechos primários avaliados foram a estabilização da hemoglobina (evitar a redução >1 g/dL nos níveis de hemoglobina, sem necessidade transfusional) desde o início até a semana 26 e mudança do lactato desidrogenase (LDH) na semana 26. Entre os desfechos secundários avaliados foram parâmetros hematológicos do hemograma, fadiga e qualidade de vida^{40, 42, 43, 44}.

O estudo PRINCE mostrou que o tratamento com Pegcetacoplan, além de atingir seu objetivo primário, também levou a melhora significativa em desfechos secundários como parâmetros do hemograma, fadiga e qualidade de vida nos pacientes. Nenhum evento hemolítico agudo foi reportado no grupo intervenção. O PRINCE não conseguiu avaliar os efeitos do Pegcetacoplan sobre o risco de trombose em pacientes virgens de tratamento com HPN porque nenhum evento adverso de trombose foi relatado em nenhum dos grupos de tratamento^{40, 42, 43, 44}.

15. BENEFÍCIOS ESPERADOS DURANTE O TRATAMENTO

É esperado que o tratamento com os medicamentos Ranibizumab e Eculizumab, tenha a redução de hemólise, juntamente com a estabilização é possível normalização do índice LDH e hemoglobina, com a redução das transfusões e melhora da qualidade de vida geral, incluindo os sintomas recorrentes de fadiga.

Porém existem estudos que dizem o contrário, os pacientes que recebem inibidores de C5 podem desenvolver hemólise extravascular mediada pela proteína do complemento C3 proximal, e, portanto, podem não atingir normalização de níveis de hemoglobina por hemólise crônica de baixo grau⁴².

16. DIFERENÇA ENTRE OS 3 MEDICAMENTOS

Estudos com inibidores C5 mostraram grandes avanços para tratamento da HPN mesmo que ambos os fármacos apresentem diferenças significativas entre si, entretanto, recentemente foi aprovado o Pegcetacoplan, que sua maior diferença é

atuar no C3 do sistema complemento além do C5, e que ainda está sendo estudado em diferentes situações de casos clínicos da HPN.⁴²

Quando analisamos os três medicamentos juntos, é possível observar algumas diferenças, sendo as principais o mecanismo de ação, tipo de molécula, controle da hemólise extravascular. (Quadro 3)

Quadro 3: Principais diferenças entre Eculizumab, Ravulizumab e Pegcetacoplan.

Característica	Eculizumab	Ravulizumab	Pegcetacoplan
Mecanismo de ação	Inibidor do complemento C5 ³⁵	Inibidor do complemento C5 ²⁵	Inibidor do complemento C3 ⁴²
Via de administração	Intravenosa (IV) ³⁵	Intravenosa (IV) ²⁵	Subcutânea (SC) 42
Frequência de administração	A cada 2 semanas ³⁵	A cada 8 semanas ²⁵	Duas vezes por semana ⁴²
Vantagens	Eficácia comprovada de longa data ³⁵	Intervalos mais longos entre doses ³⁹	Atua mais cedo na cascata, reduz mais a hemólise extravascular ⁴²
Desvantagens	Administração frequente; custo alto ³⁹	Administração IV; custo elevado ³⁹	Injeções frequentes; efeitos gastrointestinais mais comuns ⁴²
Tempo de meia-vida	~11 dias ³⁹	~49 dias ²⁵	~8 dias ⁴²
Controle da hemólise extravascular	Parcial ⁴⁴	Parcial ²⁵	Melhor controle que os C5-inibidores ⁴²

Possibilidade de uso combinado	Com anticoagulantes ou imunossupressores ³⁷	Com anticoagulantes ou imunossupressores ³⁷	Pode substituir ou combinar com C5-inibidores ⁴²
Tipo de molécula	Anticorpo monoclonal humanizado IgG2/4 ³⁹	Anticorpo monoclonal humanizado com engenharia Fc ²⁵	Peptídeo conjugado com PEG (compstatina derivado) ⁴²
Monitoramento laboratorial	LDH, hemoglobina, contagem de reticulócitos ³⁷	LDH, hemoglobina, contagem de reticulócitos ³⁷	LDH, hemoglobina, contagem de reticulócitos ³⁷ e avaliação de hemólise extravascular ⁴²
Uso em insuficiência renal/hepática	Sem ajuste de dose necessário ³⁹	Sem ajuste necessário ²⁵	Cautela em insuficiência hepática grave ⁴²
Resposta em pacientes não respondedores ao C5	Ineficaz ³⁷	Ineficaz ²⁵	Pode ser eficaz, pois atua mais a montante (em C3) ⁴²
Efeitos imunológicos de longo prazo	Possível risco de infecções oportunistas ³⁹	Igual ao Eculizumab ³⁹	Potencial maior por inibição de C3 ⁴²
Impacto na qualidade de vida	Melhora, mas exige presença frequente ⁴⁴	Melhora pela menor frequência ²⁵	Melhora ainda maior pela administração domiciliar ⁴²
Reversibilidade do efeito	Reversível em semanas ³⁹	Reversível em meses ³⁹	Reversível em poucos dias ⁴²

Tratamento de primeira linha em HPN	Sim, amplamente utilizado ³⁷	Sim, substitui Eculizumab ²⁵	Se consolidando como alternativa em monoterapia ⁴²
Custo estimado anual (EUA)	US\$ 500.000 – 700.000	Semelhante ao Eculizumab	Ligeiramente menor, mas ainda elevado

Fonte: Aatoria Própria, 2025.

O Eculizumab e o Ravulizumab são inibidores do complemento C5, atuando nas fases finais da cascata do sistema imunológico e oferecendo excelente controle da hemólise intravascular. Já o Pegcetacoplan se diferencia por inibir o C3, bloqueando a ativação do sistema complemento de forma mais precoce e abrangente, o que resulta em melhor controle da hemólise extravascular, especialmente em pacientes que não respondem completamente aos inibidores de C5. ^{35,37,39,44}

Entre os três, o Eculizumab tem eficácia amplamente comprovada ao longo dos anos, enquanto o Ravulizumab se destaca por exigir menos aplicações, sendo administrado entre quatro a oito semanas. O Pegcetacoplan, embora exija injeções subcutâneas duas vezes por semana, oferece mais autonomia ao paciente e um controle mais completo da doença, tornando-se uma opção promissora para casos mais resistentes. ^{35,37,39,44}

O uso combinado de medicamentos que atuam em diferentes pontos da cascata do complemento tem sido explorado como estratégia para ampliar a eficácia do tratamento. A combinação de inibidores de C5 com o Pegcetacoplan, por exemplo, pode fornecer uma resposta mais robusta ao bloquear tanto a hemólise intra quanto extravascular, o que impacta diretamente na redução de sintomas como fadiga, anemia e necessidade de transfusões, além de contribuir para uma melhora significativa na qualidade de vida. ^{35,37,39,44}

No entanto, todos esses medicamentos apresentam efeitos adversos. O Pegcetacoplan pode causar sintomas gastrointestinais (como náuseas e diarreia) e reações no local da aplicação. Já o Eculizumab e o Ravulizumab têm risco de infecções meningocócicas e custos elevados, além da necessidade de infusão intravenosa e

deslocamentos frequentes a centros de saúde. Todos exigem monitoramento médico contínuo.^{35,37,39,44}

Um estudo baseado em entrevistas com pacientes revelou que, apesar do uso dessas terapias, muitos ainda sofrem com anemia persistente, fadiga e alta taxa de transfusões, o que impacta negativamente sua qualidade de vida, especialmente em monoterapia com inibidores de C5.^{40, 42, 43, 44}.

O ensaio clínico PRINCE mostrou que o Pegcetacoplan, usado em pacientes com HPN sem tratamento prévio com inibidores do complemento, foi capaz de normalizar rapidamente os níveis de hemoglobina, reduzir a fadiga e melhorar a qualidade de vida. Embora o estudo não compare diretamente os inibidores de C3 e C5, os autores sugerem que o Pegcetacoplan oferece vantagens superiores, inclusive em relação ao custo do tratamento, quando comparado às terapias convencionais com inibidores de C5, que muitas vezes apenas estabilizam, sem normalizar os parâmetros hematológicos.^{40, 42, 43, 44}.

17. CONCLUSÃO

Diante da análise realizada, foi possível observar que as terapias utilizadas no tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) clássica apresentam avanços significativos no controle da doença, especialmente no que se refere à redução da hemólise e à melhora da qualidade de vida dos pacientes. No entanto, cada abordagem terapêutica carrega consigo vantagens e limitações, sendo imprescindível considerar fatores como custo, acessibilidade, efeitos adversos e resposta individual ao tratamento. O Pegcetacoplan se destaca como uma opção inovadora por atuar em um ponto mais precoce da cascata (C3), oferecendo abrangência superior no controle da hemólise. Sua administração subcutânea também agrega praticidade ao tratamento, mesmo com aplicações mais frequentes. Com base nesta revisão sistemática, pode-se concluir que o delineamento do tratamento mais adequado deve considerar o quadro clínico individual, a eficácia da resposta terapêutica, a tolerância aos efeitos adversos e as preferências do próprio paciente. A comparação entre as diferentes opções evidenciou que, embora existam alternativas promissoras, a escolha do tratamento ideal deve ser pautada por uma avaliação clínica minuciosa e individualizada. Assim, este

trabalho reforça a importância do acompanhamento hematológico contínuo e do desenvolvimento de terapias cada vez mais eficazes, seguras e mais acessíveis para pacientes com HPN

REFERÊNCIAS

1. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood [Internet]. 2014 Sep 18;124(18):2804–11. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/124/18/2804?sso-checked=true>
2. Arruda MM de AS, Rodrigues CA, Yamamoto M, Figueiredo MS. Hemoglobinúria paroxística noturna: da fisiopatologia ao tratamento. Revista da Associação Médica Brasileira [Internet]. 2010;56(2):214–21. Available from: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/TqWqTpdjVfwxqfBvKNSDwyJ/>
3. Devalet B, Mullier F, Chatelain B, Dogné JM, Chatelain C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. European Journal of Haematology. 2015 Mar 26;95(3):190–8.
4. Anais da ABC (AABC) – ABC – Academia Brasileira de Ciências [Internet]. Abc.org.br. 2024 [cited 2025 Apr 29]. Available from: <https://www.abc.org.br/publicacoes/anais-abc/>
5. Arruda Martha, Rodrigues Celso, Figueiredo Maria. Hemoglobinúria paroxística noturna: da fisiopatologia ao tratamento. 2nd ed. Vol. 56. Rev Assoc Med Bras : UNIFESP; 12AD. Available from: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/TqWqTpdjVfwxqfBvKNSDwyJ/?format=pdfBRAVO->
6. Bravo-Perez C, Guarnera L, Williams ND, Visconte V. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Biology and Treatment. Medicina [Internet]. 2023 Sep 1;59(9):1612. Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/59/9/1612>
7. Arruda MM de AS, Rodrigues CA, Yamamoto M, Figueiredo MS. Hemoglobinúria paroxística noturna: da fisiopatologia ao tratamento. Revista da Associação Médica Brasileira [Internet]. 2010;56(2):214–21. Available from: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/TqWqTpdjVfwxqfBvKNSDwyJ/>
8. Arruda MM de AS, Rodrigues CA, Yamamoto M, Figueiredo MS. Hemoglobinúria paroxística noturna: da fisiopatologia ao tratamento. Revista da Associação Médica Brasileira [Internet]. 2010;56(2):214–21. Available from: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/TqWqTpdjVfwxqfBvKNSDwyJ/>
9. Hemoglobinúria Paroxística Noturna | Concise Medical Knowledge [Internet]. www.lecturio.com. Available from: <https://www.lecturio.com/pt/concepts/hemoglobinuria-paroxistica-noturna/>

10. Delves PJ. Sistema complemento [Internet]. Manuais MSD edição para profissionais. Manuais MSD; 2021. Available from: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/imunologia-dist%C3%BArbios-al%C3%A9rgicos/biologia-do-sistema-imunit%C3%A1rio/sistema-complemento>
11. SAÚDE, Ministério da. HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/resumidos/pcdt_resumido_hemoglobinuriaparoxisticanaotur na.pdf. Acesso em: 10 mar. 2025.(MINISTÉRIO DA SAÚDE).
12. Sutherland, D.R., Keeney, M. and Illingworth, A. (2012), Practical guidelines for the high-sensitivity detection and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones by flow cytometry†. *Cytometry*, 82B: 195-208. Available from:(<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cyto.b.21023>)
13. EHLERT, L. R.; SILVA, C. L. DA; GRANDO, A. C. The importance of flow cytometry in the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 57, 2021. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/XLZ3CHYTYcgWrSvJLJXL5qm/?lang=pt>
14. Franco De Carvalho R, Arruda VR, Saad ST, Costa FF. Detection of somatic mutations of the PIG-A gene in Brazilian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Braz J Med Biol Res*. 2001 Jun;34(6):763-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11378665/>
15. Bianca Romeo, Maura Alice Santos Romeo. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Literature Review. *Santa Izabel Hospital Scientific Journal* [Internet]. 2024 Jun 30 [cited 2025 Apr 29];8(2):56–9. Available from: https://revistacientifica.hospitalsantaizabel.org.br/index.php/RCHSI/article/view/542?Utm_source=chatgpt.com
16. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* [Internet]. 2005 Dec 1 [cited 2020 Dec 12];106(12):3699–709. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1895106/>
17. Souza MV, Ximenes A, Schwartz ID. Ravulizumabe no tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna [Internet]. Gadelha CAG, editor. Ministério da

Saúde. Gov.br; 2024 [cited 2025 Jan 1]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20240307_Relatorio_875_ravulizumabe_HPN.pdf

18. HILLMEN, P. et al. Effect of Eculizumab on Hemolysis and Transfusion Requirements in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine*. 2004 Feb 5; 350 (6): 552-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14762182/>

19. 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. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18055865/>

20. Arruda MM de AS, Rodrigues CA, Yamamoto M, Figueiredo MS. Hemoglobinúria paroxística noturna: da fisiopatologia ao tratamento. *Revista da Associação Médica Brasileira* [Internet]. 2010;56(2):214–21. Available from: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/TqWqTpdjVfwxqfBvKNSDwyJ/>

21. Arruda MM de AS, Rodrigues CA, Yamamoto M, Figueiredo MS. Hemoglobinúria paroxística noturna: da fisiopatologia ao tratamento. *Revista da Associação Médica Brasileira* [Internet]. 2010;56(2):214–21. Available from: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/TqWqTpdjVfwxqfBvKNSDwyJ/>

22. 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. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15811985/>

23. Kulasekararaj A, Brodsky R, Schrezenmeier H, Griffin M, Röth A, Piatek C, et al. Ravulizumab demonstrates long-term efficacy, safety and favorable patient survival in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Annals of Hematology*. 2025 Jan 22; Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11868214/>

24. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2021 Mar 11;137(10):1304–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33512400/>

25. Europe PMC. Europe PMC [Internet]. Europepmc.org. 2016 [cited 2025 Apr 29]. Available from: <https://europepmc.org/article/pmc/6368201>

26. LEE, J. W. et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019 Feb 7;133(6):530–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30510080/>
27. BRODSKY, R. A. 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. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18055865/>
28. Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nature Biotechnology* [Internet]. 2007 Nov 1;25(11):1256–64. Available from: <https://www.nature.com/articles/nbt1344>
29. Araten DJ, Thaler HT, Luzzatto L. High incidence of thrombosis in African-American and Latin-American patients with Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. *Thrombosis and haemostasis* [Internet]. 2005 Jan;93(1):88–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15630496/>
30. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine*. 2006 Sep 21;355(12):1233–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16990386/>
31. Nishimura J, Yuzuru Kanakura, Ware RE, Tsutomu Shichishima, Hideki Nakakuma, Ninomiya H, et al. Clinical Course and Flow Cytometric Analysis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine*. 2004 May 1;83(3):193–207. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15118546/>
32. 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. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12893760/>
33. Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, Brodsky RA. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *British Journal of Haematology* [Internet]. 2004 Jul 1;126(1):133–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15198744/>

34. Bessler M, Hiken J. The Pathophysiology of Disease in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Hematology*. 2008 Jan 1;2008(1):104–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19074066/>
35. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* [Internet]. 2005 Dec 1;106(12):3699–709. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1895106/>
36. ROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA MINISTÉRIO DA SAÚDE BRASÍLIA -DF 2020 [Internet]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/pcdt_hemoglobinria-paroxstica-noturna_isbn_final.pdf
37. Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, Sarda SP, Shammo JM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current treatments and unmet needs. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2020 Dec;26(12-b Suppl):S14–20. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10410676/>
38. PARKER, C. J. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology*. 2016 Dec 2; 2016 (1):208-16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27913482/>
39. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. Available from: https://alexion.com/Documents/Ultomiris_USPI.pdf
40. Carlos. Pegcetacoplan é uma droga capaz de controlar a hemólise em pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna virgens de tratamento com inibidores de complemento - Hemomeeting [Internet]. Hemomeeting. 2023. Available from: <https://www.hemomeeting.com/artigos/pegcetacoplan-e-uma-droga-capaz-de-controlar-a-hemolise-em-pacientes-com-hemoglobinuria-paroxistica-noturna-virgens-de-tratamento-com-inibidores-de-complemento>
41. Brodsky RA, de Latour RP, Rottinghaus ST, Röth A, Risitano AM, Weitz IC, et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase III randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* [Internet]. 2020 Jan 16;106(1):230–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7776354/>

42. Castro C, Grossi F, Weitz IC, Maciejewski J, Sharma V, Roman E, et al. C3 inhibition with pegcetacoplan in subjects with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab. *American Journal of Hematology*. 2020 Sep 11;95(11):1334–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33464651/>
43. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine*. 2021 Mar 18;384(11):1028–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33730455/>
44. Contribuições da Consulta Pública - Formulário ATS - Pegcetacoplana tratamento pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna sem tratamento prévio [Internet]. gov.br. Conitec; 2024 [cited 2025 Jan 1]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2024/cp-66-de-2024-pegcetacoplana-hemoglobinuria-paroxistica-noturna-sem-tratamento-previo.pdf>