

# Síndrome Hemolítico Urêmica Atípica (SHUa)

Maria Helena Vaisbich

Mestre e Doutora em Nefrologia pela EPM/UNIFESP

Médica Assistente da Nefrologia Pediátrica do ICr-HCFMUSP (1993-2023),  
Médica investigadora na Pesquisa Clínica - HCFMUSP

Médica do Staff do Setor de Tubulopatias e Litíases da Nefrologia – UNIFESP  
Coordenadora do Comitê de Doenças Raras da Sociedade Brasileira de  
Nefrologia (COMDORA-SBN)

# Conflitos de Interesse

- Como palestrante convidado, participo de eventos patrocinados pelos laboratórios Astrazeneca, Alnylam, Pint-Pharma, Sanofi, Takeda, Ultragenyx
- Como médica investigadora, participo de estudos patrocinados pela Roche (BO42354), Apellis (APL-C3G-310), Astrazeneca (ALXN1850-301 e 305)

# Agenda



## 1. Síndrome Hemolítico-Urêmica atípica (SHUa)

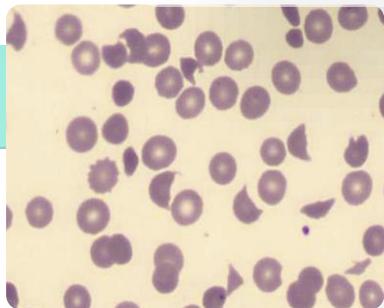
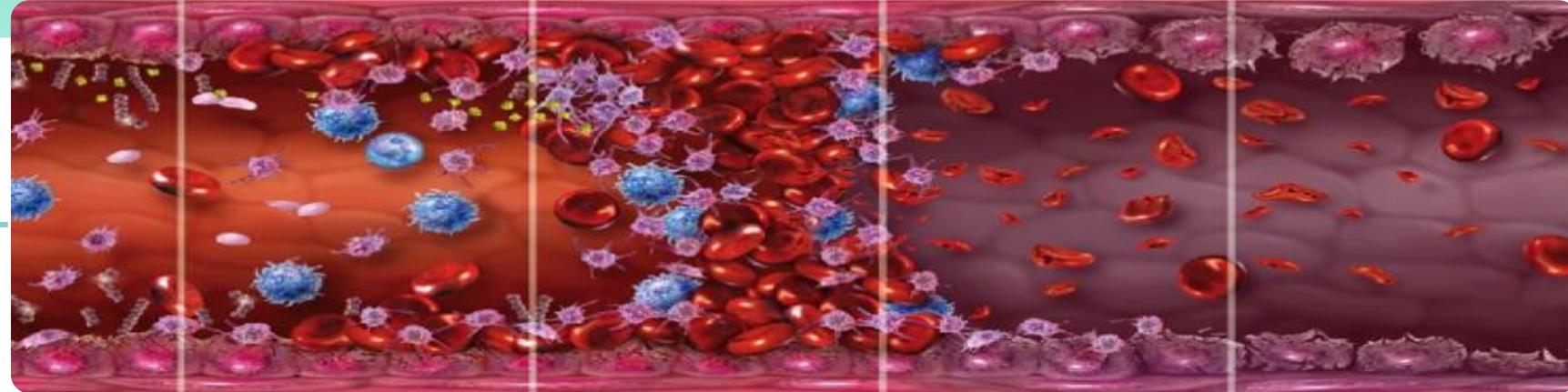
- Gravidade (alta taxa de mortalidade, de evolução para perda da função renal e necessidade de diálise ou transplante renal, sequelas neurológicas e em outros órgãos e sistemas) e
- O “milagre” da recuperação com a medicação.

## 2. Indignação e insatisfação

- Como médica e como cidadã brasileira, com o processo de incorporação do ravulizumabe para tratamento dos pacientes com SHUa no âmbito do SUS.

# SHUa: Doença ULTRA RARA, grave, aguda e progressiva. Seguida de cronificação<sup>1</sup>

## FORMAÇÃO DE MICROTROMBOS INTRAVASCULARES



Esquizócito  
s

## TROMBOSE E/OU ESTENOSE LÚMEN VASCULAR

> Hemólis  
e  
Mecânic  
a



Consumo  
de  
plaquetas



Lesão  
isquêmica  
Rim, cérebro,  
coração, fígado  
pâncreas, pulmão

# A SHUa é uma doença ultrarrara grave, progressiva e possivelmente fatal

## QUAL A CAUSA DA SHUa?

- Causada por **desregulação do sistema do complemento** na superfície dos vasos sanguíneos<sup>2</sup>.
- Resulta na **formação de trombos na microcirculação (microangiopatias trombóticas – MAT)**, levando a lesão de órgãos alvo<sup>2</sup>.



DOENÇA RENAL CRÔNICA TERMINAL E FALÊNCIA RENAL



HIPERTENSÃO, INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, INFARTO, ETC.



COMA, CONVULSÕES AVC, ETC.



## RENAL

**100%** dos brasileiros com SHUa apresentam comprometimento renal



## CARDIOVASCULAR

**77%** dos brasileiros com SHUa apresentam sintomas cardiovesselares<sup>2</sup>



## SISTEMA NERVOSO CENTRAL

**42%** dos brasileiros com SHUa apresentam sintomas neurológicos<sup>2</sup>



## COM terapia com plasma<sup>3</sup>

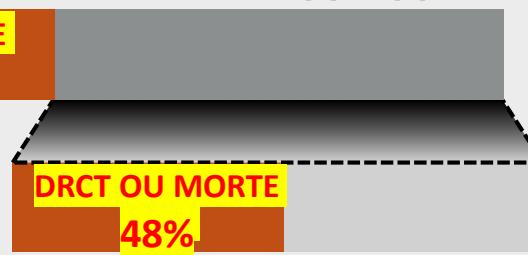
No **1º ano** do  
início da SHUa



**DRCT OU MORTE**  
**29%**



Desfecho em **3 anos**



29% dos pacientes **evoluem para DRCT ou morte** dentro de 1 ano após o início da SHUa. Dos pacientes que sobreviveram à primeira manifestação aguda, 48% dos pacientes **progrediram para DRCT ou morte** em 3 anos<sup>3</sup>

1. Schaefer F., et al. Kidney Int. 2018;94(2):408–18. 2. Vaisbich, MH. et al. Clinical Kidney Journal, 2022; 15 (8), 1601–1611.

3. Ariceta, G. et al. Kidney International (2021) 100, 225–237.

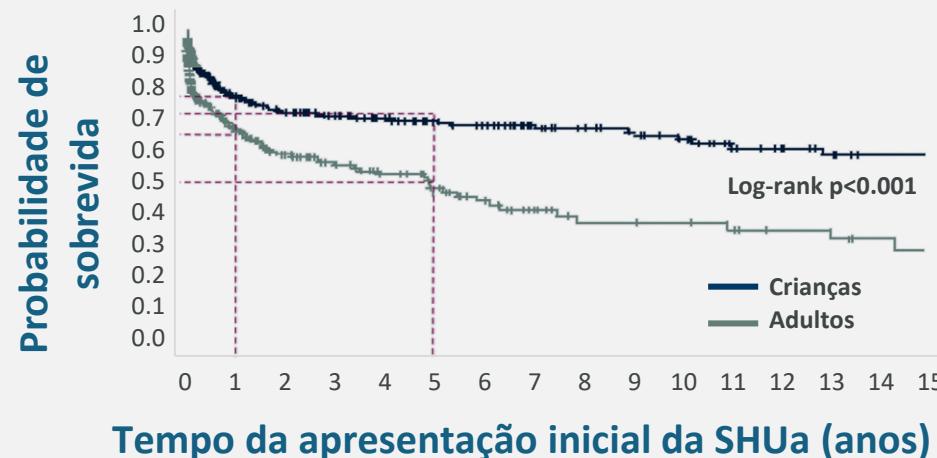
# Mau prognóstico da SHUa na era da plasmaferese<sup>1,2</sup>

Cerca de 15 anos atrás – previamente aos inibidores de C5

## SOBREVIDA SEM IRCT SEM TRATAMENTO ESPECÍFICO

A probabilidade de sobrevida livre de insuficiência renal crônica terminal (IRCT) é baixa na SHUa

Probabilidade livre de IRCT em pacientes com SHUa tratados apenas com terapia de suporte<sup>†</sup> - Dados do Registro Global de SHUa<sup>1</sup>



Plasma terapia  
(PT) & Diálise



Transplante  
Renal

IRCT: insuficiência renal crônica terminal

Na FRANÇA: N=214 casos<sup>2</sup>

### Mortalidade

Crianças (8%)

28% no 1º mês  
36% no 1º ano

### IRCT/Diálise ou óbito

	Crianças	Adultos	
< 1 mês do 1º episódio	17%	46%	p<0,001
1 ano de seguimento	29%	56%	p<0,001

Tabelas adaptadas do estudo pela autora.

# Evolução da SHUa depende do tratamento adequado

Autópsia, paciente SHUa

RIM NORMAL



Imagen cedida para esta apresentação pelo Dr Stanley Araujo, nefropatologista

♂ 2,5 anos, evoluiu para óbito recebendo plasma



Imagens da autora

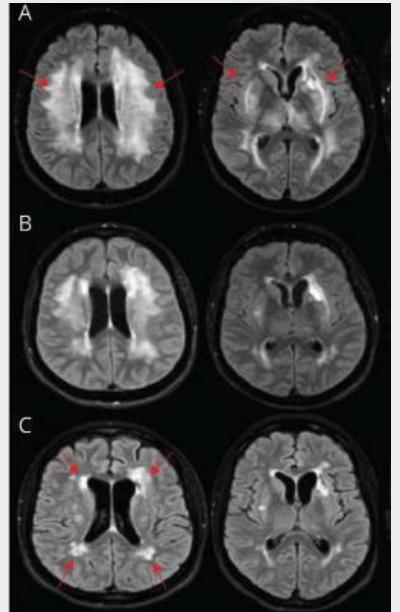
♂ 46 anos, admissão: áreas subcorticais com hiperintensidades bilaterais

admissão

iC5

1 mês

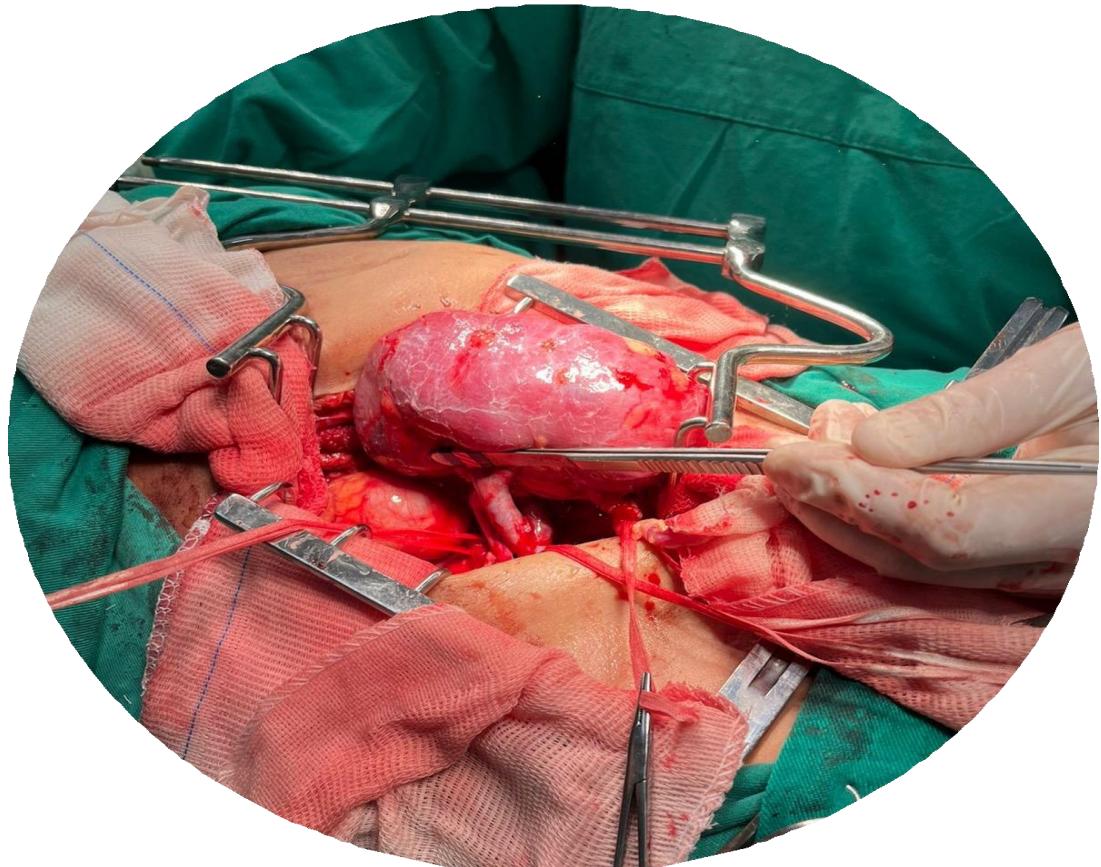
3 meses



RNM cerebral

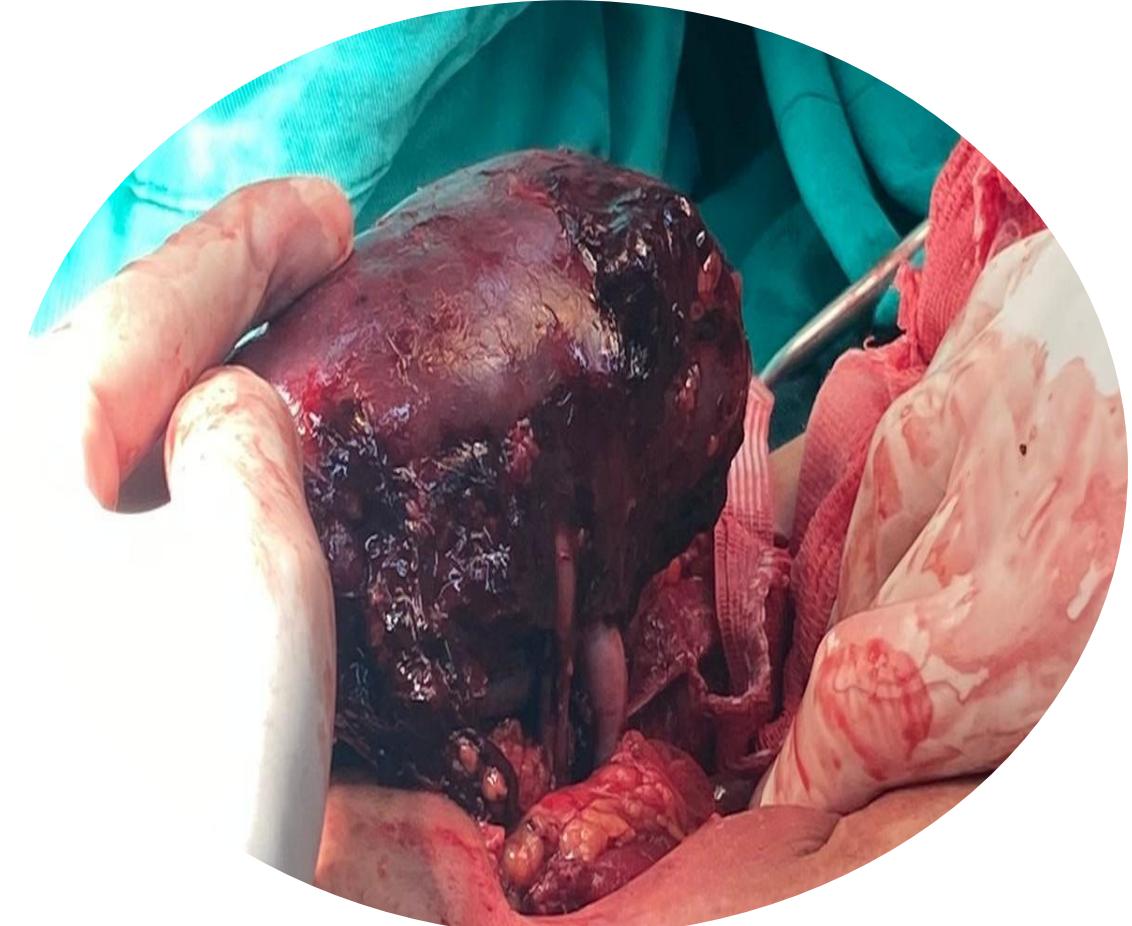
# Recorrência da SHUa após Transplante Renal

Imediatamente após cirurgia  
(aspecto normal)



**RETIRADA DO ENXERTO  
TROMBOSADO ↗ “LIXO”**

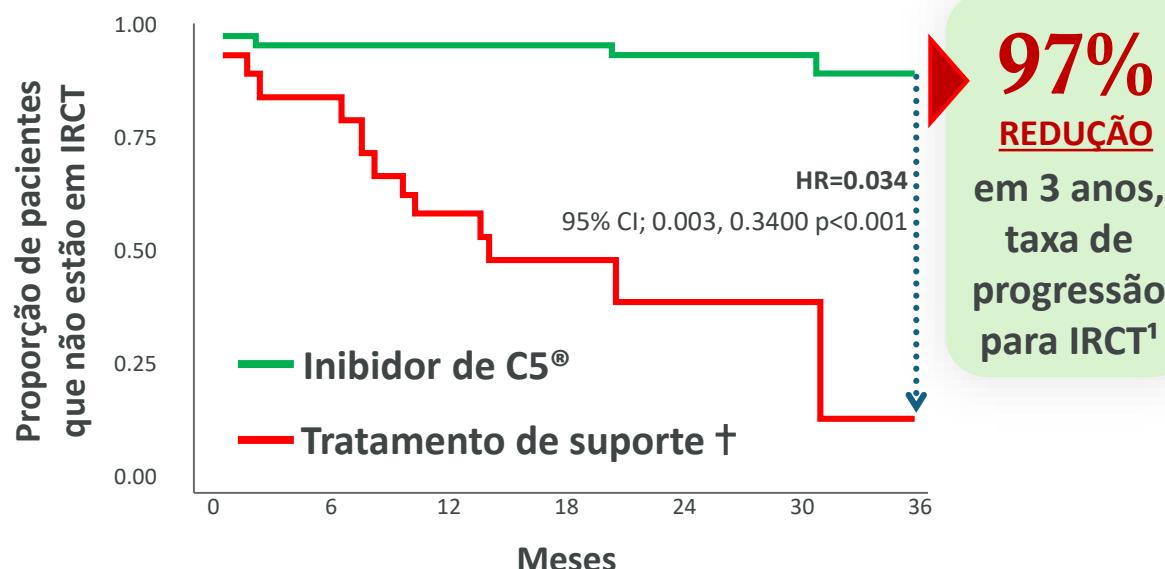
Recidiva de SHUa



# Ravulizumabe modifica a história natural doença **Quanto mais precoce o início melhor a resposta**



Taxa de progressão para IRCT com tratamento com inibidor de C5<sup>1-3</sup>



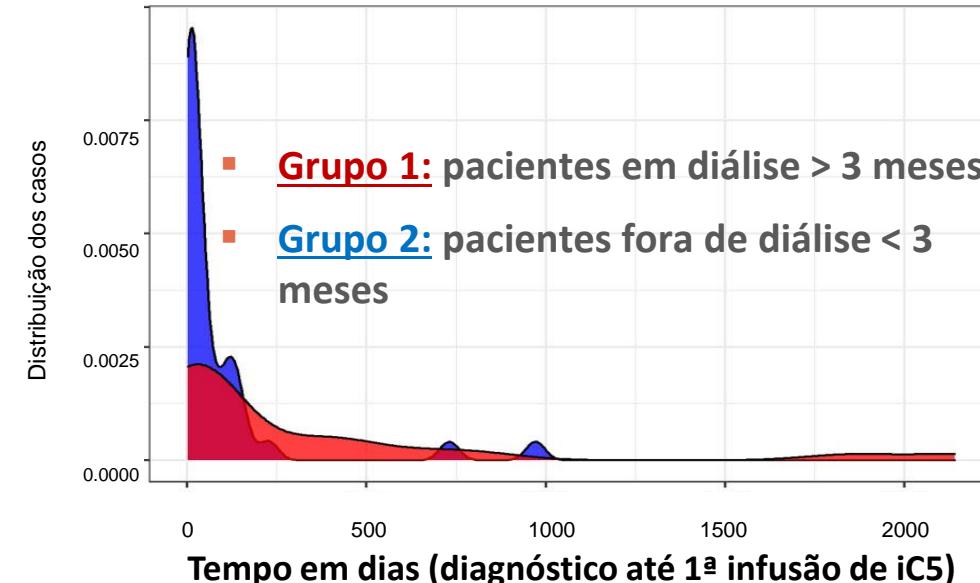
† Definido como PE/PI, diálise e/ou transplante renal

IRCT: insuficiência renal crônica terminal.

## Registro Brasileiro de SHUa – COMDORA SBN

Menor intervalo entre diagnóstico e início de iC5 foi associado com MENOR PROBABILIDADE DE DIÁLISE APÓS 3 MESES de seguimento

### Distribuição dos casos entre tempo do diagnóstico e 1ª infusão de iC5



1. Walle, JV et al. Critical Care 2015, 19(Suppl 1):P329 (doi: 10.1186/cc14409). 2. Fremeaux-Bacchi V, et al. CJASN. 2013;8:554-62. 3. Legendre C, et al. N Engl J Med. 2013;368:2169-81. 4. Vaisbich, MH et al. Clinical Kidney Journal, 2022, vol. 15, no. 8, 1601–1611

# Dados brasileiros reforçam o conhecimento local no diagnóstico, tratamento e cuidado da SHUa

Vaisbich, MH et al. 2022<sup>1</sup>



Clinical Kidney Journal, 2022, vol. 15, no. 8, 1601–1611  
https://doi.org/10.1093/ckj/sfac097  
Advance Access Publication Date: 11 April 2022  
Original Article

## ORIGINAL ARTICLE

### Baseline characteristics and evolution of Brazilian patients with atypical hemolytic uremic syndrome: first report of the Brazilian aHUS Registry

Maria Helena Vaisbich<sup>1</sup>, Luís Gustavo Modelli de Andrade<sup>2</sup>,  
Precil Diego Miranda de Menezes Neves<sup>3,4</sup>, Lílian Monteiro Pereira Palma<sup>5</sup>,  
Maria Cristina Ribeiro de Castro<sup>6</sup>, Cassiano Augusto Braga Silva<sup>7</sup>,  
Maria Izabel Neves de Holanda Barbosa<sup>8</sup>,  
Maria Goretti Moreira Guimarães Penido<sup>9</sup>, Oreste Ângelo Ferra Neto<sup>10</sup>,  
Roberta Mendes Lima Sobral<sup>11</sup>, Silvana Maria Carvalho Miranda<sup>12</sup>

- 101 pacientes com confirmação de SHUa (2018-24)
- 50% < 18 anos / média de idade: 18 anos
- 100% com acometimento renal / 47% em estágio 5 de DRC
- 31% já haviam feito transplante renal

DRC= doença renal crônica



76% foram diagnosticados no primeiro episódio de MAT

Vaisbich, MH et al. 2025<sup>2</sup>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA

### Recomendações para diagnóstico e tratamento da Síndrome Hemolítico-Urêmica Atípica (SHUa): uma declaração de consenso de especialistas do Comitê de Doenças Raras da Sociedade Brasileira de Nefrologia (COMDORA-SBN)

Recommendations for diagnosis and treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS): an expert consensus statement from the Rare Diseases Committee of the Brazilian Society of Nephrology (COMDORA-SBN)

#### Autores

Maria Helena Vaisbich<sup>1</sup> Luis Gustavo Modelli de Andrade<sup>2</sup>  
Maria Izabel Neves de Holanda Barbosa<sup>3</sup> Maria Cristina Ribeiro de Castro<sup>4</sup>  
Silvana Maria Carvalho Miranda<sup>5</sup> Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo<sup>6</sup>  
Stanley de Almeida Araújo<sup>7</sup> Miguel Ernandes Neto<sup>8</sup>  
Maria Goretti Moreira Guimarães Penido<sup>9</sup> Roberta Mendes Lima Sobral<sup>10</sup>  
Oreste Ferra Neto<sup>11</sup>

#### RESUMO

A síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa) é uma causa rara de microangiopatia trombótica (MAT) causada pela desregulação da via alternativa do complemento. O diagnóstico de MAT é feito clinicamente pela tríade: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e lesão de órgãos (principalmente injúria renal aguda). A heterogeneidade das

#### ABSTRACT

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a rare cause of thrombotic microangiopathy (TMA) caused by the dysregulation of the alternative complement pathway. The diagnosis of TMA is made clinically by the triad: microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and organ damage (mainly acute kidney injury). The

- Fluxograma de diagnóstico diferencial
- Critérios claros de diagnóstico clínico
- Manejo adequado da MAT e SHUa
- Uso de ravulizumabe como tratamento alvo

1. Vaisbich, MH. et al. Clinical Kidney Journal, 2022, vol. 15, no. 8, 1601–1611. 2. Vaisbich, MH et al. Braz. J. Nephrol. 2025, 47(2):e20240087.



Meu primeiro caso - setembro de 2012  
♂14 meses, previamente hígido.

**SHUa → recebeu eculizumabe**

**Na 1<sup>a</sup> semana:** saiu de diálise e iniciou recuperação de plaquetas.



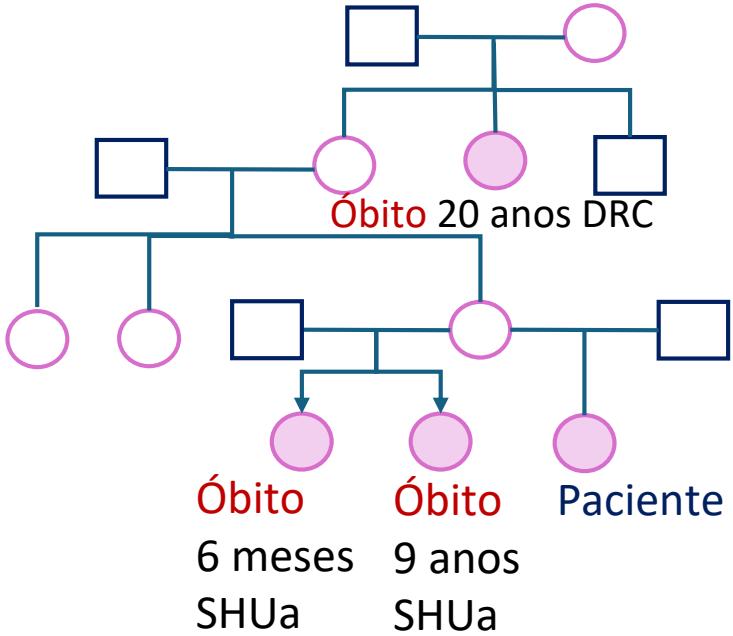
Caso com diagnóstico inequívoco e ótima resposta ao iC5. **Atualmente 14 anos com função renal normal.**

Fotos autorizadas



## Fotos autorizadas

## ♀11 meses - quadro de IVAS, evoluiu com sinais de MAT



**Diagnóstico e tratamento com iC5 precoce (iniciou com ecu e trocou para ravu), preservação da vida e função renal desta criança que atualmente tem 4 anos de idade.**

# Agenda



## 1. Síndrome Hemolítico-Urêmica atípica (SHUa)

- Gravidade (alta taxa de mortalidade, de evolução para perda da função renal e necessidade de diálise ou transplante renal, sequelas neurológicas e em outros órgãos e sistemas) e
- O “milagre” da recuperação com a medicação.

## 2. Indignação e insatisfação

- **Como médica e como cidadã brasileira, com o processo de incorporação do ravulizumabe para tratamento dos pacientes com SHUa no âmbito do SUS.**

## - NA PRIMEIRA REUNIÃO DA CONITEC:

Vídeo Conitec do dia 05/12 (1<sup>a</sup> avaliação)

A partir destes dados, fomos para a 2a reunião  
preocupados em esclarecer que este é o único tratamento,  
que tratamento com plasma não é para SHUa

### Impacto Orçamentário *Metodologia do parecerista*

- O modelo apresentado pelo demandante não apresenta problemas metodológicos que demandem correções.
- Recalculado para **alinhar** a análise de impacto orçamentário **às necessidades do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF):**
  - Consideração dos **custos diretos** dos tratamentos (ravulizumabe e a plasmaférese);
  - **Ajuste da descontinuação** de acordo com os dados do Registro Brasileiro de SHUa e com as orientações do painel de especialista, por refletir uma realidade mais plausível;
  - Considerado o **cenário base e de difusão lenta de Market share** apresentado anteriormente.



## - NA PRIMEIRA REUNIÃO DA CONITEC:

Vídeo Conitec do dia 05/12 (1<sup>a</sup> avaliação)

### Impacto Orçamentário *Custos para o tratamento da SHUa*

#### **Novo impacto orçamentário - cenário base (valores em milhões)**

Cenário	Descontinuação segundo o Registro brasileiro de SHUa e painel de especialistas					Acumulado em 5 anos
	2024	2025	2026	2027	2028	
Impacto orçamentário sem ravulizumabe	R\$166.610.677	R\$156.934.285	R\$149.214.915	R\$140.577.680	R\$134.205.959	R\$747.543.517
Impacto orçamentário com ravulizumabe	R\$515.145.286	R\$453.319.297	R\$469.753.542	R\$470.437.618	R\$490.243.846	R\$2.398.899.589
Impacto orçamentário incremental	R\$348.534.609	R\$296.385.011	R\$320.538.627	R\$329.859.938	R\$356.037.887	<b>51.651.356.071,6</b>

Fonte: Elaboração própria.



## - NA PRIMEIRA REUNIÃO DA CONITEC:

Vídeo Conitec do dia 05/12 (1<sup>a</sup> avaliação)

### Impacto Orçamentário *Custos para o tratamento da SHUa*

**Novo impacto orçamentário no cenário de difusão lenta (valores em milhões)**

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	Acumulado em 5 anos
Impacto orçamentário sem ravulizumabe	R\$166.610.677	R\$156.934.285	R\$149.214.915	R\$140.577.680	R\$134.205.959	R\$747.543.517
Impacto orçamentário com ravulizumabe	R\$480.291.825	R\$418.167.853	R\$428.932.509	R\$426.905.176	R\$442.153.237	R\$2.196.450.599
Impacto orçamentário incremental	R\$313.681.148	R\$261.233.568	R\$279.717.593	R\$286.327.495	R\$307.947.278	R\$1.448.907.082,0

Fonte: Elaboração própria.



## 138ª Reunião Ordinária Conitec dia 12/03/2025 - Comitê de ...

YouTube - Canal da Conitec - 17 de mar. de 2025

YouTube

138ª Reunião Ordinária Conitec dia 12/03/2025 - Comitê de Medicamentos - Tarde

# Ravulizumabe para SHUa

Possibilidade de tratar **+236 pacientes** de SHUa e ter um **PCDT para a doença**

- Ravulizumabe foi incorporado para HPN ao SUS
- Parte do contrato de eculizumabe atual atende 159 pacientes com SHUa
- Com esta proposta de submissão, será possível tratar **mais 236 pacientes** com SHUa possivelmente sem aumentar o impacto orçamentário

MAIS VÍDEOS

Curva de adoção da tecnologia utilizada no dossiê: 50% no 1º ano - 80% no 5º ano

Custos de tratamento em 5 anos

(a) Cenário atual

(b) Cenário proposto

Cenário	HPN	SHUa	Total
(a) Cenário atual	511 pts	159 pts	670 pts
(b) Cenário proposto	511 pts	395 pts (159 pts novos + 236 pts transferidos)	806 pts

Contrato de ECU (SHUa e HPN)  
ECU - Pcts HPN atual  
ECU - Pcts SHUa atual  
RAVU - Pcts SHUa atual  
RAVU - Pcts SHUa novos  
RAVU - Pcts HPN atual  
Contrato de RAVU (SHUa e HPN)

Assistir m... Compartilhar Comitê Medicamentos

Luciene Fo... Maria Hel...  
Vasconcel... Lilian...

VB +48

Vasconcelos, Lili...

12:21 / 3:38:30

A empresa ofereceu o desconto para as duas Doenças (SHUa e HPN). A incorporação **não traria impacto orçamentário adicional para o SUS**. E traria 236 pacientes a mais com o mesmo recurso.

## - NA SEGUNDA REUNIÃO DA CONITEC:

Vídeo Conitec do dia 12/03/25 (2<sup>a</sup> avaliação, final)

Nova análise de impacto orçamentário (AIO)

- Uma nova AIO foi calculada a partir da nova proposta comercial.
- Os cenários base e difusão lenta foram mantidos, bem como a população e market share propostos inicialmente.
- No cenário base, o IO incremental, com a incorporação do ravulizumabe, variou entre R\$498.565.861 e R\$863.472.264. O acumulado incremental em cinco anos foi de R\$2.531.661.979
- No cenário de difusão lenta, o IO com a incorporação do ravulizumabe variou de R\$465.370.342 e R\$ 770.856.613. O acumulado incremental em cinco anos foi de R\$2.228.868.673.

Reproduzir (K)



49:44 / 3:38:30

## - NA SEGUNDA REUNIÃO DA CONITEC:

Vídeo Conitec do dia 12/03/25 (2<sup>a</sup> avaliação, final)

Impacto orçamentário na perspectiva da nova proposta de compartilhamento de risco – cenário base

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	Acumulado em 5 anos
Impacto orçamentário sem ravulizumabe	R\$166.610.677	R\$156.934.285	R\$149.214.915	R\$140.577.680	R\$134.205.959	R\$747.543.517
Impacto orçamentário com ravulizumabe	R\$465.370.342	R\$498.565.861	R\$530.268.447	R\$643.886.703	R\$743.012.222	R\$863.472.264
Impacto orçamentário incremental	R\$ 298.759.665	R\$ 373.334.162	R\$ 494.671.787	R\$ 602.434.541	R\$ 729.266.305	R\$ 2.498.466.460

**Recomendações para diagnóstico e tratamento da Síndrome Hemolítico-Urêmica Atípica (SHUa): uma declaração de consenso de especialistas do Comitê de Doenças Raras da Sociedade Brasileira de Nefrologia (COMDORA-SBN) - Encaminhado durante CP**

Perguntar ao especialista!!!

*"While there are no definitive guidelines on discontinuing therapy [with ravulizumab] and timing in the literature, this consensus recommends planned discontinuation if genetic testing, complement system component evaluation (e.g., CH50 and C5b9), or therapeutic drug level are available. Furthermore, the immediate availability of the drug for reintroduction in the event of a relapse is mandatory (grade 1C)."*

*We recommend shared decision making between the medical team and the patient regarding eculizumab discontinuation (grade 1A). Safety data on discontinuation remains inconclusive for determining patient eligibility and timing."*

Braz. J. Nephrol. 2025;47(2):e20240087.

Já está incluída e já acontece com os casos de HPN, apoio da empresa para vacinação meningo B

**Testes e procedimentos ainda não disponíveis no SUS:**  
Avaliação de C5b-9 (marcador da ativação total do complemento);  
Nível terapêutico do medicamento;  
Reintrodução imediata do medicamento.



## 142ª Reunião Ordinária Conitec 02/07/2025 - Comitê de Medicamentos - Manhã



**Canal da Conitec**  
2,97 mil inscritos

[Inscrirer-se](#)

## Resumo

Cenários de impacto orçamentário		Sem ACR (R\$)		Com ACR (R\$)	
Condição	Cenário	Primeiro ano	IO incremental acumulado em 5 anos	Primeiro ano	IO incremental acumulado em 5 anos
Sem descontinuação	Base	331.955.184	2.531.661.979	297.650.273	2.453.237.239
	Difusão lenta	298.759.666	2.228.868.673	298.759.665	2.184.748.844
Com descontinuação	Base	331.955.184	1.568.274.561	297.650.273	1.491.868.168
	Difusão lenta	298.759.666	1.375.890.456	298.759.665	1.375.890.456

Bruno Martins

22



## 142ª Reunião Ordinária Conitec 02/07/2025 - Comitê de Medicamentos - Manhã



Canal da Conitec  
2,97 mil inscritos

[Inscrever-se](#)

# Na própria plenária final da Conitec...

- Como disse um dos membros de plenária - Priscila:  
“Grande necessidade não atendida para uma doença grave e mortal”
- Como disse outro membro - Silvana:  
“...talvez a CONITEC não deveria ser o órgão a julgar”

Questionam para que serve a CONITEC se em qualquer caso de necessidade não atendida deveria ser incorporado o medicamento!

**Desconsiderar a avaliação e fazer uma resubmissão interna**

# OBRIGADA!!!

[mhvaisbich@gmail.com](mailto:mhvaisbich@gmail.com)  
@mhvaisbich  
@iluminandoraras