O QUE VOCÊ PRECISA SABER SOBRE A **HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA**

MANUAL ABRALE

HPN





Manual - O que você precisa saber sobre a hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)

Conteúdo revisado pelo Comitê Médico Científico da Abrale.

Realização: ABRALE - Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia

IMAGENS E VETORES Arquivo Abrale, Blink Studio e Shutterstock

OUTUBRO / 2022

Índice

A ABRALE	pag.04
O que é a HPN?	pág.05
Conhecendo a medula óssea	pág.06
O que acontece na HPN?	pág.07
Fatores de risco para HPN	pág.08
Sinais e Sintomas	pág.09
Diagnóstico	pág.10
Classificação da HPN	pág.10
Tratamento	pág.11
Tratamentos medicamentos	pág.12
Suplementação de ácido fólico e ferro	pág.13
Anticoagulantes	pág.13
Tratamentos não medicamentosos	pág.13
Transplante de células tronco hematopoiéticas	pág.14
Acompanhamento médico	pág.15
Imunização	pág.16
Estudos clínicos	pág.16
Possíveis complicações	pág.16
Cuidados especiais	pág.17
Direitos do paciente	pág.18
Lidando com as emoções	páq.19

A ABRALE 100% de esforço onde houver 1% de chance

A ABRALE (Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia) é uma organização sem fins lucrativos, criada em 2002 por pacientes e familiares, com a missão de oferecer ajuda e mobilizar parceiros para que todas as pessoas com câncer e doenças do sangue tenham acesso ao melhor tratamento. Para alcançar esses objetivos, a ABRALE atua em todo o país em quatro frentes:

- Apoio ao paciente O departamento é formado por profissionais especializados para atender a todos os pacientes do Brasil, auxiliar no esclarecimento de dúvidas quanto à doença e seu tratamento, e também oferecer apoio psicológico, jurídico e nutricional.
- Políticas públicas Atua na área de advocacy para, junto aos órgãos responsáveis, aprimorar a atenção às doenças hematológicas. Nosso propósito é melhorar o desfecho dos tratamentos das doenças do sangue no país.
- Educação e informação Por meio de diferentes canais (revista, redes sociais, site, manuais) mantém os pacientes e familiares informados sobre as doenças do sangue e seus tratamentos. As campanhas de conscientização buscam alertar toda a população sobre a importância do diagnóstico precoce. Com o projeto de educação à distância, OncoEnsino, também oferece capacitação aos profissionais da saúde.
- Pesquisa e monitoramento O Observatório de Oncologia, plataforma on-line desenvolvida pela Abrale para o monitoramento de dados públicos, possibilita avaliar as políticas de saúde e sua aplicação na sociedade. As pesquisas com os pacientes, profissionais da saúde e médicos, trazem informações relevantes sobre a terapêutica aplicada no país.

O Manual Abrale - HPN é um material completo sobre a hemoglobinúria paroxística noturna, com informações que vão desde o momento do diagnóstico até o tratamento. Agora você também é parte da família Abrale e pode contar conosco para o que precisar.

Entre em contato com a nossa equipe pelo 0800 773 9973, (11) 3149-5190 ou mande um e-mail para abrale@abrale.org.br.



Aponte o seu celular para o QR Code e veja as informações completas no site.





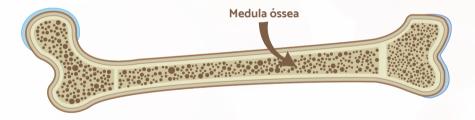
Conhecendo a medula óssea

O primeiro passo para compreender a **hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)** é conhecer como funciona a medula óssea.

A medula óssea é um tecido esponjoso que ocupa o centro dos ossos, onde ocorre o desenvolvimento de células maduras que circulam no sangue. Todos os ossos apresentam medula ativa ao nascimento.

Entretanto, quando a pessoa alcança a idade adulta, a medula óssea é ativa nos ossos das vértebras, quadris, ombros, costelas, esterno e crânio, sendo capaz de produzir novas células sanguíneas, processo chamado de hematopoese.

Um pequeno grupo de células denominadas células-tronco hematopoiéticas é responsável por produzir todas as células sanguíneas no interior da medula óssea. Estas se desenvolvem em células sanguíneas específicas por um processo denominado diferenciação.



Sobre o sangue e células sanguíneas

O sangue é um tecido vivo que circula pelo corpo, levando oxigênio e nutrientes a todos os órgãos. Ele é produzido na medula óssea e é formado por uma parte líquida (plasma) e uma parte celular (glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas). Para entender melhor:



Plasma

Com uma coloração amarelo palha, é constituído por 90% de água, proteínas e sais minerais. Por meio deles circulam por todo o organismo as substâncias nutritivas necessárias às células.

Glóbulos Vermelhos

Também conhecidos como hemácias, eles são chamados assim devido ao alto teor de hemoglobina, uma proteína avermelhada que contém ferro. A hemoglobina, por sua vez, capacita os glóbulos vermelhos a transportar oxigênio a todas as células do organismo.



•

Glóbulos Brancos



Também conhecidos por leucócitos, essas células são responsáveis por combaterem as infecções, destruindo diretamente as bactérias e vírus no sangue, além de produzirem globulinas, que fortalecem o sistema imunológico frente às doenças.

O que acontece na HPN?

Ainda não se sabe exatamente o que causa o surgimento da doença, mas já foi identificado que ela aparece quando ocorre uma mutação em um gene das célulastronco, chamado PIG-A. Essa célula-tronco alterada passa a fabricar plaquetas defeituosas, causando coágulos sanguíneos, e também fazendo com que os glóbulos vermelhos "quebrem" com mais facilidade.

Os glóbulos vermelhos carregam a hemoglobina, que, além de ajudar no transporte do oxigênio pelo corpo, é responsável pela coloração desse elemento sanguíneo. Como, na HPN, ocorre a hemólise (destruição das células vermelhas), a hemoglobina perdida é eliminada por meio da urina, deixando-a mais escura.

Inicialmente, acreditava-se que a HPN se manifestava apenas durante a noite, pois os pacientes apresentavam urina avermelhada pela manhã. Por isso, o termo "noturna" foi incluído no nome. Entretanto, a ciência comprovou que ela permanece ativa durante todo o período do dia. O que acontece é que, como a urina é mais concentrada pela manhã, as hemácias eliminadas também ficam mais concentradas, deixando o "avermelhado" mais forte.

Somente entre 1 e 10 pessoas a cada um milhão de indivíduos irão adquirir a HPN ao longo da vida. Além disso, ela não está presente no momento do nascimento e, mais comumente, atinge pessoas com idade entre 30 e 50 anos.

Fatores de risco para HPN

Não se sabe ao certo quais são os fatores desencadeadores da crise, porém os episódios de hemólise podem ocorrer associados a infecções ou cirurgias. Vários graus de falência medular podem se acompanhar na HPN. Cerca de 40-50% dos pacientes com anemia aplásica severa (AAS) apresentam um clone HPN ao diagnóstico, mas que felizmente em geral não é grande e nem apresenta repercussão clínica.

A anemia aplásica, também conhecida como anemia aplástica, é caracterizada pela diminuição na produção das células-tronco, ou seja, dos glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e também das plaquetas (sem infiltração por células anormais). Isso ocorre porque, por um defeito genético, o sistema imunológico, que protege o organismo contra vírus, infecções, dentre outros perigos, passa a atacar as células saudáveis também. Assim, ela **é denominada uma doença autoimune**. Afeta pessoas de todas as idades, etnias e sexo, mas é mais comum entre crianças, adolescentes e jovens adultos.



Aponte a câmera do seu celular para este QR Code e veja o manual completo sobre Anemia Aplásica.





Sinais e Sintomas

É possível que o paciente de HPN seja assintomático, ou seja, não apresente sintomas. Mas quando há a presença de manifestações, elas estão ligadas ao baixo nível de hemoglobina no sangue e maior risco de coáqulos, por conta das plaquetas defeituosas.

Os sinais mais comuns são:

- Fadiga
- Dispneia (falta de ar)
- Dor de cabeça
- Urina escura ou avermelhada
- Dor abdominal
- Dor torácica
- Trombose



Se perceber qualquer alteração em seu corpo, procure um médico. O especialista responsável por cuidar da HPN é o hematologista. No dia da consulta, conte ao médico sobre cada um dos sintomas e fale também sobre os medicamentos que fez uso. Isso pode ajudar na investigação.

Diagnóstico

A identificação da doença pode ser feita com base em uma avaliação clínica completa, histórico detalhado do paciente e uma variedade de testes especializados.

O primeiro exame que levanta a suspeita da hemoglobinúria paroxística noturna é o hemograma (exame de sangue), que passa a apontar alterações nos glóbulos vermelhos. Já os testes especializados são:

- Teste direto de antiglobulina (Coombs direto), feito a partir da análise em laboratório das hemácias do paciente. Importante dizer que, em pessoas com HPN, seu resultado deve ser negativo.
- Citometria de fluxo, feita com uma amostra de sangue para identificar a falta de proteínas nos glóbulos vermelhos.







Caso a pessoa apresente uma diminuição importante da produção das células sanguíneas, será realizada uma investigação da função da medula óssea por meio do mielograma (é retirada uma amostra de sangue da medula) e da biópsia de medula (por meio de uma agulha especial, é extraído um pedacinho do osso da região da bacia).

Classificação da HPN

A doença é classificada em três subtipos, que ajudam a identificar qual a melhor conduta terapêutica. É importante salientar que, apesar dessa divisão, em cada um dos tipos há algum grau de falência medular, tornando possível que a classificação se altere com o tempo. Por isso é muito importante que seja feito acompanhamento médico contínuo.





Conheça agora os subtipos:

HPN Clássica

O paciente se enquadra aqui quando há a evidência de clones da HPN no organismo e não há nenhum outro quadro que justifique a falha na medula óssea. Como não há falhas na medula, as contagens de plaquetas e neutrófilos tendem a estar em níveis próximos aos considerados saudáveis. Geralmente, nesse subtipo, há a manifestação de hemólise (destruição dos glóbulos vermelhos) intensa.

HPN associada a outros distúrbios primários da medula óssea

Nessa classificação, a HPN, frequentemente, está associada à anemia aplásica (AA) e à mielodisplasia. Isso acontece porque pessoas com AA podem ter pequenas populações de células de HPN no corpo, mas em condições subclínicas, ou seja, que não dão sinal. É fundamental monitorar o percentual de células de HPN nessas pessoas, uma vez que essa quantidade pode aumentar, reduzir ou desaparecer.

HPN subclínica

Aqui, entram pacientes que têm poucos clones de HPN e não apresentam sinais clínicos, sintomas de hemólise ou trombose.

Tratamento



O objetivo da terapia é diminuir a destruição dos glóbulos vermelhos, amenizar os sintomas, além de prevenir e tratar episódios tromboembólicos e outras complicações associadas.

Atualmente, a única maneira de curar a HPN é por meio do transplante de medula óssea alogênico, porém ele só é necessário e indicado em casos específicos.

Alguns pacientes, quando não apresentam sintomas, podem não necessitar tomar remédio, somente realizar acompanhamento com o especialista.



Tratamentos medicamentosos

Eculizumab

É um tipo de anticorpo monoclonal, uma terapia feita em laboratório com o objetivo de fazer com que o próprio organismo combata as células doentes.

O Eculizumab é o medicamento mais recente para o tratamento da HPN e tem por finalidade bloquear uma das etapas responsáveis pela destruição dos glóbulos vermelhos. Ele não tem função curativa, mas diminui a necessidade de transfusões sanguíneas e ameniza os sintomas.

No Sistema Único de Saúde (SUS), os critérios para seu uso são a apresentação hemolítica, comprovação de alta atividade da doença (exame de Lactato Desidrogenase ≥ 1,5 vezes o limite superior e tamanho do clone > 10%) e completar, pelo menos, um destes critérios:

- Já ter tido evento tromboembólico
- Anemia crônica
- Hipertensão Arterial Pulmonar
- História de insuficiência renal
- Gestação em curso, com história prévia de intercorrência gestacional



Suplementação de ácido fólico e ferro

O ferro está presente na hemoglobina. Como na HPN ocorre a destruição dessas células, é comum que os pacientes apresentem falta de ferro. Quando isso acontece, o especialista pode prescrever a suplementação desse componente.

Além disso, também pode ser indicada a reposição de ácido fólico para ajudar a medula óssea a produzir as células sanquíneas nas quantidades ideais.

Anticoagulantes

O desenvolvimento de tromboses graves é a principal causa de mortalidade, por isso é preciso prevenir e tratar esses eventos por meio de anticoaquiantes.

Quando o paciente tem mais de 50% de clones de HPN, é recomendado incluir, no tratamento, estratégias para prevenção de tromboembolismo venoso, desde que o indivíduo não tenha nenhum outro quadro que seja considerado contraindicação. O médico é responsável por indicar qual a melhor estratégia.

Ao iniciar o uso de anticoagulantes, é importante estar atento ao nível de plaquetas no sangue, pois esses medicamentos podem causar queda na quantidade dessas células, aumentando risco de sangramentos. Caso isso ocorra, é indicado fazer transfusão de plaquetas para que elas voltem a uma contagem segura.

Tratamentos não medicamentosos

Transfusão de sangue

Essa é a terapia não medicamentosa utilizada com mais frequência. Cerca de 50% das pessoas que têm HPN necessitam de transfusões sanguíneas. Isso acontece porque, além de ajudar a aumentar a concentração de hemoglobina, pode reduzir a hemólise.



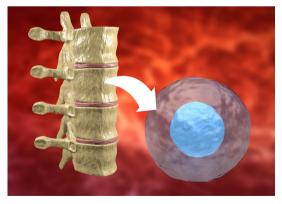
Transplante de células-tronco hematopoiéticas

Chamado popularmente como transplante de medula óssea (TMO), em pacientes de HPN o procedimento deve ser realizado a partir de um doador compatível aparentado ou não aparentado, o conhecido TMO alogênico.

Essa ainda é a única forma de terapia curativa para a HPN, porém, como os tratamentos medicamentosos têm mostrado bons resultados, o procedimento é indicado somente em determinadas situações. De acordo com o documento Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de HPN, o TMO é uma opção terapêutica para os pacientes que:

- Possuem fatores de risco para pior evolução da doença e de morte, como insuficiência da medula óssea com citopenias graves.
- Apresentam risco de evolução para mielodisplasia ou leucemia aguda.
- Têm necessidade de tratamentos adicionais ao Eculizumab.
- Precisam de hemotransfusões ou podem desenvolver anemia aplásica grave.

Transplante de medula óssea alogênico - Na preparação, o paciente é submetido à quimioterapia, com ou sem radiação, com objetivo de matar as células doentes remanescentes e reduzir imunidade para aceitar a medula do doador. Então, o paciente recebe infusões de células-tronco advindas de um doador, que pode ser um membro da família ou um desconhecido cadastrado no REDOME (Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea).



Este tipo de transplante, se comparado a outros tratamentos, é associado com efeitos colaterais consideráveis, por isso a decisão para a sua realização também dependerá da idade do paciente e do entendimento deste sobre seus riscos/benefícios.



Após o TMO alogênico, existe o risco de o paciente desenvolver uma doença chamada "doença do enxerto versus hospedeiro" ou DECH. Ela acontece quando as células do doador (enxerto) identificam as células do corpo do paciente (hospedeiro) como estranhas e as ataca. As partes do corpo mais comumente afetadas são a pele, fígado, estômago e intestino. A doença pode se apresentar após semanas ou anos do transplante e o médico irá indicar medicamentos para prevenir e até mesmo minimizar o problema. Ainda é preciso que a pessoa apresente condições clínicas para ser submetida ao transplante.

Veja no quadro abaixo o Fluxograma de Tratamento da HPN:



Acompanhamento médico

As consultas frequentes são de extrema importância para avaliar a resposta aos tratamentos e condições clínicas gerais do paciente.

Trimestralmente

A cada três meses, recomenda-se fazer um hemograma completo (exame de sangue), exame de Lactato Desidrogenase (LDH), uma enzima presente dentro das células e que é responsável pelo metabolismo da glicose no organismo, e também a avaliação das condições clínicas recentes e qualidade de vida.

Semestralmente

De seis em seis meses, é preciso fazer estes exames:

- Teste direto de antiglobulina (Teste de Coombs direto)
- Índice de Saturação de Transferrina (IST)
- Ferritina Sérica
- Ureia
- Creatinina

Além disso, nesse momento, o médico também avalia quando e quantas vezes o paciente realizou transfusão de sangue nos últimos seis meses, e sua qualidade de vida.

Anualmente

A cada 12 meses, deve-se repetir a citometria de fluxo.

Imunização

É muito importante que a vacinação esteja em dia. Antes de iniciar o tratamento, os especialistas recomendam a vacinação contra Neisseria meningitidis, bactérias que podem causar meningite e meningococemia, graves infecções na membrana que envolve o cérebro. Também é recomendada a vacina meningocócica conjugada tetravalente (sorotipos ACWY), com reforço a cada três anos.

A vacinação para a COVID-19 deve estar na lista de prioridades.

Estudos clínicos

Existem vários estudos ativos no Brasil e no mundo, buscando novas opções de tratamento para a HPN.

Para ver a lista completa, acesse www.clinicaltrials.gov

Possíveis complicações

A forma que a HPN se comporta pode variar de pessoa para pessoa. Por exemplo, alguns pacientes podem apresentar sintomas, e outros não.

Geralmente, os pacientes convivem bem com a doença e têm bons prognósticos por décadas. Mas é possível, sim, que eventos preocupantes aconteçam. Dentre os que mais apresentam risco de mortalidade estão os coágulos sanguíneos, que podem levar à trombose. Além disso, também é preciso estar atento à transformação da HPN em outras patologias mais graves, como a síndrome mielodisplásica e a leucemia mieloide aguda.



Cuidados especiais

Altitude

Sempre que for visitar lugares em altitudes mais elevadas, ou viajar de avião, é preciso conversar com o médico. O motivo para essa precaução é porque há menos oxigênio em lugares muito afastados do nível do mar, então é possível que a pessoa sinta falta de ar.

Em caso de voos longos, é importante lembrar de beber muita água e se levantar para andar a cada uma ou duas horas, para evitar também riscos de trombose.

• Gravidez e parto

O tratamento para a HPN e a doença em si podem trazer riscos tanto para a mãe, quanto para o(a) filho(a). Por isso, o ideal é evitar engravidar, especialmente durante o uso de medicamentos.

Caso a paciente engravide, recomenda-se procurar um obstetra especializado em partos de alto risco.



Cirurgia

Procedimentos cirúrgicos, especialmente os mais longos, podem ser arriscados, pois aumentam a possibilidade de coágulos sanguíneos e podem causar sangramento grave em pessoas com baixa contagem de plaquetas.

Caso seja necessário fazer alguma cirurgia, o ideal é que o cirurgião e o especialista que trata a HPN conversem para planejar estratégias que minimizem os riscos.



Direitos do paciente

"A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação". Art. 196, Constituição Federal Brasileira.

Entre em contato com a Abrale e veja a quais benefícios você, paciente, tem direito: abrale@abrale.org.br | (11) 3148-5190

Equipe multidisciplinar

Com todos os avanços na ciência, hoje os tratamentos permitem que o paciente diagnosticado com hemoglobinúria paroxística noturna tenha uma vida normal. Para que isso aconteça, confiança na equipe de saúde é muito importante, pois é um fator fundamental no sucesso da terapia.

A equipe de cuidados multidisciplinar em saúde pode incluir os seguintes profissionais:

- Médicos especialistas (hematologistas)
- Enfermeiros
- Nutricionistas
- Dentistas
- Terapeutas ocupacionais
- Fisioterapeutas
- Assistentes sociais
- Psicólogos
- Farmacêuticos



Lidando com as emoções

O diagnóstico da HPN pode gerar sentimentos como apreensão, desânimo e não aceitação. Por isso, é extremamente importante que o paciente e seus familiares busquem apoio externo e mantenham-se esclarecidos e em contato com profissionais que possam apoiá-los nesse momento vulnerável. Busque apoio emocional com:

- Família e amigos
- Psicólogos, que são profissionais especializados na área
- Religião
- Bons livros e filmes

A Abrale oferece apoio psicológico gratuito! Entre em contato pelo (11) 3149-5190 ou abrale@abrale.org.br

Referências:

PCDT HPN - https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2019/pcdt__ hpn.pdf/view

Revista Abrale online - https://revista.abrale.org.br/hpn-sintoma-diagnostico-etratamento/

PCDT Resumido - http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Resumidos/

PCDT_Resumido_HemoglobinuriaParoxisticaNoturna.pdf

Rare deseases - https://rarediseases.org/rare-diseases/paroxysmal-nocturnalhemoglobinuria/

Dr. Marcel Brunetto - https://drmarcelbrunetto.com.br/hemoglobinuria-paroxisticanoturna



Realização:





- /abrale
- @abraleoficial
- @abraleoficial
- Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia



www.abrale.org.br abrale@abrale.org.br 0800-773-9973