

HEMINA (PANHEMATIN[®]) OU ARGINATO DE HEMINA (NORMOSANG[®])

Indicação: Porfíria Aguda Intermitente

NATS: Centro Colaborador do SUS:
Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde – CCATES

São Paulo, julho de 2020

Título: Hemina (Panhematin®) ou Arginato de Hemina (Normosang®) para Porfíria Aguda Intermitente

Local e data: São Paulo, julho de 2020

Nome do NATS elaborador do PTC:

Potenciais conflitos de interesse: Os autores e os colaboradores do CCATES relatam não ter nenhum conflito de interesse para elaboração desse Parecer Técnico-Científico (PTC).

RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: A hemina, ou arginato de hemina, é eficaz e segura para o tratamento da porfiria aguda intermitente (PAI)?

Contextualização sobre a doença: As porfirias hepáticas agudas englobam quatro doenças: Porfiria Aguda Intermitente (PAI), Porfiria Variegada (PV), Coproporfiria Hereditária (CPH) e Porfiria de deficiência da ácido 5-aminolevulínico desidratase (PALAD), sendo a PAI a mais frequente delas. A PAI é um distúrbio metabólico raro na via de biossíntese do grupamento heme, causada por uma deficiência da enzima porfobilinogênio desaminase (PBGD). A deficiência enzimática é hereditária, transmitida de forma autossômica dominante, e a maioria dos indivíduos que herda a característica jamais manifesta a doença. Caracteriza-se por sinais e sintomas, geralmente intermitentes, que incluem principalmente dor abdominal intensa, distúrbios neurológicos e psiquiátricos. O diagnóstico geralmente é tardio devido à inespecificidade das manifestações clínicas típicas da doença. Quando ocorre a suspeita, o diagnóstico é confirmado por meio da dosagem urinária de metabólitos como o ácido 5-aminolevulínico (ALA) e o porfobilinogênio (PBG).

Caracterização da tecnologia: A hemina é um inibidor enzimático derivado de células vermelhas do sangue processadas. É um complexo de metaloporfirina que contém ferro ligado a íons cloreto. O tratamento com a hemina tem o objetivo de corrigir a deficiência da heme no fígado e suprimir, por retro-regulação, a atividade da enzima ALA sintase, que reduz a produção de porfirinas e dos precursores tóxicos do heme. É indicada para o tratamento dos crises recorrentes da PAI.

Comparadores: O arginato de hemina/ hemina é o único tratamento aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), *European Medicines Agency* (EMA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para tratamento da PAI. Atualmente, a abordagem da doença é multidisciplinar, sendo focada na terapia de suporte e tratamento sintomático da dor e de outras manifestações clínicas da doença. Portanto, os comparadores foram: terapia de suporte/sintomática ou nenhum tratamento.

Avaliações prévias da tecnologia: Não existe documento de caráter oficial, no Brasil, que tenha avaliado o uso do arginato de hemina/ hemina para a PAI. Neste

Parecer Técnico-Científico (PTC) são apresentadas informações quanto ao uso da hemina para portadores da PAI, devendo-se alertar que a avaliação da hemina para outras indicações extrapola o escopo e a busca de evidências deste Parecer.

Busca e análise de evidências científicas: Foram pesquisadas as bases de dados Biblioteca Cochrane, MELINE, LILACS e Embase. Foram considerados como critérios de inclusão: estudos do tipo revisão sistemática (RS), ensaios clínicos, estudos de coortes e caso-controle, que avaliassem a eficácia e a segurança da arginato de hemina/hemina para a abordagem terapêutica da PAI. Após a realização da busca nas bases de dados, foram recuperados 646 estudos (incluindo 142 duplicatas). Dois revisores independentes selecionaram 12 publicações para leitura na íntegra e, desses, dois estudos foram incluídos.

Estudos incluídos: Foram incluídos dois estudos: um ensaio clínico randomizado (ECR) e um coorte histórico que avaliaram o uso do arginato de hemina no tratamento da PAI.

Breve justificativa para a recomendação: As evidências sobre a eficácia e a segurança do arginato de hemina no tratamento da PAI são incipientes. Os estudos são de baixa qualidade metodológica e o ECR possui um pequeno número amostral (12 pacientes). Embora tenha sido observada uma diminuição mais intensa na excreção urinária de ALA e PBG após o tratamento com o arginato de hemina, essa diferença não refletiu em uma melhora nos desfechos clínicos, como diminuição da dor, redução da necessidade de analgésicos ou menor tempo de internação. Nesse ECR também foram relatados eventos adversos como flebite, alterações no tempo de tromboplastina parcial (TTP) e aumento na contagem de plaquetas. No coorte histórico, que avaliou o acompanhamento a longo prazo de 35 pacientes com PAI, o tratamento com arginato de hemina permitiu interromper a evolução do quadro clínico dos pacientes. Na maioria dos pacientes, a concentração urinária de PBG e ALA diminuiu progressivamente ao longo dos anos. No entanto, em 8 pacientes esses níveis permaneceram elevados com o tempo, sem que a administração contínua de arginato de hemina induzisse uma diminuição gradual dos precursores.

Conclusão: As recomendações devem ser baseadas nos resultados fornecidos pelas evidências científicas sobre os benefícios (eficácia) e riscos (segurança) do uso da tecnologia. Assim, as evidências atualmente disponíveis não são suficientes

para sustentar qualquer recomendação sobre a utilização do arginato de hemina para pacientes com PAI.

Observação: A equipe técnica do Projeto fará o monitoramento de novas tecnologias para a mesma situação analisada neste PTC, que será atualizado caso haja evidências científicas que o justifiquem.

SUMÁRIO

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	1
RESUMO EXECUTIVO	3
CONTEXTO (OBJETIVO E MOTIVAÇÃO)	9
Pergunta estruturada	10
INTRODUÇÃO	11
Descrição da condição	11
<i>Aspectos epidemiológicos</i>	14
<i>Critérios e métodos diagnósticos</i>	15
<i>Diretrizes de tratamento</i>	18
Descrição da tecnologia	21
<i>Disponibilidade no SUS</i>	27
<i>Disponibilidade na Saúde Suplementar</i>	28
Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)	28
METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS	28
Critérios de inclusão de estudos	28
Critérios de exclusão de estudos	29
Busca por estudos	29
Seleção dos estudos	30
Avaliação crítica dos estudos incluídos.	30
RESULTADOS	31
Resultados da busca	31
Caracterização e resultados dos estudos incluídos	32
Avaliação da qualidade metodológica dos estudos encontrados	40
Considerações gerais relacionadas à eficácia e efetividade	42
Considerações gerais relacionadas à segurança	43
DISCUSSÃO	44
Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo	44
Considerações sobre eficácia e segurança	45
CONCLUSÕES	49
REFERÊNCIAS	50
ANEXO I	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALA	Ácido 5-aminolevulínico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPS	Banco de Preços em Saúde
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CLAE	Cromatografia Líquida de alta eficiência
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CPH	Coproporfiria Hereditária
DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia
EA	Evento Adverso
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
MS	Ministério da Saúde
NICE	National Institute for Clinical Excellence and Health
PAI	Porfíria Aguda Intermitente
PALAD	Porfíria por deficiência da ácido 5-aminolevulínico desidratase
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBG	Porfobilinogênio

PBGD	Porfobilinogênio desaminase
PF	Preço de Fábrica
PICO	População, Intervenção, Controle e Outcomes
PTC	Parecer Técnico-Científico
PV	Porfíria Variegada
RoB	Risk of Bias Table
RS	Revisão sistemática
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SUS	Sistema Único de Saúde
TTP	Tempo de Tromboplastina Parcial

CONTEXTO (OBJETIVO E MOTIVAÇÃO)

O PTC é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode assim resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real.¹ Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde.²

Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do arginato de hemina/hemina para o tratamento da PAI. Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) do arginato de hemina/hemina quando comparado ao placebo ou à terapia de suporte/sintomática. Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia e à segurança do arginato de hemina/hemina especificamente para tratamento da PAI, devendo se considerar que a avaliação da arginato de hemina/hemina para outras doenças extrapola o escopo deste parecer.

Este PTC foi desenvolvido de acordo com as recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) do Ministério da Saúde.³

Pergunta estruturada

A hemina é eficaz e segura para o tratamento da PAI?

Tal pergunta pode ser mais bem compreendida quando estruturada no formato PICO (acrônimo para População ou Problema, Intervenção, Controle e “*Outcomes*” ou desfechos), de acordo com o exposto abaixo:

P – Pacientes com PAI

I – Tratamento com hemina (Panhematin®) ou arginato de Hemina (Normosang®)

C – Nenhuma intervenção/placebo, terapia de suporte/sintomática

O – Taxa de crises agudos (sintomas de dor abdominal, náusea ou fadiga), mortalidade/sobrevida global, qualidade de vida, eventos adversos graves primários; qualquer evento adverso, taxa de hospitalização, tempo de internação e alteração nos níveis de ALA e PBG – secundários.

S – revisão sistemática (RS), ensaios Clínicos Randomizados (ECR) e estudos observacionais

INTRODUÇÃO

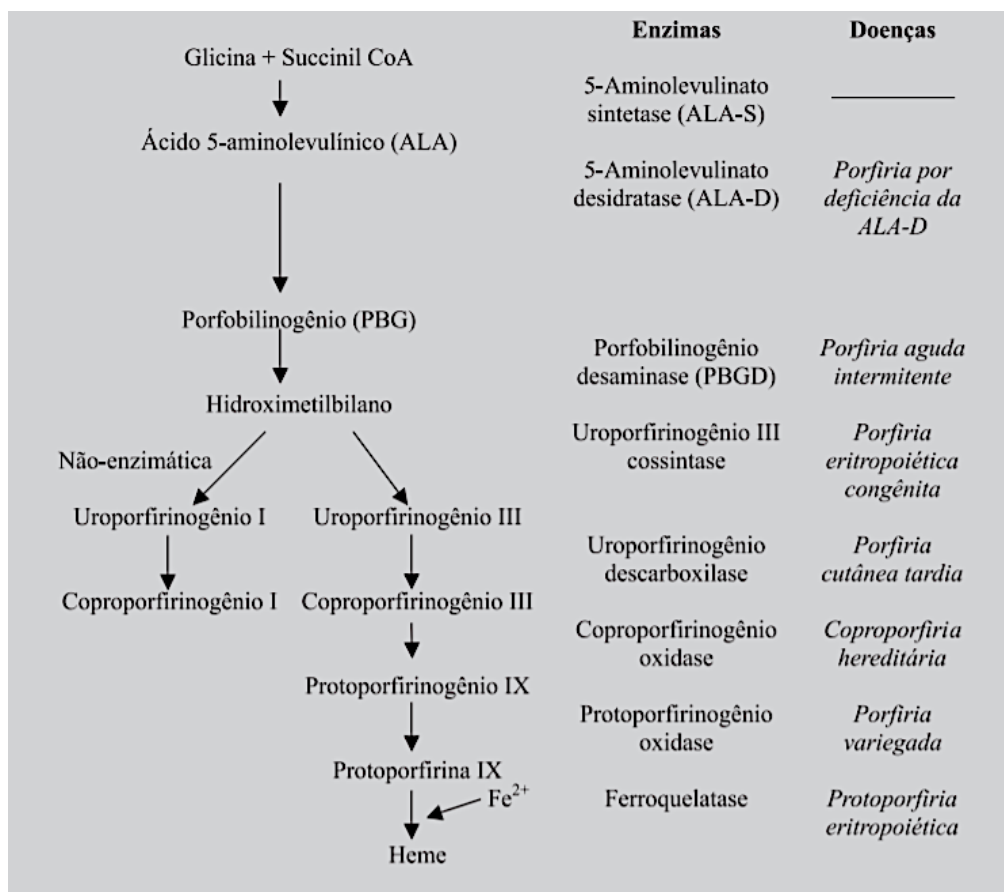
Descrição da condição

As porfirias são doenças hereditárias ou adquiridas, caracterizadas por deficiência enzimática específica na cadeia de biossíntese do heme, particularmente presente nas células eritropoiéticas e hepáticas. Essa via de biossíntese fornece o heme necessário para a formação de uma variedade de hemoproteínas, incluindo hemoglobina, mioglobina, citocromos respiratórios e enzimas do citocromo P450. Atualmente, existem oito tipos de porfirias e são classificadas em eritropoiéticas e hepáticas. As porfirias hepáticas, em consonância com a apresentação dos sintomas, podem ser classificadas em agudas, com predomínio de sintomas neuropsiquiátricos e viscerais, ou crônicas, com manifestações cutâneas (fotossensibilidade cutânea).⁴⁻⁶

As porfirias são um conjunto de distúrbios metabólicos, cada um deles representando um defeito em uma das oito enzimas da via biossintética do heme, resultando no acúmulo de compostos orgânicos chamados porfirinas. Isso leva ao perfil clínico e bioquímico típico de cada porfiria.⁷⁻⁹ Porfirias hepáticas são aquelas nas quais a deficiência enzimática ocorre no fígado. As porfirias hepáticas agudas são: porfiria aguda intermitente (PAI), porfiria variegada (PV), coproporfiria hereditária (CPH) e porfiria por deficiência da ácido 5-aminolevulínico desidratase (PALAD).

A PAI, a porfiria mais frequente, é uma doença metabólica autossômica dominante rara. É causada por uma mutação genética que resulta na deficiência da enzima porfobilinogênio desaminase (PBGD), a terceira enzima na biossíntese do heme. Normalmente, o porfobilinogênio seria convertido nas porfirinas uroporfirinogênio I e III (Figura 1). No entanto, a redução parcial da atividade da PBGD em pacientes com PAI leva a um acúmulo patológico dos precursores das porfirinas, o ácido 5-aminolevulínico (ALA) e o porfobilinogênio (PBG). Geralmente se apresenta com crises neuroviscerais seguidas por neuropatia motora.^{6,10,11}

Figura 1: Via de biossíntese do grupo heme e porfirias hereditárias associadas a deficiências em enzimas específicas dessa via.¹²



As porfirias hepáticas agudas são hereditárias e a presença de apenas um gene defeituoso, herdado de um dos pais, é capaz de desencadear os sintomas clínicos, apesar da maioria dos portadores deste gene, no caso da PAI, permanecerem assintomáticos.⁵ A maioria dos pacientes sofre um ou mais crises e depois se recupera totalmente, não mais apresentando as manifestações clínicas da doença. Menos de 10% desenvolvem crises agudas recorrentes.¹³ Tais observações sugerem a influência de outros fatores na deflagração da “crise porfírica”, como por exemplos, dieta hipocalórica, alguns fármacos, estresse físico e emocional, cirurgias, etilismo, tabagismo, infecções, ciclos menstruais, dentre outros fatores.^{5,11}

As porfirias agudas são distintas, mas têm em comum o acúmulo de precursores metabólicos do heme. Para porfirias agudas, que afetam

principalmente o sistema nervoso, a causa dos sintomas parece ser o aumento da produção de precursores neurotóxicos. Na PAI, o defeito da enzima PBGD leva ao acúmulo dos precursores de porfirina, ALA e PBG, e a queda dos níveis intracelulares de heme, ocasionando a perda do feedback negativo do heme sobre toda a cadeia enzimática. A produção acentuada das porfirinas leva ao acúmulo tecidual e aumento de sua excreção. Os sintomas da PAI não se correlacionam com a queda de produção da heme, mas sim com o aumento da concentração das porfirinas.¹⁴ Os achados clínicos, história familiar e a elevação dos precursores das porfirinas, especialmente o PBG, na excreção urinária, são determinantes para o diagnóstico da PAI.^{4,6,15}

As manifestações clínicas da crise porfírica na PAI incluem um grande número de sintomas neuroviscerais, distúrbios hidroeletrólíticos e psiquiátricos. Os sintomas neuroviscerais afetam os sistemas periférico, central, autônomo e visceral. A dor abdominal é o sintoma mais importante e o mais precoce. Apresenta-se como uma dor intensa, com localização difusa, e está presente em 90% dos casos, podendo ser acompanhada de náuseas, vômitos, retenção urinária, constipação, hipertensão arterial e arritmias, bem como alterações eletrolíticas, destacando-se a hiponatremia.^{4,15} A hiponatremia é resultante da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH), sendo o distúrbio hidroeletrólítico mais frequente. Outros sintomas como a neuropatia periférica, fundamentalmente motora, incluem fraqueza muscular e alterações da sensibilidade em membros superiores e inferiores, podendo evoluir para tetraplegia, paralisia bulbar, crises convulsivas, falência respiratória e morte. Muitas vezes, a polineuropatia da porfiria aguda é confundida com a síndrome de Guillain-Barré, o que torna necessário o diagnóstico diferencial.¹⁵⁻¹⁷ Os distúrbios psiquiátricos incluem ansiedade, depressão, fobias, psicose, alucinações, insônia, confusão mental.^{4,5,15} As porfirias agudas também podem estar associadas a maior ocorrência de carcinoma hepatocelular.¹⁶

O tratamento das crises consiste em internação hospitalar para tratamento dos sintomas e a suspensão dos medicamentos porfirinogênicos. como por exemplo alguns anticonvulsivantes e sedativos (ácido valpróico, fenitoína, barbitúricos e clonazepam em altas doses), bloqueadores dos canais de cálcio, metoclopramida, antibióticos (rifampicina, pirazinamida, sulfonamidas), antifúngicos (griseofulvina) e

hormônios (estrogênio e progesterona), assim como de possíveis agentes precipitantes (álcool e fumo). Para o tratamento das crises porfíricas inicia-se uma dieta hiperglicídica e rica em carboidratos, assim como a administração de hemina intravenosa.⁶ O transplante de fígado é reservado para pacientes com crises agudas com risco de vida ou progressão dos sintomas, apesar da terapia com hemina.^{8,9}

Aspectos epidemiológicos

Informações sobre a incidência e a prevalência de doenças raras, como as porfirias, são importantes para o planejamento dos cuidados em saúde, em especial a avaliação de novos tratamentos. No entanto, os dados epidemiológicos específicos da PAI são limitados. Muitas vezes os dados epidemiológicos das porfirias são derivados das estimativas baseadas na experiência clínica de centros especializados em porfíria, variando muito entre os estudos.^{13,18}

A prevalência estimada das porfirias agudas na maioria dos países da europeus é de 1-2 por 100.000 habitantes, sendo a PAI o tipo mais comum.¹⁹ No entanto, observa-se uma prevalência bem maior na população psiquiátrica (210 por 100.000 habitantes, nos Estados Unidos), o que foi atribuído a diagnósticos equivocados devido aos sintomas neuropsiquiátricos das porfirias.²⁰

Em um estudo realizado em países europeus, *Elder et al* (2013) estimaram a prevalência da PAI em 5,4 em 1.000.000 de pessoas, considerando a população diagnosticada com a PAI em 9 países europeus. As incidências foram semelhantes nesses 9 países, variando de 0,11 a 0,22 por ano por milhão, com uma incidência geral de 0,12. A incidência da PAI foi significativamente maior na Suécia (0,51 por ano por milhão) do que em outros nove países europeus combinados (0,12 por ano por milhões).²¹

Nos Estados Unidos, a prevalência da porfíria é aproximadamente um em 25.000 indivíduos. A prevalência mundial aproximada pode variar de um em 500 a um em 50.000 indivíduos.^{8,22} A prevalência da PAI clínica é relatada em 5 a 10 por 100.000 indivíduos, e a prevalência de mutações genéticas da PAI é de aproximadamente um em 1675 indivíduos.^{8,21} A PAI demonstrou ser mais prevalente em mulheres, com relatos de crises cinco vezes mais frequentes em mulheres em comparação com homens.^{8,23} Além disso, as crises agudas são muito

raros antes da puberdade e após a menopausa, com um pico de ocorrência na terceira década de vida.^{13,24,25}

As crises recorrentes graves afetam menos de 10% dos pacientes com PAI, mas podem persistir por muitos anos.¹³

Critérios e métodos diagnósticos

O diagnóstico da PAI é baseado na manifestação clínica da doença, histórico familiar e exames bioquímicos. Recentemente, também é utilizada a análise de DNA para detectar os portadores da doença.

A PAI é uma doença autossômica dominante relacionada à mutação do gene 11q24.1 – 11q24.2, ocasionando redução da atividade da enzima porfobilinogênio desaminase (PBGD). Os portadores desta mutação permanecem assintomáticos até um ponto crítico da atividade enzimática, em geral 50%. Abaixo desse ponto surgem as manifestações da crise porfírica.^{4,13,14}

O diagnóstico da PAI geralmente é tardio devido à inespecificidade das manifestações clínicas típicas da doença e do fato da maioria dos indivíduos portadores permanecerem assintomáticos. Pode-se suspeitar do diagnóstico com base em combinações de sintomas não específicos, mas sempre é necessária confirmação laboratorial. Uma combinação das manifestações clínicas inespecíficas, chamada de "tríade clássica", pode ocorrer nas porfirias agudas e sugerir o diagnóstico. São elas: 1) a dor abdominal grave, não localizada e geralmente acompanhada de náusea, vômito, distensão, constipação ou diarreia; 2) a neuropatia periférica que pode se manifestar como dor em várias áreas, como costas, nádegas, tórax ou membros, assim como a manifestação da paresia, que geralmente começa nas extremidades superiores; 3) e os distúrbios psiquiátricos, como por exemplo, as alterações no estado mental, convulsões, psicose, insônia e ansiedade. O envolvimento hipotalâmico também pode ocorrer na PAI, causando a síndrome da produção inadequada de hormônio antidiurético, levando à hiponatremia. Outras manifestações do sistema nervoso autônomo incluem taquicardia, hipertensão e disfunção da bexiga com retenção urinária, incontinência e disúria.^{11,23,26} Outras pistas podem incluir urina avermelhada ou marrom devido ao excesso de porfirinas.²⁶

Para o diagnóstico da PAI, além das manifestações clínicas é importante verificar a associação a fatores predisponentes e a história familiar positiva para as porfirias.¹⁴

Quando ocorre a suspeita, o teste de triagem de primeira linha se dá por meio da dosagem urinária do metabólito porfobilinogênio (PBG). A medição do PBG é frequentemente combinada à medição dos níveis da ALA na urina.^{14,27} Usualmente, realiza-se num primeiro momento uma análise qualitativa, por meio de um kit de diagnóstico rápido, para detectar níveis elevados de PBG urinário. Entretanto, a sensibilidade e a especificidade desses testes limitam suas utilidades, sendo resultados falso-positivos e falso-negativos comuns quando há presença de interferentes. Contudo, faz-se necessário determinar quantitativamente os níveis de PBG, por meio de métodos cromatográficos, e confirmar o resultado primário.²⁸ O PBG na urina está substancialmente elevado, excedendo 10 mg/g de creatinina, podendo estar aproximadamente 5 vezes acima do limite superior normal. A excreção de PBG é geralmente de 20 a 200 mg por dia durante crises da PAI, sendo o intervalo normal de 0 a 4 mg por dia. A excreção de ALA é geralmente cerca da metade do PBG. É importante medir os precursores das porfirinas antes do tratamento com hemina intravenosa, que pode causar diminuições rápidas, mas muitas vezes transitórias, nesses níveis.²⁶

O PBG é acentuadamente aumentado em todos os pacientes durante crises de porfiria e não acentuadamente elevado em outras condições médicas que podem apresentar sintomas semelhantes. Se os níveis de PBG e ALA na urina aumentarem acentuadamente durante um ataque agudo, o diagnóstico de porfiria aguda é confirmado e mais testes são necessários para identificar o tipo de porfiria aguda.²⁷ O aumento de PBG e ALA são sempre acompanhados da elevação dos níveis das porfirinas na urina. Eles são responsáveis pela urina avermelhada, uma vez que seus precursores são incolores.²⁶

O teste referência para o diagnóstico das porfirias é a análise do DNA, porém, além de oneroso o exame tem pouca aplicabilidade durante os episódios de crise porfírica, sendo mais utilizado nos períodos de remissão para determinar o tipo exato de porfiria, e no *screening* familiar. O teste mais importante para o diagnóstico das crises porfíricas é a dosagem do PBG na urina usualmente elevado. Outras

alternativas para o diagnóstico durante a crise porfírica são a dosagem do ALA e porfirinas na urina, no plasma e nas fezes, e da porfobilinogênio desaminase (PBGD) eritrocitária.^{4,14,29-31}

As análises das porfirinas urinárias, plasmáticas e fecais num teste de segunda linha podem sugerir uma porfiria hepática aguda específica.²⁸ Para a confirmação ou exclusão dos tipos de porfirias agudas, após resultados anormais do PBG no teste de primeira linha, pode ser realizado um teste mais abrangente, usando amostras de urina e sangue, antes da administração da hemina, além de uma amostra fecal. Prevê-se a elevação substancial nas porfirinas urinárias totais durante crises, sendo possível realizar a separação por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) para verificar o padrão individual das porfirinas. A elevação da coproporfirina, por exemplo, pode persistir mais na CPH e PV do que na PAI.²⁶ No entanto, aumentos leves nas porfirinas urinárias podem ocorrer em outras condições médicas e, portanto, são muito menos específicos.²⁷

Já as porfirinas plasmáticas são comumente elevadas nos pacientes com PV, e normais ou apenas ligeiramente aumentadas na PAI e na CPH. A varredura de fluorescência do plasma diluído em pH neutro mostra um pico distinto a 626 nm, específico para a PV, e é particularmente útil para o diagnóstico dessa porfiria.^{26,32-35} E as porfirinas fecais são marcadamente elevadas nos casos ativos de CPH e PV, e normais ou apenas modestamente elevados na PAI. O padrão de porfirina por CLAE é predominantemente coproporfirina III na CPH e mostra quantidades aproximadamente iguais de coproporfirina III e protoporfirina na PV. A proporção de coproporfirina III para coproporfirina I é um marcador particularmente sensível para CPH e excede 1,5 vezes nesse distúrbio.^{26,36,37}

Os níveis de ALA na urina são frequentemente medidos para o diagnóstico das porfirias, no entanto é menos sensível para o diagnóstico da PAI, CPH e PV. O ALA na urina e a coproporfirina III, estão marcadamente elevados na PALAD.²⁶

O diagnóstico específico da PAI por meio desses exames laboratoriais é complexo e realizado mediante à exclusão dos demais tipos de porfirias agudas hepáticas (VP, CPH e PALAD).

Uma alternativa para o diagnóstico específico da PAI, porém pouco utilizada, baseia-se na observação da atividade da PBGD eritrocitária geralmente 50% inferior aos valores normais. Devido à grande variação nos valores normais de atividade desta enzima, os casos limítrofes são melhor interpretados determinando-se a atividade da PBGD eritrocitária de outros membros da família. Nestes casos, a diminuição da atividade é detectada em cultura de fibroblastos ou de linfócitos.⁶

Aspectos de prognóstico

O diagnóstico precoce da PAI é fundamental para que o tratamento seja iniciado o mais breve possível, a fim de prevenir complicações a longo prazo.^{38,39} Atualmente o prognóstico é favorável, entretanto, a equipe médica deve estar atenta para complicações a longo prazo, como hipertensão arterial sistêmica, insuficiência renal crônica e carcinoma hepatocelular.³⁸

A doença renal crônica, embora rara, é uma possível complicação a longo prazo da PAI sintomática, levando a danos vasculares e, eventualmente, necessidade de diálise.¹⁰ Nefrotoxicidade por intermediários da porfiria e efeitos a longo prazo da hipertensão crônica associada à doença também podem contribuir para a insuficiência renal.³⁸

Diretrizes de tratamento

(a) Terapia de suporte e sintomática

O manejo da PAI é feito por meio das medidas de suporte/sintomáticas, sendo que os recursos utilizados variam de acordo com as apresentações clínicas.

Os agentes precipitantes da PAI incluem flutuações hormonais durante o ciclo menstrual, jejum/desnutrição, tabagismo, infecções e exposição a medicamentos porfirinogênicos. A maioria dos fármacos que exacerbam a porfiria estão intimamente associados à indução das enzimas do citocromo P450.^{15,40,41}

Para os pacientes portadores da PAI, os fatores precipitantes devem ser evitados, ou controlados, sendo de grande valia o emprego de listas com medicamentos de uso seguro e não seguro. Os pacientes também devem ser alertados para o controle ou supressão do alcoolismo e do tabagismo, além de outras drogas ilícitas. Pacientes do sexo feminino devem ser orientadas para o uso

de terapia hormonal. Assim, os portadores devem ser aconselhados sobre a manutenção de uma dieta saudável com refeições regulares, evitar álcool e fumo, e usar a lista de medicamentos potencialmente seguros e inseguros.¹⁴

Nas crises, também chamados de crises porfíricas, o tratamento deve ser iniciado imediatamente. As condutas gerais se resumem na remoção dos fatores precipitantes, como a suspensão de medicamentos porfirinogênicos, controle dos sintomas com uso de medicamentos seguros e dieta hipercalórica a base de carboidratos. Recomenda-se cuidados em UTI ou em centros especializados, pois a neuropatia periférica pode progredir rapidamente para falência ventilatória e acometimento bulbar.¹⁴

O manejo cuidadoso do equilíbrio de líquidos, evitando grandes volumes de dextrose hipotônica, é necessário para limitar o risco de hiponatremia grave, que pode provocar convulsões. Também deve-se garantir uma ingestão adequada de calorias, administrada por via oral, como suplementos alimentares ricos em carboidratos ou infundida como solução salina normal com dextrose a 5%, quando o paciente apresenta vômitos graves. A carga de carboidratos, geralmente com glicose intravenosa (pelo menos 300 g/dia), pode ser eficaz em crises mais leves (sem paresia, hiponatremia, etc).¹⁴

Para crises moderadas a graves e para crises leves que não respondem a dieta rica em carboidratos dentro de 1 a 2 dias, recomenda-se que a terapia com heme seja iniciada. O regime padrão é de 3-4 mg de heme na forma de heme liofilizada (Panhaematin®) ou a solução de heme estabilizada com arginina (Normosang®), administrada diariamente por 4 dias. O tratamento com a heme para as porfirias agudas não é curativo, não é capaz de reverter uma neuropatia estabelecida, mas pode impedir o início da neuropatia e interromper a progressão, se for administrada com bastante antecedência. Especialmente durante um ataque, infusões de heme provavelmente podem reduzir a excreção urinária de ALA e PBG, os dois principais precursores cujo acúmulo é uma característica da doença. Por isso, a medição da excreção desses precursores na urina é útil para avaliar a resposta metabólica a heme.^{14,28,42,43}

Durante os crises, geralmente são necessários os analgésicos opióides para a dor abdominal. As fenotiazinas também são utilizadas, sendo eficazes para

náusea, vômito, ansiedade e inquietação. A insônia e a inquietação também podem ser tratadas com clorpromazina ou doses baixas de benzodiazepínicos de curta duração.²⁸

As complicações cardiovasculares, como hipertensão e taquicardia, raramente são graves, sendo necessária terapia com bloqueadores beta-adrenérgicos em alguns casos. Ocasionalmente, crises são acompanhados por uma crise adrenérgica grave com hipertensão perigosa, encefalopatia, convulsões e alterações isquêmicas em tomografia computadorizada. A síndrome da encefalopatia reversível posterior foi demonstrada na ressonância magnética durante crises com encefalopatia grave. A infusão intravenosa de sulfato de magnésio pode ser eficaz no controle dos sintomas adrenérgicos.¹⁴

O início de uma neuropatia motora é geralmente caracterizado por fortes dores e rigidez nas coxas e nas costas e, em seguida, perda de reflexos tendinosos e paralisia motora. Quando a capacidade vital se torna gravemente reduzida pela paralisia dos músculos intercostais, é necessária ventilação artificial.¹⁴

(b) Transplante de fígado

O transplante de fígado é reservado para pacientes com crises de porfirias com risco de vida ou progressão dos sintomas, refratários à terapia com hemina.^{8,9} Entretanto, o transplante de fígado é um procedimento de alto risco e deve ser considerado apenas como último recurso em pacientes com crises recorrentes graves.^{28,44}

O transplante alogênico de fígado foi realizado em pacientes com PAI e PV que tiveram crises agudas, sintomas crônicos ou frequentes e que não responderam ao tratamento. Após o transplante, seus níveis elevados de PBG e ALA na urina voltaram ao normal em 24 horas.^{28,45,46}

(c) Outros tratamentos

A terapia gênica é outra abordagem atualmente em estudo para o tratamento da PAI. O givosiran é uma terapia gênica com resultados promissores em estudos pré-clínicos, na qual um vetor viral foi usado para entregar um gene normal da enzima PBGD aos hepatócitos.⁴⁷⁻⁵⁰

O givosiran é composto por um pequeno filamento sintético de material genético chamado "pequeno RNA interferente", que foi projetado para interferir na produção de uma enzima envolvida em uma etapa inicial da produção do grupamento heme. Ao bloquear esta etapa inicial da produção em pacientes com porfiria hepática aguda, espera-se que o medicamento seja utilizado para prevenir as próximas etapas, que produzem as porfirinas que se acumulam no corpo, causando os sintomas da doença.⁴⁷⁻⁵⁰

Embora um ensaio clínico de fase 1 não tenha demonstrado eficácia na prevenção de crises frequentes da PAI nas doses administradas, o trabalho continua otimizando o desenho do vetor e aumentando as doses administradas.⁴⁷⁻⁵⁰

Descrição da tecnologia

A hemina é um inibidor enzimático derivado das células vermelhas do sangue processado. É um complexo de metaloporfirina que contém ferro ligado a íons cloreto. É indicada para o tratamento das crises recorrentes da PAI.⁵¹ O tratamento com a hemina tem o objetivo de corrigir a deficiência da heme no fígado e suprimir por retro regulação a atividade da enzima ALA sintase, que reduz a produção de porfirinas e dos precursores tóxicos do heme.

Atualmente existem duas apresentações da hemina: o frasco-ampola com 350 mg de pó liofilizado de hemina para solução injetável (Panhematin®) e a ampola de 10 mL com solução de 25 mg/mL de arginato de hemina (Normosang®). Normalmente a nomenclatura arginato de hemina é utilizada na Europa, porém, nos EUA também se utiliza o termo arginato de heme.

As apresentações são comercializadas pela Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos LTDA - ME, porém, apenas o Panhematin® apresenta registro no Brasil.

Mecanismo de ação

A hemina atua na limitação da síntese hepática ao inibir a ALA sintetase, a enzima que regula a velocidade da via biossintética da heme.⁵¹ A inibição dessa enzima chave na síntese das porfirinas reduz a produção dos precursores tóxicos

do grupo heme, portanto, suprimindo os distúrbios biológicos observados em pacientes com porfiria. Especialmente durante um ataque, infusões de hemina provavelmente podem reduzir a excreção urinária de ALA e PBG, os dois principais precursores cujo acúmulo é uma característica da doença.⁵²

O mecanismo exato pelo qual a hemina produz melhora sintomática em pacientes com episódios agudos de porfirias hepáticas não foi elucidado.⁵¹

O tratamento com a hemina para as porfirias agudas não é curativo. Após a descontinuação do tratamento, os sintomas geralmente voltam, embora em alguns casos haja remissão prolongada. Alguns sintomas neurológicos melhoraram de semanas a meses após a terapia, embora pouca ou nenhuma resposta tenha sido observada no período de tratamento.⁵¹

Posologia e forma de administração

Conforme a bula do Panhematin®, para crises moderadas a graves, é recomendado tratamento imediato com hemina. A dose é de 1 a 4 mg/kg de hemina, uma vez ao dia, de 3 a 14 dias, com base nos sinais clínicos. A dose padrão na prática clínica é de 3 a 4 mg/kg/dia. Em casos mais graves essa dose pode ser repetida, após 12 horas de intervalo. A dose não deve exceder 6 mg/kg de hemina em um período de 24 horas. Cada frasco-ampola contém o equivalente a 350 mg de hemina para ser reconstituído com 48 mL de água para injetáveis. Cada 48 mL do produto reconstituído fornece o equivalente a aproximadamente 336 mg de hemina (7mg/mL).⁵¹

Segundo a bula do Normosang®, para utilização da solução injetável de hemina 25 mg/mL, a dose diária recomendada de hemina é de 3 mg por kg, uma vez ao dia, diluída em 100 ml de 0,9% de cloreto de sódio e administrada como infusão intravenosa por pelo menos 30 minutos. A dose não deve exceder 250 mg por dia.⁵²

Contraindicações e precauções

Antes da administração da hemina deve-se considerar um período apropriado de terapia com carboidrato (400 g glicose/dia, de 1 a 2 dias). Crises de porfiria podem progredir até a ocorrência de lesão neuronal irreversível. O

tratamento com hemina pretende evitar que um ataque atinja o estágio crítico de degeneração neuronal, porém, ressalta-se que o medicamento não é eficaz na reparação da lesão neuronal.

A hemina é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da formulação.⁵¹

A utilização do medicamento pode provocar principalmente:

- risco de flebite e trombose venosa: uma veia calibrosa do braço ou um cateter venoso central deve ser utilizado para a administração de Panhematin® para minimizar o risco de flebite. Como o medicamento reconstituído não é transparente, será difícil visualizar qualquer material particulado não dissolvido na inspeção visual. Portanto, recomenda-se filtração terminal através de um filtro de 0,45 micra ou inferior. Na literatura observou-se relatos de que o risco de flebite seria menor na administração do Normosang®, uma vez que sua apresentação é uma solução injetável estabilizada com arginina.⁵¹
- elevação dos níveis de ferro e ferritina sérica: devido ao relato de aumento dos níveis de ferro e ferritina sérica na experiência de pós-comercialização, os médicos devem monitorar o ferro e a ferritina sérica em pacientes que recebem múltiplas administrações da hemina, e em caso de níveis elevados considerar a terapia de quelação de ferro.⁵¹
- insuficiência renal: foi observada insuficiência renal reversível em um caso no qual uma dose excessiva de hemina (12,2 mg/kg) foi administrada em infusão única. Ocorreram oligúria e aumento da retenção de nitrogênio, embora o paciente tenha permanecido assintomático. Não foi observada piora da função renal com a administração de hemina nas posologias recomendadas.⁵¹

A hemina não deve ser utilizada como tratamento preventivo, pois os dados disponíveis são muito limitados e a administração a longo prazo de infusões periódicas acarreta o risco de sobrecarga de ferro.⁵²

O uso concomitante de agentes anticoagulantes deve ser avaliado, uma vez que o tratamento com hemina mostrou efeitos anticoagulantes transitórios e leves durante os estudos clínicos.⁵¹

Pelo fato do produto ser derivado das células vermelhas do sangue processado, pode haver o risco de transmissão de agentes infecciosos, como por exemplo, vírus, o agente variante da doença de Creutzfeldt-Jakob e o agente da doença de Creutzfeldt-Jakob.⁵¹

Quanto ao uso da hemina durante a gestação, os dados disponíveis dos estudos em gestantes não são suficientes para suportar a recomendação do uso nessa população. Não se sabe se o medicamento pode causar prejuízos ao feto quando administrado a uma mulher grávida, ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Também não se sabe se a hemina é excretada no leite humano.⁵¹

Não há evidências da eficácia e segurança do uso da hemina em crianças e idosos. A segurança em pacientes pediátricos com idade inferior a 16 anos ainda não foi estabelecida. Os dados clínicos de indivíduos com idade de 65 anos ou mais também não foram suficientes para determinar se eles respondem diferentemente dos indivíduos mais jovens.⁵¹

Reações adversas

As reações adversas à hemina podem ser classificadas de acordo com a sua frequência de ocorrência:

- Muito frequentes (frequência $\geq 1 / 10$): acesso venoso deficiente.
- Raros (frequência $\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$): reação anafilactóide, hipersensibilidade e pirexia.
- Frequentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$): flebite, dor e inchaço no local da infusão.
- Frequência desconhecida: dor de cabeça, trombose no local da administração, trombose venosa, eritema no local da injeção, comichão no local da injeção, extravasamento, necrose no local da injeção, aumento da creatinina no sangue e descoloração da pele.
- Pouco frequentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$): aumento da ferritina sérica.⁵²

Aspectos regulatórios

A hemina na apresentação de frasco-ampola com 350 mg de pó liofilizado para solução injetável possui registro ativo na ANVISA desde agosto de 2019, sob o número 1981100020010. Possui o nome comercial Panhematin® e é comercializada pela Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos LTDA - ME. No Brasil, possui indicação terapêutica aprovada pela Anvisa para o tratamento das crises recorrentes de porfiria aguda intermitente (PAI) temporariamente relacionada com o ciclo menstrual em mulheres suscetíveis, depois da suspeita ou da confirmação de que o tratamento inicial com carboidratos foi inadequado.⁵¹ Já a apresentação da ampola de solução injetável de 25 mg/mL hemina (Normosang®) ainda não possui registro no Brasil.

Nos Estados Unidos, o Panhematin® está registrado no *Food and Drug Administration* (FDA) desde março de 1984. A hemina humana foi aprovada pelo FDA, a princípio com a designação de medicamentos para doenças órfãs e, embora sua aprovação tenha mais de três décadas, uma avaliação de sua eficácia e segurança não pôde ser identificada no site da agência reguladora. Atualmente, o medicamento está aprovado nos Estados Unidos para as crises recorrentes da PAI relacionada ao ciclo menstrual em mulheres suscetíveis e sintomas semelhantes em outros pacientes com PAI, porfiria variegata e coproporfiria hereditária.⁵³

Normosang® foi registrado na maioria dos países europeus no início dos anos 90 e é utilizado para o tratamento dos pacientes diagnosticados com porfirias hepáticas agudas.^{54–56}

No Canadá, o Panhematin® foi registrado pelo *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) desde julho de 2018, aprovado para aliviar crises repetidas da PAI relacionados ao ciclo menstrual em mulheres afetadas, sem resposta para a terapia inicial com dieta rica em carboidratos.⁵⁷

Informações econômicas

Não foram encontrados registros de compra da hemina no Banco de Preços em Saúde (BPS). Dessa forma, para o cálculo do custo mensal do tratamento, considerou-se o preço registrado na tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) da Anvisa. Foi utilizado o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), que é o preço máximo permitido para venda aos entes da

Administração Pública. Em relação à alíquota de ICMS (Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços), considerou-se um cenário de aquisição do medicamento pelo Ministério da Saúde, adotando o ICMS de 17% (Tabela CMED atualizada em 09/06/20). O valor unitário encontrado para 1 frasco-ampola do Panhematin® (350 mg de hemina pó liofilizado para solução injetável) foi de R\$ 28.779,93.⁵⁸ Não foi encontrado o valor unitário do Normosang® (25 mg/mL solução injetável).

Para estimar o custo do tratamento individual anual foi considerada a apresentação farmacêutica registrada na ANVISA (frasco-ampola com 350 mg de hemina pó liofilizado para solução injetável - Panhematin®) e que os pacientes têm em média 4 crises agudas por ano, necessitando do tratamento com a hemina, conforme a estimativa descrita por *Elder et al.* (2013). Os dados estão apresentados na **Tabela 1**.

Conforme a bula do Panhematin®, a dose padrão na prática clínica pode variar de 3 a 4 mg/kg/dia de hemina, podendo ser utilizada de 3 a 14 dias dependendo da condição clínica do paciente diagnosticado com a PAI. E conforme a bula do Normosang®, a dose recomendada de hemina é de 3 mg/Kg/dia durante 4 dias. Com a finalidade de estimar o custo individual anual, assumiu-se que um período de tratamento usual com a hemina é de 4 dias. No entanto, foi realizada uma análise de sensibilidade utilizando o tempo mínimo de tratamento (3 dias) e o tempo máximo descrito em bula (14 dias).

O frasco-ampola de 350 mg de hemina (Panhematin®), quando reconstituído com 48 mL de água para injetáveis, fornece o equivalente a 336 mg de hemina (7 mg/mL).⁵¹ Considerando a dose máxima utilizada na prática clínica de 4 mg/kg/dia, a solução contendo 336 mg de hemina já reconstituída, equivalente a um frasco-ampola de Panhematin®, seria suficiente para a dose diária de um paciente com até 84 Kg de massa corporal (cálculo: 336 mg dividido por 4 mg/kg). Com isso, assumiu-se que para o tratamento dos pacientes diagnosticados com a PAI e com crises graves é utilizado em média 1 frasco-ampola/dia para cada paciente. Vale ressaltar que por questões de estabilidade do medicamento, também não será considerado o fracionamento de doses, uma vez que, segundo a bula do

Panhematin®, o medicamento precisa ser administrado logo após sua reconstituição.

Tabela 1: Estimativa do custo anual por paciente diagnosticado com PAI tratado com o Panhematin®.^{21,59}

Dados	Estimativa	Fonte
Número de crises por ano para pacientes que tiveram crises recorrentes	4	Elder et al. (2013)
Custo unitário do frasco-ampola de Panhematin®	R\$ 28.779,93	Tabela CMED atualizada em 09/06/20
Número de frascos-ampolas utilizados por dia, em média, durante o ataque de um paciente	Em média 1 frasco-ampola	Considerando a dose máxima utilizada na prática clínica de 4 mg/Kg/dia, 1 frasco-ampola é suficiente para a dose diária de um paciente de até 84 Kg.
Custo total do tratamento de 4 crises considerando 4 dias de tratamento (usual)	R\$ 460.478,88	Cálculo: valor unitário do frasco-ampola do Panhematin® x 4 crises x 4 dias de tratamento
Custo total do tratamento de 4 crises considerando 3 dias de tratamento (tempo mínimo)	R\$ 345.359,16	Cálculo: valor unitário do frasco-ampola do Panhematin® x 4 crises x 3 dias de tratamento
Custo total do tratamento de 4 crises considerando 14 dias de tratamento (tempo máximo)	R\$ 1.611.676,10	Cálculo: valor unitário do frasco-ampola do Panhematin® x 4 crises x 14 dias de tratamento

Estima-se que o custo anual de um paciente diagnosticado com PAI e tratado com hemina seria de aproximadamente R\$ 460.478,88, considerando o tempo de tratamento usual de 4 dias. Considerando a análise de sensibilidade, o custo individual anual poderia variar entre R\$ 345.359,16 e R\$ 1.611.676,10, para 3 e 14 dias de tratamento respectivamente.

Não foi possível estimar o custo da terapia de suporte e sintomática atual, visto que a abordagem dos pacientes varia de acordo com as apresentações clínicas da PAI.

Disponibilidade no SUS

A hemina não está disponível no SUS.

Disponibilidade na Saúde Suplementar

A hemina não está disponível na Saúde Suplementar.

Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)

Atualmente a hemina é o único tratamento aprovado para a PAI. A abordagem principal é focada na terapia de suporte/sintomática, incluindo dieta hiperglicídica e rica em carboidratos, a administração de medicamentos para alívio da dor e para controle da insônia e inquietação, assim como dos demais sintomas associados com a doença. Existem relatos de transplante de fígado, mas pouca evidência sobre sua efetividade foi relatada. Ademais, é um procedimento de alto risco e deve ser considerado apenas como último recurso em pacientes diagnosticados com PAI.

METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Critérios de inclusão de estudos

- Tipos de participantes: indivíduos com PAI.
- Tipos de intervenção: uso de hemina (Normosang® ou Panhematin®) no tratamento de indivíduos com PAI.
- Tipo de comparador: placebo, nenhuma intervenção ou terapia de suporte.
- Tipo de estudo: quanto ao desenho de estudo, seguimos a hierarquia das evidências para questões sobre intervenção. Consideramos inicialmente a inclusão de revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais (do tipo coorte ou caso-control).

Desfechos

- Primários (desfechos clinicamente relevantes):

- Mortalidade/sobrevida global;
- Segurança: ocorrência de EA.
- Secundários (laboratoriais ou intermediários):
 - Tempo de internação;
 - Sintomas de dor, náusea e fadiga;
 - Dosagem de porfobilinogênio (PBG), ácido delta-aminolevulínico (ALA) e porfobilinogênio deaminase (PBGD);
 - Crises agudas de PAI que demandam hospitalização;
 - Qualidade de vida.

Critérios de exclusão de estudos

Participantes com doença diferente de PAI, ensaios clínicos não randomizados, *open-label*, teste post-hoc e *pools* de ensaios clínicos.

Busca por estudos

Bases de dados

Foi realizada busca eletrônica nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase, LILACS e Biblioteca Cochrane.

Estratégias de Busca

As estratégias de busca utilizadas para as diferentes bases de dados estão apresentadas no **Anexo I**.

Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada por dois pareceristas, de forma independente, na seguinte ordem: i) leitura de títulos e resumos e ii) leitura completa. Casos de discordâncias foram resolvidos por discussões de consenso entre os dois revisores. Para a seleção, foi utilizado o website *Rayyan*.⁶⁰

Avaliação crítica dos estudos incluídos.

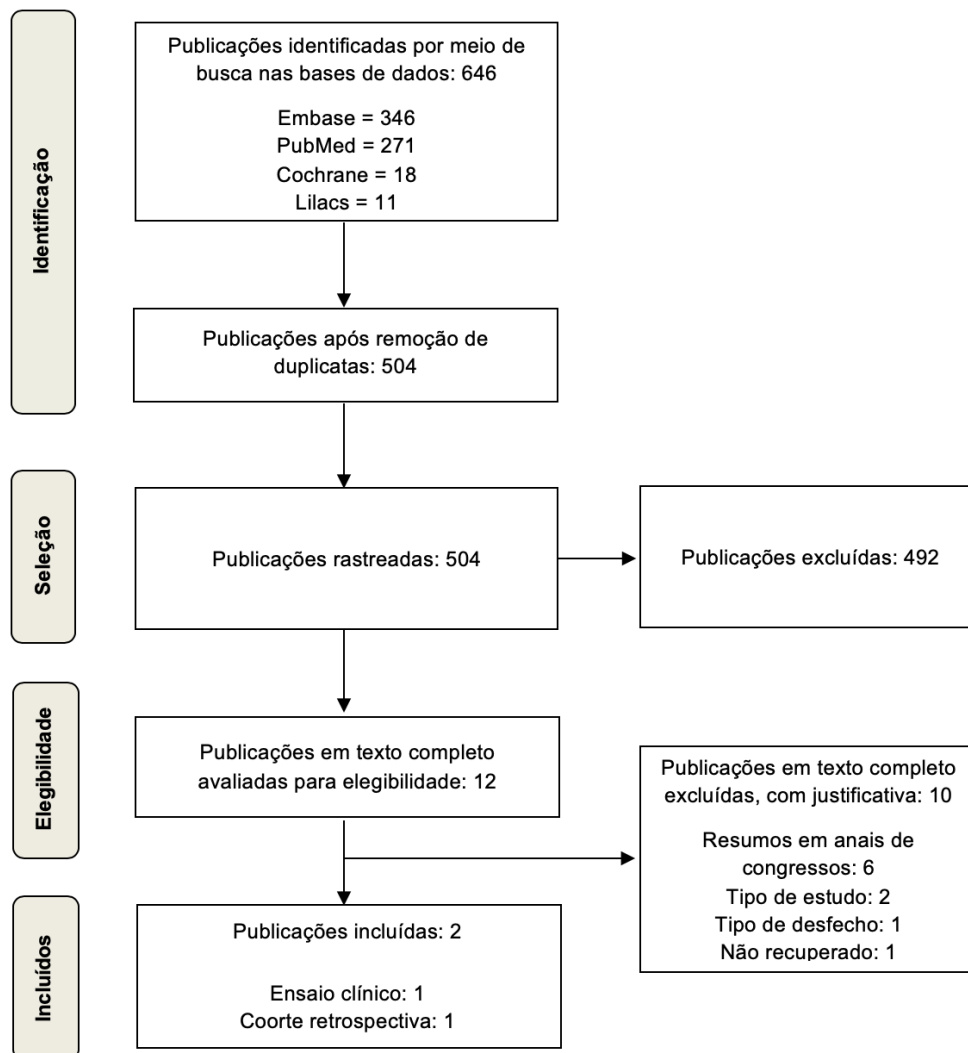
A avaliação do risco de viés do ensaio clínico incluído no PTC foi realizada utilizando-se a ferramenta *Risk of Bias (RoB) Table* da Cochrane e, para realizar a avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais do tipo coorte, utilizou-se a escala New Castle-Ottawa.^{61,62}

RESULTADOS

Resultados da busca

Foram recuperados 646 estudos por meio da busca eletrônica. Após a exclusão de 142 duplicatas e 492 títulos e resumos, 12 estudos foram avaliados por leitura completa. Nessa fase, dez estudos foram excluídos, restando dois artigos que atenderam aos critérios de inclusão: um ECR e uma coorte (**Figura 1**).

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos



Caracterização e resultados dos estudos incluídos

Quadro 1: Características principais dos estudos incluídos

Autor, ano	Desenho	População	Nº total de participantes, Nº de homens, Idade	Intervenção	Comparador	Desfechos	Financiamento
Herrick, 1989 ⁶³	Ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego	Pacientes hospitalizados com PAI, sem histórico de alergia ao arginato de heme	12 participantes (3 homens, 9 mulheres), idade média de 31 anos (intervalo de 16-44)	Arginato de heme intravenoso de 3 mg / kg administrada a cada 24h durante 4 dias	Placebo (solução salina estéril)	<p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Escore médio diário de dor • Dose de analgésico total requerida • Duração da internação hospitalar • Dosagem por meio da excreção urinária das enzimas ALA e PBG • Resolução da neuropatia periférica observada na admissão dos pacientes <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocorrências de EA 	Tillotts Laboratories
Herrero, 2015 ⁶⁴	Coorte histórico sem grupo comparador	Pacientes consecutivos com PAI atendidos na Unidade de Porfirias do Hospital Clínico de Barcelona entre 1993 e 2013	35 participantes (2 homens, 33 mulheres), idade média 41 anos (intervalo de 22-76)	Hemina (Normosang) intravenoso de 3-4 mg / kg durante 3 dias	Mesma população dos expostos, mas antes de utilizar a Hemina	<p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosagem por meio da excreção urinária das enzimas ALA e PBG • Interrupção na evolução do quadro clínico <ul style="list-style-type: none"> • Resolução da polineuropatia dos pacientes <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocorrências de EA 	Não declarado

Herrick et al 1989⁶³

Foi realizado um ensaio clínico cruzado (*crossover*), randomizado, controlado, duplo-cego do arginato de heme na porfiria hepática aguda versus placebo. O recrutamento dos participantes foi realizado utilizando os seguintes critérios de elegibilidade: pacientes hospitalizados com PAI, sem histórico de alergia ao arginato de heme e que não estivessem grávidas.⁶³

O diagnóstico do ataque de PAI foi realizado por meio de avaliação clínica e por marcadores bioquímicos (aumento da excreção de precursores de porfirina). Definiu-se que vinte crises de porfiria deveriam ser estudados, sem que nenhum paciente fosse incluído mais de duas vezes. Os pacientes receberam analgésicos, se necessário, durante os primeiros dois dias de internação. Ao longo de cada admissão, a ingestão adequada de calorias e carboidratos foi mantida pelo uso de suplementos orais ou de alimentação por sonda nasogástrica.⁶³

Após os dois dias, os pacientes foram randomizados por meio de tabelas de números aleatórios. Utilizou-se do método duplo-cego para administrar injeções intravenosas de arginato de heme ou placebo (solução salina estéril), com intervalo de 24 horas, por 4 dias consecutivos (dias 3-6), sendo cada injeção administrada durante 15 minutos por meio de uma infusão intravenosa de cloreto de sódio 0-9%. Administrou-se 3 mg / kg de arginato de heme em cada ocasião, e os indivíduos estavam vendados durante o procedimento, uma vez que a cor muito escura do arginato de heme não poderia ser replicada na solução placebo. Monitorou-se diariamente o progresso clínico dos pacientes, utilizando o mesmo avaliador, que estava cegado quanto ao código do tratamento atribuído aos pacientes. Durante um ataque, a dose de analgésico administrada foi ajustada de acordo com as necessidades de cada paciente, e a ingestão diária do medicamento foi registrado.⁶³

O escore de dor foi avaliado pelo menos quatro vezes ao dia, utilizando uma escala de 0 a 10, e o escore médio diário de dor foi calculado. A frequência cardíaca e a pressão arterial foram aferidas e registradas quatro vezes por hora e o exame neurológico completo foi realizado diariamente. O hemograma completo, o tempo de protrombina, o tempo parcial de tromboplastina (TTP), além do perfil bioquímico, foram monitorados. As coletas de urina de 24 horas começaram às 09:00 horas e foram realizadas continuamente para dosagem da porfirina e da sua excreção precursora.⁶³

Os pacientes receberam alta quando os analgésicos não eram mais necessários e os sintomas do ataque haviam desaparecidos. Interrompeu-se o tratamento experimental do paciente caso houvesse recuperação completa do ataque antes do dia seis. No entanto, se no dia 12 ou depois não houvesse uma melhora da condição clínica, as infusões intravenosas de arginato de heme eram administradas. Essas crises foram analisados por intenção de tratar (*intention-to-treat analysis*).⁶³

Caso o paciente fosse readmitido com mais um ataque, mas já houvesse participado do estudo, um tratamento alternativo seria prescrito. Realizou-se a dosagem das enzimas ALA e PBG coletadas da urina de 24 horas com kits padrão (Bio-Rad Laboratories, Watford, Reino Unido). Para comparações estatísticas entre

os grupos de tratamento, apenas crises pareados (quando os pacientes foram estudados em ambos os tratamentos) foram utilizados e um teste não-paramétrico de hipótese estatística (*signed rank-teste*) foi realizado. Alterações nos índices bioquímicos hematológicos e séricos dentro de cada grupo (antes e após as injeções de placebo ou arginato de hemina) foram avaliadas com o *signed rank-teste*, e todos os resultados foram incluídos nas análises.⁶³

Estudou-se um total de 21 crises em um grupo de 12 pacientes, sendo três pacientes do sexo masculino e nove do sexo feminino. Os indivíduos apresentavam idade média de 31 anos, com idade mínima de 16 anos e máxima de 44. Todos os 12 pacientes tiveram crises de PAI que requeriam internação hospitalar. Nove pacientes foram investigados durante duas crises. O intervalo entre as duas crises nesses nove pacientes variou de um a oito meses. Dos outros três pacientes com crises não pareadas, dois foram tratados com arginato de hemina e um com infusões de placebo. Devido à piora clínica, dois pacientes foram iniciados com infusões de arginato de hemina nos dias 13 e 15, que foi, em cada caso, o ataque tratado com placebo.⁶³

A dor abdominal foi a característica predominante de cada ataque estudado, mas vômitos, taquicardia e hipertensão também foram comuns. A neuropatia periférica foi desenvolvida durante nove crises. As características clínicas das crises tratados com placebo e arginato de hemina, os requisitos analgésicos e os escores de dor dos dois grupos eram semelhantes antes da randomização. Dos nove pacientes com crises pareados, sete receberam como analgésico petidina e dois receberam diamorfina. Na análise estatística, a necessidade de administrar a diamorfina foi multiplicada por um fator de dez, a fim de obter um equivalente com a potência analgésica da petidina. A necessidade mediana de petidina diária durante o período de referência foi de 400 mg nos dois grupos de tratamento (intervalo de 0 a 2100 mg no grupo placebo, 0 a 2200 mg no grupo arginato de hemina). O escore médio diário de dor foi de 8 em ambos os grupos. A excreção urinária de ALA ou PBG não diferiu significativamente entre os dois grupos no início do estudo. Em nove pacientes do grupo placebo as excreções urinárias medianas de ALA foram de 195 micromol por 24 h (intervalo de 100-350) e de PBG foi de 382 micromol por 24 h (intervalo de 196-542). Já no grupo arginato de heme a excreção

de ALA foi 172 micromol por 24 h (intervalo de 102 -470) e de PBG foi 332 micromol por 24 h (intervalo de 137-722).⁶³

Gravidade clínica do ataque: A dose de analgésico total requerida, a média dos escores diários de dor e a duração da internação hospitalar (desde o início do tratamento até a alta) não diferiram significativamente entre os dois grupos de tratamento, no entanto, houve uma tendência a favor do arginato de heme para cada dimensão citada anteriormente. A dose mediana de analgésico total requerida durante a admissão (dia três em diante) em nove pacientes foi de 8,150 mg de petidina no grupo placebo (intervalo de 0 a 17,650), em comparação com 6,425 mg de petidina no grupo arginato de heme (intervalo de 50 a 20,650) ($p=0,1$). O escore médio de dor foi de 59 (intervalo de 0-220) no placebo e 52 (intervalo de 4-139) no arginato de heme ($p=0,25$). A duração mediana da permanência hospitalar após o início do tratamento experimental foi de 11 dias (intervalo de 2-28) no grupo placebo e de 8 dias (intervalo de 3-26) no grupo arginato de heme ($p=0,4$).⁶³

Neuropatia periférica: Excluindo as fraquezas residuais de longa data em dois pacientes, a neuropatia periférica observada na admissão havia resolvido no momento da alta em quatro de cinco pacientes no grupo placebo e em dois de quatro no grupo arginato de heme.⁶³

Flebite: dois pacientes no grupo placebo apresentaram flebite leve após uma das injeções. Cinco pacientes tiveram flebite no local da injeção do arginato de heme, sendo que dois pacientes tiveram flebite em duas ocasiões; 3 pacientes haviam recebido fluidoterapia intravenosa contínua no local afetado.⁶³

Excreção urinária de ALA e PBG: a excreção do precursor de porfirina caiu notavelmente em todos as crises tratados com arginato de heme. A excreção de ALA nos nove pacientes caiu no oitavo dia para um valor mediano mais baixo de 18 micromol por 24 h (intervalo de 7-44) no arginato de heme em comparação com 160 micromol por 24 h (intervalo de 47-228) no placebo ($p<0.01$). A excreção de PBG caiu para um nível mediano de 40 micromol por 24 h (intervalo de 22-105) no arginato de heme em comparação com 235 micromol por 24 h (intervalo de 128-427) no placebo ($p <0.01$).⁶³

Hematologia: em nenhum dos grupos houve alterações importantes na hemoglobina ou na contagem de glóbulos brancos entre a admissão e o dia sete. A contagem de plaquetas no grupo arginato de heme aumentou significativamente entre a admissão (contagem média $179 \times 10^9/l$, intervalo 99-397) e o sétimo dia (mediana $211 \times 10^9/l$, 152-399; $p < 0,01$), enquanto não houve alteração no grupo placebo. Apenas um paciente apresentou Tempo de Tromboplastina Parcial (TTP) prolongado; isso foi observado em cada admissão (57 s [controle 48] no ataque tratado com placebo, 56 s [controle 48] no ataque tratado com arginato de heme) e, embora normal no dia 7 em cada ocasião, o TTP foi novamente longo no dia 10. No entanto, o TTP não foi significativamente longo em nenhum paciente.⁶³

Bioquímica: Em nenhum dos grupos o aspartato aminotransferase ou a creatinina sérica se alteraram significativamente entre a admissão e o dia sete.⁶³

Limitações: Ensaio clínico com pequeno tamanho amostral, sem cálculo amostral pré-definido, não havendo assim representatividade da amostra.

Herrero et al 2015⁶⁴

Estudo de coorte histórica sem grupo comparador que realizou o acompanhamento a longo prazo de 35 pacientes com PAI.⁶⁴

Foram coletados os dados demográficos, clínicos e bioquímicos de todos os pacientes com PAI atendidos consecutivamente na Unidade de Porfirias do Hospital Clínico de Barcelona entre 1993 e 2013. Durante esse período, 35 pacientes foram tratados. O diagnóstico de PAI nos pacientes foi realizado seguindo os critérios da *European Porphyria Initiative*. Esses critérios incluem: quadro clínico característico, aumento significativo de PBG, ALA e porfirinas na urina, pico de emissão de fluorescência na espectrometria de emissão atômica com fonte de plasma, cromatografia líquida de alta eficiência de porfirinas e isômeros nas fezes, atividade diminuída da enzima PBGD nos glóbulos vermelhos e confirmação por meio da detecção de mutação no gene PBGD.⁶⁴

No estudo, a incidência de PAI foi dependente do sexo (33 mulheres *versus* 2 homens). Todos os 35 pacientes apresentaram sintomas clínicos iniciados na forma de dor abdominal, náusea, vômito e paresia intestinal, todos acompanhados por hiponatremia e outros sinais vegetativos, como taquicardia e aumento da pressão arterial e urina escura. Em 26 indivíduos, os sintomas clínicos foram reduzidos a esses distúrbios neurovegetativos. No entanto, 9 casos também apresentaram alteração do sistema nervoso periférico (SNP) na forma de polineuropatia ascendente, com tetraparesia, juntamente com ansiedade, insônia e agitação psicomotora. Em 5 desses últimos casos, o envolvimento do SNC também ocorreu na forma de convulsões, estado confusional e alucinações. Os autores destacaram a alta participação do estresse no desenvolvimento de crises e em 60% dos casos há uma coincidência de 2 ou 3 fatores responsáveis (estresse e/ou alteração psiquiátrica, cirurgia com anestesia, medicamentos, dieta hipocalórica, infecção, menstruação). O tratamento com arginato de hemina (Normosang®) foi estabelecido em todos os casos, na dose de 3-4 mg / kg por infusão intravenosa por 3 dias. O tratamento com hemina permitiu interromper a evolução do quadro clínico em todos os pacientes. No entanto, nos casos em que houve polineuropatia, as sequelas persistiram, sendo que nesse grupo de paciente houve melhora progressiva com a ajuda de intensa reabilitação, porém, vários graus de neuropatia periférica e déficit muscular persistiram. O acompanhamento a longo prazo permitiu classificar os pacientes em dois grupos: A) pacientes com sintomas clínicos que tiveram uma ou mais crises em um período de dois anos e, subsequentemente, permaneceram assintomáticos ou tiveram apenas uma crise específica relacionada a um fator desencadeador, e B) pacientes com sintomas clínicos recorrentes que necessitaram de administração periódica de hemina. Vinte e sete pacientes corresponderam ao grupo A, em que 24 deles apresentaram uma ou mais crises em um período de dois anos com posterior remissão, e três apresentaram uma ou mais crises após o período inicial, sendo as crises resolvidas com a administração de hemina. Oito pacientes foram classificados no grupo B por apresentarem crises recorrentes que exigiam administração quinzenal ou mensal de hemina por longos períodos de tempo.⁶⁴

Os oito pacientes correspondentes ao grupo B apresentaram repetidamente sintomas de dor abdominal, insônia e agitação. Dado o risco de desenvolver um

quadro neurológico grave, eles foram tratados com hemina após o início dos sintomas, com rápida melhora subjetiva. Na maioria dessas crises repetidas, taquicardia e hiponatremia não foram encontradas, embora a introdução precoce do tratamento possa ter impedido seu aparecimento. Em todos os casos, o aparecimento de sintomas tem sido relacionado a situações de estresse e ansiedade. Em cinco deles, a condição também foi associada às dietas de baixa caloria e outros distúrbios alimentares.⁶⁴

Seis dos oito pacientes do grupo B apresentaram comprometimento neurológico grave no primeiro ataque, enquanto a condição neurológica se desenvolveu apenas em três dos 27 pacientes com crises esporádicas do grupo A. Verificou-se que a eliminação urinária de precursores de heme (PBG e ALA) aumentou durante os crises agudas e permaneceu elevada acima dos valores normais em todos os casos. Na maioria dos pacientes do grupo A, a concentração urinária de PBG e ALA diminuiu progressivamente ao longo dos anos. No entanto, em todos os pacientes do grupo B, a eliminação urinária de PBG e ALA permaneceu elevada com o tempo, sem que a administração contínua de hemina induzisse uma diminuição gradual das enzimas. Em relação à administração do medicamento, nos pacientes do grupo B, verificou-se que os valores urinários de PBG e ALA diminuíram 24 horas após a administração de hemina, mas esses valores aumentam novamente, atingindo os valores iniciais 15 dias após o tratamento. Um dos pacientes do grupo B, em 2010, após 8 anos de tratamento mensal com hemina, concordou em encerrar esse tratamento, após um consenso médico e sob rigorosa supervisão médica. O quadro de dor abdominal foi resolvido pela administração da sobrecarga de glicose por via oral. De 2010 até 2014 o paciente não voltou a apresentar novas crises. A partir do momento em que a administração de hemina foi suspensa, foi observada uma diminuição progressiva na eliminação de PBG e ALA. Os sete pacientes restantes no grupo B não aceitaram a suspensão do tratamento periódico com hemina, devido o medo do aparecimento de uma grave crise neurológica.⁶⁴

Limitações: devido ao fato da coorte ser histórica, sem grupo comparador e não seguir plenamente os métodos de um estudo longitudinal e prospectivo, a coorte histórica pode conter viés de seleção, pois a amostra selecionada representa

apenas os pacientes tratados naquela instituição. Além disso, a construção de uma coorte histórica composta apenas de pacientes com diagnóstico confirmado de PAI, mas com a ausência de um grupo de não expostos a intervenção (tratamento com hemina), inviabiliza o cálculo do risco relativo, não se podendo inferir se a intervenção foi efetiva na redução do agravo da doença.

Os principais resultados de segurança e efetividade dos estudos incluídos no PTC estão sintetizados nas tabelas 4 e 5.

Tabela 4: Principais resultados de eficácia dos estudos incluídos

Autor e ano	Principais Resultados	Interpretação
Herrick et al 1989 ⁶³	<p>Eficácia (n=9)</p> <p><i>Escore médio diário de dor:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 59 (0 a 220) no placebo, • 52 (4 a 139) no arginato de heme, p=0,25 <p><i>Dose de petidina total requerida:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 8,150 mg (0 a 17,650) no placebo • 6,425 mg (50 a 20,650) no arginato de heme, p=0,1 <p><i>Duração da internação hospitalar:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 11 dias (2 a 28) no placebo • 8 dias (3 a 26) no arginato de heme, p=0,4 <p><i>Resolução da neuropatia periférica:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 de 5 no placebo • 2 de 4 no arginato de heme <p><i>Excreção urinária de ALA:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 160 micromol (47 a 228) no placebo • 18 micromol (7 a 44) no arginato de heme, p<0,01 <p><i>Excreção urinária de PBG:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 235 micromol (128 a 427) no placebo • 40 micromol (22 a 105) no arginato de heme, p <0,01 <p><i>Contagem de plaquetas (entre admissão e o dia 7):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arginato de heme: 179 x 109/1 (99 a 397) na admissão e 211 x 109/1 (152 a 399) no sétimo dia, p<0,01 • Placebo: Não houve diferença estatística 	Recomendação fraca a favor da intervenção
Herrero et al 2015 ⁶⁴	<p>Eficácia (n=35)</p> <p><i>Quadro clínico (Grupo A*, n= 27) e (Grupo B**, n=8):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • O tratamento com hemina interrompeu a evolução do quadro clínico em todos os pacientes <p><i>Polineuropatia (Grupo A*, n = 3 de 27) e (Grupo B**, n = 6 de 8):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • O tratamento com hemina não foi suficiente para reduzir as sequelas nos nove pacientes <p><i>Excreção urinária de ALA e PBG:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo A* (n = 27): A concentração urinária decresceu progressivamente com o passar dos anos • Grupo B** (n = 8): A concentração urinária se manteve elevada com o passar dos anos, sem que a administração contínua de hemina induzisse uma diminuição gradual de ALA/PBG 	Recomendação fraca a favor da intervenção

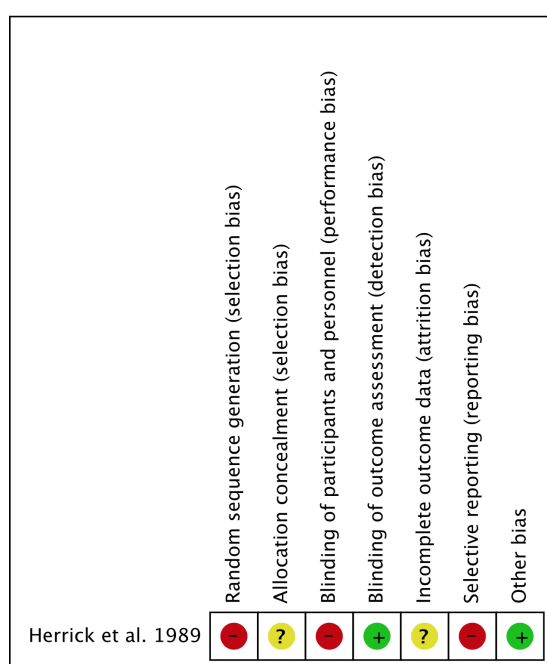
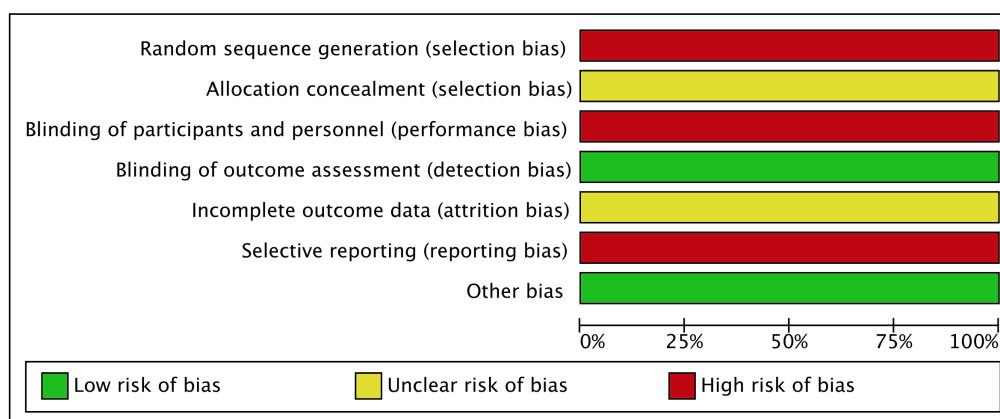
Tabela 5: Principais resultados de segurança dos estudos incluídos

Autor e ano	Principais Resultados
Herrick et al 1989 ⁶³	Flebite: • 5 pacientes no grupo arginato de hemina
Herrero et al 2015 ⁶⁴	Não foi descrito

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos encontrados

A síntese da avaliação da qualidade metodológica do estudo incluído segundo a tabela de risco de viés da Cochrane⁶¹ está apresentada na **Figura 2**.

Figura 2: Avaliação dos estudos segundo a Rob Table



Amarelo = risco incerto de viés; Verde: risco baixo de viés; Vermelho: risco alto de viés.

<p>Domínios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Random sequence generation (selection bias)</i> = Geração da sequência de alocação (viés de seleção) • <i>Allocation concealment (selection bias)</i> = Sigilo de alocação (viés de seleção) • <i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i> = Mascaramento de participantes e equipe (viés de condução) • <i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i> = Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção) • <i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i> = Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito) • <i>Selective reporting (reporting bias)</i> = Relato seletivo (viés de relato) • <i>Other bias</i> = Outros vieses
--

A análise da qualidade metodológica do ECR incluído neste PTC foi realizada utilizando-se a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane.⁶¹ O ECR incluído apresentou alto risco de viés de performance e de seleção.

Tabela 6: Avaliação da qualidade metodológica da coorte incluída por meio do instrumento Newcastle-Ottawa

		Herrero et al 2015 ⁶⁴
Seleção	Representatividade da coorte exposta	N/A
	Seleção da coorte não-exposta	N/A
	Determinação da exposição	★
	Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	★
Compara bilidade	Comparabilidade das coortes na base do desenho ou análise de controle para fatores de confusão	N/A
Desfecho	Avaliação do desfecho	N/A
	Acompanhamento longo suficiente para os desfechos observados ocorrerem	★
	Adequação do acompanhamento das coortes	N/A
Qualidade		Baixa

A análise da qualidade metodológica do estudo observacional incluído neste PTC foi realizada utilizando-se a escala New Castle-Ottawa.⁶² No entanto, uma limitação desse instrumento ao avaliar a qualidade metodológica do estudo de Herrero et al 2015⁶⁴ relaciona-se com a ausência de um grupo não exposto, não sendo possível avaliar o domínio comparabilidade. Diante disso, a coorte histórica sem grupo comparador apresentou qualidade metodológica baixa.

Considerações gerais relacionadas à eficácia e efetividade

As evidências sobre a eficácia da hemina para o tratamento da PAI apontaram certo benefício do medicamento, pois foi observada a redução dos níveis das porfirinas e/ou dos seus precursores. Entretanto, as evidências são incipientes, visto que foram encontrados apenas dois estudos, um ECR e uma coorte histórica sem grupo comparador, ambos com alto risco de viés.

O ECR de Henrick et al. (1989) comparou dados emparelhados de nove pacientes usando arginato de hemina ou placebo em diferentes episódios de crises da PAI em um pequeno número amostral, nos quais o tratamento não foi administrado assim que o paciente foi internado. Neste estudo, foi utilizada uma escala para pontuar a dor e o uso de analgésicos foi medido. Embora tenha sido observada uma redução dos níveis de ALA e PBG na urina com o uso do arginato de heme, isso não se refletiu em uma melhora significativa no alívio da dor, na redução da necessidade dos analgésicos ou em menor tempo de internação hospitalar.

Na coorte histórica, que avaliou o acompanhamento a longo prazo de 35 pacientes com PAI, o tratamento com hemina permitiu interromper a evolução do quadro clínico em todos os pacientes. No entanto, nos casos em que houve polineuropatia, as sequelas persistiram, sendo que nesse grupo de pacientes houve melhora progressiva com a ajuda de intensa atividade de reabilitação.

Os pacientes acompanhados na coorte foram divididos em dois grupos, A (27 pacientes) e B (8 pacientes). Na maioria dos pacientes do grupo A, que apresentaram uma ou mais crises em um período de dois anos e depois permaneceram assintomáticos, a concentração urinária de PBG e ALA diminuiu progressivamente ao longo dos anos. No entanto, os 8 pacientes do grupo B, que permaneciam com sintomas clínicos recorrentes necessitando da administração periódica de hemina, a eliminação urinária de PBG e ALA permaneceu elevada com o tempo, sem que a administração contínua de hemina induzisse uma diminuição gradual dos precursores. Em um desses pacientes houve a interrupção do uso

periódico da hemina e houve o relato que o quadro de dor abdominal foi resolvido pela sobrecarga da administração de glicose por via oral.

Com os dados obtidos no ECR e na coorte histórica não se pode inferir que os achados encontrados sejam atribuídos apenas ao uso do arginato de hemina, uma vez que os pacientes receberam tratamento convencional concomitante ao tratamento em estudo, incluindo dieta rica em carboidratos, e analgésicos de acordo com as necessidades individuais do paciente. Vale também ressaltar que os achados dos estudos selecionados também não avaliaram os desfechos primários, como a mortalidade/sobrevida global, tornando ainda mais incipientes as evidências da eficácia/efetividade do arginato de hemina.

As evidências encontradas relataram os efeitos do arginato de hemina (Normosang®) na população diagnosticada com a PAI, porém, não foram encontradas evidências quanto à eficácia/efetividade do Panhematin®. É importante ressaltar que a população avaliada no ECR e na coorte histórica também não eram mulheres que apresentavam crises devido a alterações do ciclo menstrual, população que se beneficiaria com a utilização da hemina conforme a bula do Panhematin®, e sim, pacientes com crises recorrentes da PAI em geral.

Atualmente existem dois estudos em andamento com o Panhematin® para avaliar sua eficácia no tratamento e na prevenção das crises da PAI, porém ambos estão em fase de recrutamento. São eles: o “Controlled Trial of Panhematin in Treatment of Acute Attacks of Porphyria” e o “Panhematin for Prevention of Acute Attacks of Porphyria”.^{65,66}

Considerações gerais relacionadas à segurança

As evidências sobre a segurança da hemina para o tratamento da PAI são muito incipientes. O ECR possui pequeno tamanho amostral e com alto risco de viés em relação aos seus resultados. Foi identificado um ensaio clínico randomizado, controlado e duplo-cego, comparando o arginato de hemina com placebo, com acompanhamento dos pacientes por um curto período. O estudo incluiu adultos com crises de PAI que requeriam internação. No estudo foi utilizada a dose recomendada

do arginato de heme para o tratamento da PAI, de 3 mg/Kg uma vez ao dia, o que não permite inferir sobre a segurança do medicamento em doses mais elevadas. Segundo a bula do Normosang®, a dose do arginato de hemina não deve exceder 250 mg por dia.

No ECR o único EA relatado foi a flebite. Uma parcela significativa de cinco participantes dos 9 incluídos no grupo dos pacientes que receberam o arginato de hemina apresentaram flebite no local da aplicação, sendo que dois tiveram flebite em duas ocasiões. A contagem de plaquetas no grupo arginato de hemina também aumentou significativamente entre a admissão e o sétimo dia, enquanto não houve alteração no grupo placebo.

O estudo observacional incluído na RS não avaliou a segurança do arginato de hemina nas crises da PAI.

DISCUSSÃO

Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo

Atualmente estão disponíveis no mercado duas apresentações: o frasco-ampola com 350 mg de pó liofilizado de hemina para solução injetável (Panhematin®) e a ampola de 10 mL com solução de 25 mg/mL de arginato de hemina (Normosang®). As apresentações são comercializadas pela Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos LTDA - ME.

Não foi localizada, em junho de 2020, avaliação do uso da hemina ou do arginato de hemina para o tratamento da PAI pela Conitec.

Nos Estados Unidos, o Panhematin® está registrado no Food and Drug Administration (FDA) desde março de 1984. A hemina humana foi aprovada pelo FDA a princípio com a designação de medicamentos para doenças órfãs e, embora sua aprovação tenha mais de três décadas, uma avaliação de sua eficácia e segurança não pôde ser identificada no site da agência reguladora. Atualmente, o medicamento é comercializado nos Estados Unidos para as crises recorrentes da PAI relacionada ao ciclo menstrual em mulheres suscetíveis e sintomas

semelhantes em outros pacientes com PAI, porfiria variegata e coproporfiria hereditária.⁵³

Em julho de 2018, o *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) emitiu uma recomendação de uso da hemina (Panhematin®) para a PAI. Segundo a avaliação dessa agência, a hemina é recomendada apenas para o tratamento de crises repetidas da PAI relacionados ao ciclo menstrual em mulheres afetadas, sem resposta para a terapia inicial com dieta rica em carboidratos.⁵⁷ Assim como nos Estados Unidos, a hemina foi aprovada apenas para essa população.

Na Europa, o arginato de hemina (Normosang®) foi registrado na década de 90 em diversos países. Atualmente, o medicamento é comercializado e indicado para o tratamento das porfirias agudas (PAI, VP e CPH) em diversos países, tais como, Reino Unido, França, Itália, Bélgica, Dinamarca, Bélgica e Espanha.^{54,55}

Não foram localizadas, em junho de 2020, avaliações do uso da hemina ou arginato de hemina para o tratamento da PAI pela agência escocesa *Scottish Medicines Consortium* (SMC) e pela agência australiana *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC).

Considerações sobre eficácia e segurança

As evidências disponíveis na literatura acerca da eficácia e segurança da hemina para o tratamento de PAI são incipientes. Os estudos atualmente disponíveis são um ECR e um coorte histórico sujeitos a alto risco de viés.

O único ECR encontrado com o uso da hemina humana data de 1989, com um pequeno número amostral de 12 pacientes. Após o uso da hemina, não houve diferenças nos resultados clínicos, como diminuição da dor ou necessidade de analgésicos. Embora tenha sido observada uma diminuição maior na excreção urinária de ALA e PBG, não se refletiu em uma melhora maior nos resultados clínicos.

Na coorte histórica, que avaliou o acompanhamento a longo prazo de 35 pacientes com PAI, o tratamento com hemina permitiu interromper a evolução do quadro clínico dos pacientes. Na maioria dos pacientes a concentração urinária de

PBG e ALA diminuiu progressivamente ao longo dos anos. No entanto, em 8 pacientes, os níveis de PBG e ALA urinária permaneceram elevados com o tempo, sem que a administração contínua de hemina induzisse uma diminuição gradual dos precursores.

Considerando os estudos encontrados na RS não se pode inferir a atribuição da melhora dos sintomas da doença apenas ao uso de hemina, uma vez que os pacientes receberam tratamento convencional, incluindo dieta rica em carboidratos, e analgésicos de acordo com as necessidades individuais do paciente.

Até o momento há pouca evidência da eficácia/efetividade do uso de hemina para o tratamento da PAI. A maioria dos estudos realizados são baseados em relatos de casos e coletaram informações retrospectivamente e sem o uso padronizado da escala de medida da dor, mostrando mudanças em relação à linha de base. Além disso, não há evidências se a hemina reduz as sequelas neurológicas associadas ao acúmulo dos precursores de porfirina, assim como não há evidência robusta de que o tratamento melhora a qualidade de vida dos pacientes e reduz a mortalidade.

Foram identificados dois estudos atualmente em andamento com o Panhematin®. O estudo “Controlled Trial of Panhematin in Treatment of Acute Attacks of Porphyria”, identificação NCT02180412, está registrado na página clinicTrial.gov. Este é um ensaio clínico de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que visa avaliar a eficácia e a segurança do Panhematin®, no tratamento de crises de porfiria. No estudo está planejada a administração da hemina assim que os sintomas aparecerem. O desfecho primário será a intensidade da dor (medida em 4 dias e utilizando uma escala numérica) e o secundário, a alteração nos níveis das porfirinas e seus precursores. O estudo está atualmente em fase de recrutamento e estima-se que seja concluído em agosto de 2020.⁶⁶ Outro estudo, também fase II, o “Panhematin for Prevention of Acute Attacks of Porphyria”, identificação NCT02922413, visa avaliar o uso da hemina na prevenção das crises da PAI, VP e CPH. Esse estudo está em fase de recrutamento e estima-se que seja concluído em setembro de 2023.⁶⁵

O único EA relatado com o uso do arginato de hemina no ECR incluído na RS foi a flebite. Uma parcela significativa de cinco em 9 pacientes apresentou flebite

no local da aplicação. A contagem de plaquetas no grupo arginato de hemina também aumentou significativamente, enquanto não houve alteração no grupo placebo.

Das precauções descritas nas bulas do Panhematin® e do Normosang® incluem a trombose venosa e a insuficiência renal reversível. No entanto, não foram relatadas ocorrências trombose venosa em pacientes incluídos no ECR, tampouco de efeitos renais com o uso do arginato de hemina.

As evidências sobre a segurança da hemina ou arginato de hemina para o tratamento da PAI foram considerados incipientes e incompletos, uma vez que o acompanhamento dos pacientes foi realizado por um curto período de tempo. Com as evidências apresentadas, não foi possível concluir sobre a segurança do uso do medicamento nos pacientes com crises recorrentes da PAI.

Em 2008, o FDA enviou uma carta de aviso ao fabricante do Panhematin® informando que um material promocional divulgado continha informações enganosas e que não adicionava informações sobre riscos significativos associados ao uso da Panhematin®. Especificamente, o material promocional direcionado aos profissionais de saúde, não incluía informações sobre o risco do medicamento em produzir insuficiência renal reversível, o que ocorreu com a administração de doses excessivas em pacientes. Além disso, o mesmo material continha informações errôneas sobre a eficácia da Panhematin®, indicando a seguinte “resposta química 100% positiva”. Essa frase foi considerada errônea porque implica significado clínico, sendo que as referências citadas no material não apoiavam tal afirmação e não constituíram evidência substancial ou experiência clínica importante. O FDA, portanto, solicitou ao fabricante que cessasse imediatamente a divulgação do material promocional e fornecesse uma carta corrigida para o mesmo público.⁶⁷

Em relação aos dados de segurança, há pouca evidência e os eventos adversos foram descritos muito brevemente, sendo os pacientes acompanhados por um curto período. Além disso, as bulas do Panhematin® e Normosang® não contemplam as complicações renais no campo dos eventos adversos com a frequência da ocorrência do evento, apenas relatam como precaução devido ao relato de caso de um paciente que utilizou a hemina em dose excessiva. Considerando a carta de advertência da FDA e a falta de informações nas bulas dos

medicamentos, é razoável supor que as informações fornecidas pelo fabricante sobre o uso de hemina humana podem estar incompletas quanto à segurança do uso do medicamento, necessitando de mais estudos para maior investigação.

É necessário ter em conta que a PAI é uma doença rara, com apresentações clínicas que podem ser incapacitantes, prejudicando a qualidade de vida dos pacientes acometidos. Pacientes com crises recorrentes da PAI possuem um prognóstico relativamente favorável. No entanto, podem apresentar complicações a longo prazo, tais como hipertensão arterial sistêmica, insuficiência renal crônica e carcinoma hepatocelular. As opções terapêuticas atualmente disponíveis são o tratamento com a hemina intravenosa e/ou tratamento dos sintomas. Porém, com a pouca evidência disponível sobre a eficácia/efetividade e a necessidade de maior investigação do risco associado ao uso da hemina em produzir eventos adversos vasculares e renais graves, não está claro o equilíbrio risco-benefício que este medicamento pode oferecer. Também é preciso avaliar o alto custo relacionado com a utilização deste medicamento.

CONCLUSÕES

As recomendações devem ser baseadas nos resultados fornecidos pelas evidências científicas sobre os benefícios (eficácia) e riscos (segurança) do uso da tecnologia. Nesse sentido, as evidências atualmente disponíveis não são suficientes (devido à incerteza sobre os efeitos) para sustentar qualquer recomendação sobre o uso da hemina em pacientes diagnosticados com PAI.

REFERÊNCIAS

1. Gartlehner, G., Hansen, R. A., Nissman, D., Lohr, K. N. & Carey, T. S. *Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews*. (2006).
2. Palmer, S. & Torgerson, D. J. Economics notes: Definitions of efficiency. *BMJ* **318**, 1136–1136 (1999).
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos*. (2014).
4. Dinardo, C. L., Fonseca, G. H. H., Suganuma, L. M., Gualandro, S. F. M. & Chamone, D. D. A. F. Porfirias: quadro clínico, diagnóstico e tratamento. *Rev. Med.* **89**, 106–114 (2010).
5. Associação Brasileira de Porfíria. Porfirias: definição. Available at: <http://www.porfiria.org.br/porfirias.htm>. (Accessed: 16th June 2020)
6. Prauchner, C. A. & Emanuelli, T. Porfirias agudas: aspectos laboratoriais. *Rev. Bras. Ciência do Solo* **38**, (2002).
7. Montgomery, B. & Bruce, W. Acute Hepatic Porphyria. *J. Clin. Transl. Hepatol.* **3**, 17–26 (2015).
8. Kothadia, J. P., LaFreniere, K. & Shah, J. M. Acute Hepatic Porphyria. in (2020).
9. Arora, S., Young, S., Kodali, S. & Singal, A. K. Hepatic porphyria: A narrative review. *Indian J. Gastroenterol.* **35**, 405–418 (2016).
10. Besur, S., Schmeltzer, P. & Bonkovsky, H. L. Acute Porphyrias. *J. Emerg. Med.* **49**, 305–312 (2015).
11. Anderson, K. E. *et al.* Recommendations for the Diagnosis and Treatment of the Acute Porphyrias. *Ann. Intern. Med.* **142**, 439 (2005).
12. Karl, A. *The porphyrias*. In: *Wyngaarden, James. Smith, Lloyd. Bennett, Claude. Cecil textbook of medicine*. (W.B. Saunders Co, 1992).
13. Puy, H., Gouya, L. & Deybach, J.-C. Porphyrias. *Lancet* **375**, 924–937 (2010).
14. Ferreira, F. R. L., Silva, C. A. de A. & Costa, S. X. da. Porfíria aguda intermitente, um importante e raro diagnóstico diferencial de abdômen agudo: relato de caso e revisão da literatura. *Rev. Bras. Ter. Intensiva* **23**, 510–514 (2011).
15. Lopes, D. von A. *et al.* Porfíria aguda intermitente: relato de caso e revisão da literatura. *Rev. Bras. Ter. Intensiva* **20**, 429–434 (2008).

16. Santos, A. B. O., Gozzani, J. L. & Groke, D. F. Dor neuropática em paciente com porfiria: relato de caso. *Rev. Bras. Anesthesiol.* **60**, 636–638 (2010).
17. Albers, J. W. & Fink, J. K. Porphyric neuropathy. *Muscle Nerve* **30**, 410–422 (2004).
18. Anderson, K., Sassa, S., Bishop, D. & Desnick, R. Disorders of Heme Biosynthesis: X-Linked Sideroblastic Anemia and the Porphyrrias. *Online Metab. Mol. Bases Inherit. Dis.* doi:10.1036/ommbid.153
19. Elder, G. H., Hift, R. J. & Meissner, P. N. The acute porphyrias. *Lancet* **349**, 1613–1617 (1997).
20. Tishler, P., Woodward, B., O'Connor, J. & Holbrook, D. High prevalence of intermittent acute porphyria in a psychiatric patient population. *Am. J. Psychiatry* **142**, 1430–1436 (1985).
21. Elder, G., Harper, P., Badminton, M., Sandberg, S. & Deybach, J.-C. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J. Inherit. Metab. Dis.* **36**, 849–857 (2013).
22. Ramanujam, V. S. & Anderson, K. E. Porphyria Diagnostics—Part 1: A Brief Overview of the Porphyrrias. *Curr. Protoc. Hum. Genet.* **86**, (2015).
23. Bonkovsky, H. L. *et al.* Acute Porphyrrias in the USA: Features of 108 Subjects from Porphyrrias Consortium. *Am. J. Med.* **127**, 1233–1241 (2014).
24. Bylesjö, I., Wikberg, A. & Andersson, C. Clinical aspects of acute intermittent porphyria in northern Sweden: A population-based study. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **69**, 612–618 (2009).
25. Andersson, C., Innala, E. & Backstrom, T. Acute intermittent porphyria in women: clinical expression, use and experience of exogenous sex hormones. A population-based study in northern Sweden. *J. Intern. Med.* **254**, 176–183 (2003).
26. Anderson, K. E. Acute Hepatic Porphyrrias: Current Diagnosis & Management. *Mol. Genet. Metab.* **128**, 219–227 (2019).
27. American Porphyria Foundation. Diagnosis and Testing - American Porphyria Foundation. Available at: <https://porphyriafoundation.org/for-healthcare-professionals/diagnosis-and-testing/>. (Accessed: 16th June 2020)
28. Balwani, M. & Desnick, R. J. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Blood* **120**, 4496–4504 (2012).
29. Siegesmund, M., van Tuyll van Serooskerken, A.-M., Poblete-Gutiérrez, P. & Frank, J. The acute hepatic porphyrias: Current status and future challenges. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **24**, 593–605 (2010).
30. Puy, H. *et al.* Molecular Epidemiology and Diagnosis of PBG Deaminase Gene Defects in Acute Intermittent Porphyria. *Am. J. Hum. Genet.* **60**, 1373–

- 1383 (1997).
31. Bloomer, J. R. & McGuire, B. M. Intermittent Unexplained Abdominal Pain: Is It Porphyrin? *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **5**, 1255–1258 (2007).
 32. Poh-Fitzpatrick, M. B. A plasma porphyrin fluorescence marker for variegate porphyria. *Arch. Dermatol.* **116**, 543–547 (1980).
 33. Whatley, S. D. *et al.* Diagnostic Strategies for Autosomal Dominant Acute Porphyrins: Retrospective Analysis of 467 Unrelated Patients Referred for Mutational Analysis of the HMBS, CPOX, or PPOX Gene. *Clin. Chem.* **55**, 1406–1414 (2009).
 34. Hift, R. J., Davidson, B. P., van der Hooft, C., Meissner, D. M. & Meissner, P. N. Plasma Fluorescence Scanning and Fecal Porphyrin Analysis for the Diagnosis of Variegate Porphyrin: Precise Determination of Sensitivity and Specificity with Detection of Protoporphyrinogen Oxidase Mutations as a Reference Standard. *Clin. Chem.* **50**, 915–923 (2004).
 35. Salamanca, R. *et al.* Clinical utility of fluorometric scanning of plasma porphyrins for the diagnosis and typing of porphyrias. *Clin. Exp. Dermatol.* **18**, 128–130 (1993).
 36. Kühnel, A., Groß, U., Jacob, K. & Doss, M. O. Studies on coproporphyrin isomers in urine and feces in the porphyrias. *Clin. Chim. Acta* **282**, 45–58 (1999).
 37. Blake, D., McManus, J., Cronin, V. & Ratnaik, S. Fecal coproporphyrin isomers in hereditary coproporphyrin. *Clin. Chem.* **38**, 96–100 (1992).
 38. Pallet, N. *et al.* High prevalence of and potential mechanisms for chronic kidney disease in patients with acute intermittent porphyria. *Kidney Int.* **88**, 386–395 (2015).
 39. Peoc'h, K. *et al.* Les porphyries héréditaires : anomalies du métabolisme de l'hème. *La Rev. Médecine Interne* **37**, 173–185 (2016).
 40. Handschin, C. *et al.* Nutritional Regulation of Hepatic Heme Biosynthesis and Porphyrin through PGC-1 α . *Cell* **122**, 505–515 (2005).
 41. Degenhardt, T., Väisänen, S., Rakhshandehroo, M., Kersten, S. & Carlberg, C. RETRACTED: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α Controls Hepatic Heme Biosynthesis Through ALAS1. *J. Mol. Biol.* **388**, 225–238 (2009).
 42. Anderson, K. E., Bonkovsky, H. L., Bloomer, J. R. & Shedlofsky, S. I. Reconstitution of Hematin for Intravenous Infusion. *Ann. Intern. Med.* **144**, 537 (2006).
 43. Bonkovsky, H. L., Healey, J. F., Lourie, A. N. & Geron, G. G. Intravenous heme-albumin in acute intermittent porphyria: evidence for repletion of hepatic hemoproteins and regulatory heme pools. *Am. J. Gastroenterol.* **86**,

- 1050–1056 (1991).
44. Dowman, J. K. *et al.* Liver transplantation for acute intermittent porphyria is complicated by a high rate of hepatic artery thrombosis. *Liver Transplant.* **18**, 195–200 (2012).
 45. Soonawalla, Z. F. *et al.* Liver transplantation as a cure for acute intermittent porphyria. *Lancet* **363**, 705–706 (2004).
 46. Wahlin, S. *et al.* Combined liver and kidney transplantation in acute intermittent porphyria. *Transpl. Int.* **23**, e18–e21 (2009).
 47. D’Avola, D. *et al.* Phase I open label liver-directed gene therapy clinical trial for acute intermittent porphyria. *J. Hepatol.* **65**, 776–783 (2016).
 48. Brunetti-Pierri, N. & Newsome, P. N. AAV-mediated liver-directed gene therapy for Acute Intermittent Porphyria: It is safe but is it effective? *J. Hepatol.* **65**, 666–667 (2016).
 49. Serrano-Mendioroz, I. *et al.* Bioengineered PBGD variant improves the therapeutic index of gene therapy vectors for acute intermittent porphyria. *Hum. Mol. Genet.* **27**, 3688–3696 (2018).
 50. Serrano-Mendioroz, I. *et al.* An Inducible Promoter Responsive to Different Porphyrinogenic Stimuli Improves Gene Therapy Vectors for Acute Intermittent Porphyria. *Hum. Gene Ther.* **29**, 480–491 (2018).
 51. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Panhematin. Available at: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351722767201791/?nomeProduto=panhematin>. (Accessed: 16th June 2020)
 52. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Prospecto: información para el usuario. NORMOSANG 25 mg/ml. Available at: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/63116/Prospecto_63116.html. (Accessed: 16th June 2020)
 53. U.S Food and Drug Administration. Search Orphan Drug Designations and Approvals. Hemin. Panhematin. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=683>. (Accessed: 16th June 2020)
 54. European Medicines Agency. *Human hemin: List of nationally authorised medicinal products.* (2019).
 55. European Medicines Agency. *Human hemin: List of nationally authorised medicinal products.* (2017).
 56. Recordati. Normosang®, specific treatment for acute attacks of hepatic porphyrias, now approved in Russia. (2011). Available at: <https://www.recordati.com/public/pub.aspx?id=178>. (Accessed: 16th June 2020)

57. Government of Canada. Regulatory Decision Summary - Panhematin . Available at: <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/regulatory-decision-summary-detail.php?lang=en&linkID=RDS00395>. (Accessed: 16th June 2020)
58. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Listas de preços de medicamentos. Available at: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos/>. (Accessed: 16th June 2020)
59. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua Trimestral. Tabela 5917. Available at: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/5917>. (Accessed: 16th June 2020)
60. Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z. & Elmagarmid, A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst. Rev.* **5**, 210 (2016).
61. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. (Wiley, 2019). doi:10.1002/9781119536604
62. Wells, G., Shea, B., O’Connell, D. & Peterson, J. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. *Ottawa, ON: Ottawa Hospital Research Institute* (2000).
63. Herrick, A. L., Moore, M. R., Mccoll, K. E. L., Cook, A. & Goldberg, A. Controlled trial of haem arginate in acute hepatic porphyria. *Lancet* **333**, 1295–1297 (1989).
64. Herrero, C., Badenas, C., Aguilera, P. & To-Figueras, J. Porfíria aguda intermitente: seguimiento a largo término de 35 pacientes. *Med. Clin. (Barc)*. **145**, 332–337 (2015).
65. U.S National Library of Medicine. Panhematin for Prevention of Acute Attacks of Porphyria. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02922413>. (Accessed: 16th June 2020)
66. U.S National Library of Medicine. Controlled Trial of Panhematin in Treatment of Acute Attacks of Porphyria. (2014). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02180412>. (Accessed: 16th June 2020)
67. U.S Food and Drug Administration. Archived FDA Warning Letters. Promotional Claims False & Misleading/New Drugs. Available at: <https://www.fdalabelcompliance.com/letters/ucm1048166>. (Accessed: 16th June 2020)

EMBASE

('acute intermittent porphyria'/exp OR 'porphyria, acute intermittent':ti,ab,kw OR 'acute intermittent porphyria':ti,ab,kw OR 'acute intermittent porphyrias':ti,ab,kw OR 'intermittent porphyria, acute':ti,ab,kw OR 'intermittent porphyrias, acute':ti,ab,kw OR 'porphyrias, acute intermittent':ti,ab,kw OR 'acute porphyria':ti,ab,kw OR 'acute porphyrias':ti,ab,kw OR 'porphyria, acute':ti,ab,kw OR 'porphyrias, acute':ti,ab,kw OR 'hydroxymethylbilane synthase deficiency':ti,ab,kw OR 'deficiencies, hydroxymethylbilane synthase':ti,ab,kw OR 'deficiency, hydroxymethylbilane synthase':ti,ab,kw OR 'hydroxymethylbilane synthase deficiencies':ti,ab,kw OR 'synthase deficiencies, hydroxymethylbilane':ti,ab,kw OR 'synthase deficiency, hydroxymethylbilane':ti,ab,kw OR 'uroporphyrinogen synthase deficiency':ti,ab,kw OR 'deficiencies, uroporphyrinogen synthase':ti,ab,kw OR 'deficiency, uroporphyrinogen synthase':ti,ab,kw OR 'synthase deficiencies, uroporphyrinogen':ti,ab,kw OR 'synthase deficiency, uroporphyrinogen':ti,ab,kw OR 'uroporphyrinogen synthase deficiencies':ti,ab,kw OR 'porphyria, swedish type':ti,ab,kw OR 'porphyrias, swedish type':ti,ab,kw OR 'swedish type porphyria':ti,ab,kw OR 'swedish type porphyrias':ti,ab,kw OR 'type porphyria, swedish':ti,ab,kw OR 'type porphyrias, swedish':ti,ab,kw OR 'ups deficiency':ti,ab,kw OR 'deficiencies, ups':ti,ab,kw OR 'deficiency, ups':ti,ab,kw OR 'ups deficiencies':ti,ab,kw OR 'pbgd deficiency':ti,ab,kw OR 'deficiencies, pbgd':ti,ab,kw OR 'deficiency, pbgd':ti,ab,kw OR 'pbgd deficiencies':ti,ab,kw OR 'porphobilinogen deaminase deficiency':ti,ab,kw OR 'deaminase deficiencies, porphobilinogen':ti,ab,kw OR 'deaminase deficiency, porphobilinogen':ti,ab,kw OR 'deficiencies, porphobilinogen deaminase':ti,ab,kw OR 'deficiency, porphobilinogen deaminase':ti,ab,kw OR 'porphobilinogen deaminase deficiencies':ti,ab,kw) AND ('hemin'/exp OR hemin:ti,ab,kw OR 'ferriheme chloride':ti,ab,kw OR 'chloride, ferriheme':ti,ab,kw OR 'protohemin ix':ti,ab,kw OR protohemin:ti,ab,kw OR chlorohemin:ti,ab,kw OR 'ferritoporphyrin ix chloride':ti,ab,kw OR 'chloride, ferritoporphyrin ix':ti,ab,kw OR ferrihaem:ti,ab,kw OR panhematin:ti,ab,kw OR 'ferritoporphyrin ix':ti,ab,kw OR hematin:ti,ab,kw OR 'alkaline hematin d-575':ti,ab,kw OR 'alkaline hematin d 575':ti,ab,kw OR 'hematin d-575, alkaline':ti,ab,kw OR ferritoporphyrin:ti,ab,kw OR normosang:ti,ab,kw OR 'heme arginate complex':ti,ab,kw OR hemearginat:ti,ab,kw OR 'haem arginate':ti,ab,kw OR 'heme arginate':ti,ab,kw) AND [embase]/lim

Biblioteca Cochrane

-
- #1 MeSH descriptor: [Porphyria, Acute Intermittent] explode all trees
#2 (Acute Intermittent Porphyria):ti,ab,kw OR (Acute Intermittent Porphyrias):ti,ab,kw OR (Intermittent Porphyria, Acute):ti,ab,kw OR (Intermittent Porphyrias, Acute):ti,ab,kw OR (Porphyrias, Acute Intermittent):ti,ab,kw
-

- #3 (Acute Porphyria):ti,ab,kw OR (Acute Porphyrias):ti,ab,kw OR (Porphyria, Acute):ti,ab,kw OR (Porphyrias, Acute):ti,ab,kw OR (Hydroxymethylbilane Synthase Deficiency):ti,ab,kw
- #4 (Deficiencies, Hydroxymethylbilane Synthase):ti,ab,kw OR (Deficiency, Hydroxymethylbilane Synthase):ti,ab,kw OR (Hydroxymethylbilane Synthase Deficiencies):ti,ab,kw OR (Synthase Deficiencies, Hydroxymethylbilane):ti,ab,kw OR (Synthase Deficiency, Hydroxymethylbilane):ti,ab,kw
- #5 (Uroporphyrinogen Synthase Deficiency):ti,ab,kw OR (Deficiencies, Uroporphyrinogen Synthase):ti,ab,kw OR (Deficiency, Uroporphyrinogen Synthase):ti,ab,kw OR (Synthase Deficiencies, Uroporphyrinogen):ti,ab,kw OR (Synthase Deficiency, Uroporphyrinogen):ti,ab,kw
- #6 (Uroporphyrinogen Synthase Deficiencies):ti,ab,kw OR (Porphyria, Swedish Type):ti,ab,kw OR (Porphyrias, Swedish Type):ti,ab,kw OR (Swedish Type Porphyria):ti,ab,kw OR (Swedish Type Porphyrias):ti,ab,kw
- #7 (Type Porphyria, Swedish):ti,ab,kw OR (Type Porphyrias, Swedish):ti,ab,kw OR (UPS Deficiency):ti,ab,kw OR (Deficiencies, UPS):ti,ab,kw OR (Deficiency, UPS):ti,ab,kw
- #8 (UPS Deficiencies):ti,ab,kw OR (PBGD Deficiency):ti,ab,kw OR (Deficiencies, PBGD):ti,ab,kw OR (Deficiency, PBGD):ti,ab,kw OR (PBGD Deficiencies):ti,ab,kw
- #9 (Porphobilinogen Deaminase Deficiency):ti,ab,kw OR (Deaminase Deficiencies, Porphobilinogen):ti,ab,kw OR (Deaminase Deficiency, Porphobilinogen):ti,ab,kw OR (Deficiencies, Porphobilinogen Deaminase):ti,ab,kw OR (Deficiency, Porphobilinogen Deaminase):ti,ab,kw
- #10 (Porphobilinogen Deaminase Deficiencies):ti,ab,kw OR (Porphyria, Acute Intermittent):ti,ab,kw
- #11 MeSH descriptor: [Hemin] explode all trees
- #12 (Hemin):ti,ab,kw OR (Ferriheme Chloride):ti,ab,kw OR (Chloride, Ferriheme):ti,ab,kw OR (Protohemin IX):ti,ab,kw OR (Protohemin):ti,ab,kw
- #13 (Chlorohemin):ti,ab,kw OR (Ferriprotoporphyrin IX Chloride):ti,ab,kw OR (Chloride, Ferriprotoporphyrin IX):ti,ab,kw OR (Ferrihaem):ti,ab,kw OR (Panhematin):ti,ab,kw
- #14 (Ferriprotoporphyrin IX):ti,ab,kw OR (Hematin):ti,ab,kw OR (Alkaline Hematin D-575):ti,ab,kw OR (Alkaline Hematin D 575):ti,ab,kw OR (Hematin D-575, Alkaline):ti,ab,kw
- #15 (Ferriprotoporphyrin):ti,ab,kw OR (Heme arginate):ti,ab,kw OR (Normosang):ti,ab,kw OR (Heme arginate complex):ti,ab,kw OR (Hemearginat):ti,ab,kw
- #16 (Haem arginate):ti,ab,kw
- #17 {OR #1-#10} AND {OR #11-#16}

LILACS

tw:((tw:((tw:((mh:("Porfiria Aguda Intermitente"))))) OR (tw:(porfiria aguda intermitente)) OR (tw:(porfiria intermitente aguda)) OR (tw:(porphyria, acute intermittent)) OR (tw:(acute

intermittent porphyria)) OR (tw:(acute intermittent porphyrias)) OR (tw:(intermittent porphyria, acute)) OR (tw:(intermittent porphyrias, acute)) OR (tw:(porphyrias, acute intermittent)) OR (tw:(acute porphyria)) OR (tw:(acute porphyrias)) OR (tw:(porphyria, acute)) OR (tw:(porphyrias, acute)) OR (tw:(hydroxymethylbilane synthase deficiency)) OR (tw:(deficiencies, hydroxymethylbilane synthase)) OR (tw:(deficiency, hydroxymethylbilane synthase)) OR (tw:(hydroxymethylbilane synthase deficiencies)) OR (tw:(synthase deficiencies, hydroxymethylbilane)) OR (tw:(synthase deficiency, hydroxymethylbilane)) OR (tw:(uroporphyrinogen synthase deficiency)) OR (tw:(deficiencies, uroporphyrinogen synthase)) OR (tw:(deficiency, uroporphyrinogen synthase)) OR (tw:(synthase deficiencies, uroporphyrinogen)) OR (tw:(synthase deficiency, uroporphyrinogen)) OR (tw:(uroporphyrinogen synthase deficiencies)) OR (tw:(porphyria, swedish type)) OR (tw:(porphyrias, swedish type)) OR (tw:(swedish type porphyria)) OR (tw:(swedish type porphyrias)) OR (tw:(type porphyria, swedish)) OR (tw:(type porphyrias, swedish)) OR (tw:(ups deficiency)) OR (tw:(deficiencies, ups)) OR (tw:(deficiency, ups)) OR (tw:(ups deficiencies)) OR (tw:(pbgd deficiency)) OR (tw:(deficiencies, pbgd)) OR (tw:(deficiency, pbgd)) OR (tw:(pbgd deficiencies)) OR (tw:(porphobilinogen deaminase deficiency)) OR (tw:(deaminase deficiencies, porphobilinogen)) OR (tw:(deaminase deficiency, porphobilinogen)) OR (tw:(deficiencies, porphobilinogen deaminase)) OR (tw:(deficiency, porphobilinogen deaminase)) OR (tw:(porphobilinogen deaminase deficiencies)))) AND (tw:(tw:(tw:(mh("Hemina")))) OR (tw:(hemina)) OR (tw:(hemin)) OR (tw:(ferriheme chloride)) OR (tw:(chloride, ferriheme)) OR (tw:(protohemin ix)) OR (tw:(protohemin)) OR (tw:(chlorohemin)) OR (tw:(ferriprotoporphyrin ix chloride)) OR (tw:(chloride, ferriprotoporphyrin ix)) OR (tw:(ferrihaem)) OR (tw:(panhematin)) OR (tw:(ferriprotoporphyrin ix)) OR (tw:(hematin)) OR (tw:(alkaline hematin d-575)) OR (tw:(alkaline hematin d 575)) OR (tw:(hematin d-575, alkaline)) OR (tw:(ferriprotoporphyrin)) OR (tw:(heme arginate)) OR (tw:(normosang)) OR (tw:(heme arginate complex)) OR (tw:(hemearginat)) OR (tw:(haem arginate))))))
