

O PAPEL DO ECULIZUMAB NO TRANSPLANTE RENAL

THE ROLE OF ECULIZUMAB IN RENAL TRANSPLANTATION

SAMYRA SARAH SOUZA MARQUES^{1*}, MICAELA CARVALHO CRUZ², JOSÉ HELVÉCIO KALIL DE SOUZA³

1. Graduada em Farmácia pela Faculdade Pitágoras; Acadêmica de Medicina-FAMINAS/BH; 2. Acadêmica de Medicina-FAMINAS/BH; 3. Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais; Graduado em Direito pela Faculdade Pitágoras. Doutor em Medicina pela UFMG. Coordenador do Núcleo de Saúde da Mulher da Faculdade de Minas - FAMINAS-BH.

* Rua Bolívia, 112, Cariru, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35160-087. samyrasarah@hotmail.com

Recebido em 10/03/2017. Aceito para publicação em 20/04/2017

RESUMO

Os rins são órgãos responsáveis pelas funções de filtração e eliminação de substâncias do organismo. Em um paciente portador de patologia renal crônica irreversível, a solução mais viável para corrigir o problema é o transplante renal, porém uma das complicações que podem ocorrer é a rejeição do órgão transplantado. Para que não ocorra rejeição usam-se drogas imunossupressoras, essas interferem na resposta imunológica deste paciente impedindo assim a rejeição, sendo que uma das muitas drogas utilizadas é o eculizumab. O eculizumab age sobre a cascata de complemento, mais especificamente sobre C5, bloqueando assim efeitos pró-inflamatórios e citolíticos da ativação do complemento terminal. Isto vai fazer com que aja uma redução da hemólise intravascular crônica mediada pelo complemento.

PALAVRAS-CHAVE: Transplante renal, insuficiência renal crônica, imunossupressor, Eculizumab

ABSTRACT

The kidneys are organs responsible for the functions of filtering and eliminating substances from the body. In a patient with irreversible chronic kidney disease, the most viable solution to correct the problem is renal transplantation, but one of the complications that may occur is rejection of the transplanted organ. In order to avoid rejection immunosuppressive drugs are used, they interfere in the immune response of this patient, thus preventing rejection, and one of the many drugs used is eculizumab. Eculizumab acts on the complement cascade, more specifically on C5, thereby blocking pro-inflammatory and cytolytic effects of terminal complement activation. This will cause it to act a reduction of chronic complement mediated intravascular hemolysis.

KEYWORDS: Kidney transplantation, chronic renal insufficiency, immunosuppressant, Eculizumab.

1. INTRODUÇÃO

O transplante renal é uma opção de tratamento para os pacientes que sofrem de doença renal crônica avan-

çada. No transplante renal, um rim saudável de uma pessoa viva ou falecida é doado a um paciente portador de insuficiência renal crônica avançada. Através de uma cirurgia, esse rim é implantado no paciente e passa a exercer as funções de filtração e eliminação de líquidos e toxinas¹.

A Lei dos Transplantes foi criada em 1997, com objetivo de remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para transplante. Em 30 de junho de 1997, através do Decreto nº 2.268, ocorreu a regulamentação na tentativa de minimizar as injustiças e distorções na destinação destes órgãos. Nesta mesma data e mesmo decreto, foi criado o Sistema Nacional de Transplantes – SNT, com finalidade de aprimorar o processo de captação e disposição de tecidos, órgãos e partes retrogradadas do corpo humano para fins terapêuticos e transplantes².

O transplante renal é reconhecido como um grande avanço na Medicina moderna, que fornece anos de vida com alta qualidade para pacientes com insuficiência renal irreversível (doença renal em estágio terminal – ESRD, na sigla em inglês) ao redor do mundo³.

A Insuficiência Renal Crônica (IRC) é caracterizada pela perda progressiva das funções dos rins, que quase sempre é irreversível, e requer a terapia renal substitutiva (TRS) para sobrevida do paciente⁴. A TRS pode ser de três formas, hemodiálise, diálise e transplante renal⁵. Conforme o tipo de transplante e o período de aparecimento, as rejeições podem ser hiperagudas, agudas e crônicas, que levam a um declínio da sobrevida do enxerto⁶.

No entanto, subsistem-se técnicas para compendiar a rejeição pós-operatória, os imunossupressores, que tem a finalidade de modular a resposta imune frente a rejeição de receptores transplantados, tratar doenças inflamatórias e doenças relacionadas à imunossupressão⁷.

O grande desafio que se apresenta consiste em descobrir a imunossupressão ideal, que vai permitir uma prevenção eficaz da rejeição aguda e crônica no paciente, aliado ao aumento da sobrevida do doente e do enxerto, busca também a redução da toxicidade específica, da

nefrotoxicidade e da incidência de infecções e de neoplasias. Assim, novas moléculas estão em desenvolvimento e em investigação. Dentre os novos imunossuppressores, o presente trabalho vai destacar um medicamento inovador que inibe a via terminal do complemento, o Eculizumab.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para o desenvolvimento desta revisão bibliográfica foram respeitadas as seguintes etapas: 1) identificação do caso norteador, seguida pela busca das palavras-chaves; 2) determinação dos critérios que seriam de inclusão ou exclusão da pesquisa em bases de dados online; 3) categorização dos estudos e organização das informações relevantes; 4) avaliação dos estudos de acordo com os dados que foram extraídos; 5) discussão e interpretação dos resultados analisados, contextualizando ao conhecimento teórico; 6) apresentação e síntese de cada artigo revisado de maneira sucinta.

Foi realizado um levantamento bibliográfico dos estudos publicados em revistas indexadas nas plataformas de dados SciELO (Scientific Electronic Library online), PubMed (National Center for Biotechnology Information - NCBI, U.S. National Library of Medicine), LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e MEDLINE e pesquisados os descritores: “transplante renal”, “insuficiência renal crônica”, “imunossupressor” e “eculizumab” no período de janeiro de 2017 a março de 2017. Sendo que foram utilizados ao todo 17 artigos.

3. DISCUSSÃO

Complicações pós – transplante renal

O transplante de órgãos é uma possibilidade de melhorar a qualidade de vida de pessoas no tratamento de várias doenças. A sua incidência tem aumentando gradativamente associado ao envelhecimento da população, retratando a melhor alternativa para o tratamento de doenças crônicas⁸.

Ao realizar assistência ao paciente transplantado verifica-se que alguns indivíduos progridem com sucesso e celeridade e outras manifestam complicações⁹. Existem diversos tipos de complicações, entre as mais comuns: disfunção inicial do enxerto, rejeições, infecções bacterianas, virais e fúngicas; as metabólicas (dislipidemias, diabetes mellitus) as cardiovasculares (hipertensão arterial) e as ósseas¹⁰.

Os imunossuppressores são essenciais para tratamento efetivo pós-transplante ou em caso de rejeições, geralmente em maior dose, vencida a crise, a dose é reduzida em conjunto com efeitos colaterais manifestados¹¹.

Tipos de rejeição

Em transplantes alogênicos (doador e receptor geneticamente distintos), pode ocorrer complicações como a rejeição dos órgãos sólidos, sendo classificado em hiperagudas, agudas e crônicas¹².

A rejeição hiperaguda, também conhecida como humoral, inicia-se minutos ou horas após o transplante¹³, assiduamente observada em pacientes que receberam o enxerto com incompatibilidade ABO, ou em casos de prova cruzada¹² – exame que determina a pré-existência de anticorpos do receptor contra as células do doador.

A rejeição celular aguda – RCA ocorre geralmente uma semana após o transplante, é a mais acometida, de 20% a 80% dos receptores pode adquirir esta rejeição¹³. Entre vários fatores que contribuem para este tipo de rejeição, a imunossupressão é um fator crucial para sobrevivência do enxerto¹⁴.

A rejeição crônica é a principal causa de perda de enxerto, podendo ocorrer entre duas semanas a anos¹², caracteriza-se por anormalidades vasculares e fibrose, podendo ocorrer à perda da função do órgão em longo prazo, sendo necessário o retransplante¹³.

Imunossuppressores

Os imunossuppressores frequentemente são utilizados para doenças autoimunes e transplante, eles reduzem ou impedem reações imunológicas e manifestações ocorridas após o transplante de órgãos, permitindo que o transplante seja realizado com sucesso¹⁵.

Os fármacos imunossuppressores suspendem todas as respostas imunológicas, as infecções provocadas por vírus, bactérias e fungos, que são as principais causas de óbitos pós-transplante⁶.

Os receptores devem receber tratamento imunossupressor pós-transplante ou quando houver rejeição sobre uma dose mais intensa para evitar complicações. Passado este período, a dose pode ser reduzida, visto que diminui a incidência de efeitos colaterais¹⁶.

Eculizumab

Durante a rejeição mediada por anticorpos, a ativação do complemento é observada através da via clássica, que conduz à deposição capilar de C4d-A. A presença desta proteína do complemento tem sido usada como um marcador para a rejeição mediada por anticorpos. Além disso, é um marcador da produção de C3a e b e C5a e b e, conseqüentemente, o complexo de ataque à membrana associado com a lesão de células endoteliais, que conduz à libertação de quimioatrativos, de fatores pró-coagulantes e/ ou à morte celular¹⁶.

A ativação da convertase C3 está associada com a produção da anafilotoxina C5a, que favorece o recrutamento de macrófagos e polimorfonucleares, e do complemento C5b, que conduz à síntese do complexo de ataque à membrana. Diferentes graus de ativação do complemento estão presentes nos vários estágios da re-

jeição mediada por anticorpos. Além disso, as biópsias protocolares dos enxertos ABO incompatíveis têm mostrado que, apesar do reaparecimento dos anticorpos ABO, a acomodação ocorre, principalmente, ativada por mecanismos celulares que controlam a ativação da via do complemento¹⁶.

A modulação da cascata do complemento está, por conseguinte, a ganhar interesse como alvo 47 do tratamento em associação com as terapias atualmente disponíveis, como a plasmaferese, a imunoglobulina intravenosa e a depleção das células T e B com globulinas anti-linfocíticas ou rituximab. O eculizumab é um anticorpo humanizado, no qual os domínios constantes da IgG1 parental foram substituídos pelo domínio constante de IgG4 e de IgG2 humanas para evitar a ligação do complemento e do receptor Fc γ , respectivamente¹⁷.

O eculizumab atua contra o complemento C5 e foi desenvolvido para tratar hemoglobinúria paroxismal noturna, que está relacionada com a deficiência das proteínas de superfície ligadas aos glicosilfosfatidilinositol, incluindo o inibidor do complemento terminal CD59. O eculizumab bloqueia os efeitos pró-inflamatórios e citolíticos da ativação do complemento terminal. Este efeito reduz a hemólise intravascular crônica mediada pelo complemento sem inibir a formação do complemento C3b que participa no processo de opsonização¹⁷.

O papel do eculizumab na rejeição aguda e crônica mediada por anticorpos ainda não foi definido. A prevenção da rejeição mediada por anticorpos foi descrita nos casos em que existe cross-match positivo, não se observando nenhum caso, e resistência aos corticosteróides e à timoglobulina. O uso deste anticorpo pode, por conseguinte, modular a rejeição mediada por anticorpos e ter um papel preventivo e terapêutico desta complicação¹⁷.

4. CONCLUSÃO

O transplante renal em muitos casos é a solução mais eficaz, mas para que o organismo não rejeite esse novo órgão não-selfie, é necessário o uso de drogas imunossupressoras para que diminua a resposta imunológica do indivíduo. Através desta revisão conclui-se que o eculizumab é um imunossupressor muito eficiente, mas ainda não existem estudos suficientes que sustentam seu uso em pacientes com rim transplantado, sendo necessárias mais pesquisas na área.

REFERÊNCIAS

- [01] Sociedade Brasileira de Nefrologia. Apresenta o censo brasileiro de nefrologia de 2002 [acesso em 2017 Jan 20]. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/Censo/censo02.htm>
- [02] Portal da Saúde: DHAU Coordenação Geral do Sistema Nacional de Transplantes. 2015. Disponível em http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=13280&Itemid=746 Acesso 21 Jan 2017.
- [03] Garcia GG, Harden PN, Chapman JR. World Kidney Day 2012. The Global role of kidney transplantation. *The Lancet*. 2012; 379: e36-8.
- [04] Fontoura FAPA. Compreensão de vida de pacientes submetidos ao transplante renal: significados, vivências e qualidade de vida. Mato Grosso do Sul: Campo Grande. 2012.
- [05] Almeida DES, Ceccato MGB, Júnior AAG, Acurcio FA. Avaliação normativa do processo de prescrição e dispensação de imunossupressores para pacientes transplantados renais no estado de Minas Gerais, Brasil. 2008.
- [06] Tizo JM, Macedo LC. Principais complicações e efeitos colaterais pós-transplante renal. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, Vol.24, n.1,pp.62-70, Out - Dez 2015. Disponível em: http://www.mastereditora.com.br/periodico/20151006_133822.pdf Acesso em: 10 fev. 2017.
- [07] Pereira JG. Ministério da Saúde: Formulário Terapêutico Nacional: RENAME. 2010.
- [08] Costa RDF. A influência do uso de medicamentos no monitoramento terapêutico de Tacrolimus em pacientes transplantados renais. Rio Grande do Sul: Porto Alegre, 06/2012.
- [09] Corrêa APA. Complicações em pacientes transplantados renais internados em um hospital universitário do sul do Brasil. Rio Grande do Sul: Porto Alegre. 2011.
- [10] Manfro RC, Carvalhal GF. Simpósio sobre Transplantes: Transplante renal. Rio Grande do Sul: Porto Alegre, 2003.
- [11] Korolkovas A. Dicionário Terapêutico. Guanabara DTG. Edição 2012/2013. Rio de Janeiro: RJ. Editora Guanabara Koogan. 2013.
- [12] Silva P, Bittencourt PL, Fariás AQ, Dutra M.M., Bastos J. Farmacologia. 8a ed. Rio de Janeiro: Rio de Janeiro, Brasil. Editora Guanabara Koogan. 2010.
- [13] Abul K, Abbas AH. Imunologia Celular e Molecular. Editora Saunders. 2005
- [14] Brahm MMT. Adesão aos imunossupressores em pacientes transplantados renais. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2012.
- [15] Katzung BGSB. Farmacologia Básica e Clínica. São Paulo: SP, Editora MCGRAW-HILL INTERAMERICANA. 2007
- [16] Colvin RB (2009) Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. *Journal of the American Society of Nephrology* 18: 1046-1056
- [17] Locke JE, *et al* (2009) The use of antibody to complement protein C5 for salvage therapy at onset of severe antibody-mediated rejection. *American Journal of Transplantation* 9: 231-235.