

UTILIZAÇÃO DO ECULIZUMAB NA SÍNDROME HEMOLÍTICA URÊMICA ATÍPICA

USE OF ECULIZUMAB IN ATYPICAL UREMIC HEMOLYTIC SYNDROME

RICHARD FERNANDES DE SOUSA^{1*}, ISADORA LEITE PESSOA¹, LAÍS FERNANDES GUIMARÃES¹, TARCISIO NERY DE SOUZA¹, JÉSSICA SOUZA PEREIRA¹, FOLMER QUINTÃO TORRES²

1. Acadêmico do curso de graduação de medicina da Faculdade de Minas de Belo Horizonte; 2. Professor Doutor, Disciplina Saúde da Criança e do adolescente III do curso de medicina da Faculdade de Minas de Belo Horizonte.

*Avenida Joaquim José Diniz, 20, apartamento 1301 bloco 5A, Fernão Dias, Belo Horizonte, Minas Gerais Brasil. CEP: 31910520. richard.fernandes7@hotmail.com

Recebido em 16/11/2017. Aceito para publicação em 18/12/2017

RESUMO

A síndrome Hemolítica Urêmica é uma entidade clínica relativamente rara, que se define pela tríade: Anemia hemolítica micro angiopática não imune, trombocitopenia e insuficiência renal aguda. A forma "atípica" (SHUa) pode ser esporádica ou familiar e tem mau prognóstico, com mortalidade de 10% a 15% durante a fase aguda. A SHUa é uma entidade clínica relativamente rara e que a primeira opção de tratamento era plasmaferese porém apresentava alta recorrência a longo prazo. O Eculizumab tem surgido como uma esperança no prognóstico a curto e longo prazo para a patologia. Foi realizado uma revisão da literatura utilizando as bases de dados: PubMed, ScieLo. Usando os seguintes descritores: Eculizumab, Síndrome Hemolítica Urêmica, Transplante Renal. Foram selecionados quatro artigos do período de 2011 a 2015, nas línguas Inglesa e Portuguesa. Discussão: Estudos em série de casos do uso do eculizumab em SHUa mostram aumento de plaquetas e melhora da função renal logo após a primeira dose. Com o uso desta medicação, os pacientes não necessitaram de plasmaferese nem de diálise e a medicação foi bem tolerada. Pela revisão realizada pôde-se perceber que o Eculizumab vem tendo resultados positivos tanto a curto quanto longo prazo no tratamento da SHUa.

PALAVRAS-CHAVE: Eculizumab, Síndrome Hemolítica Urêmica, transplante renal

ABSTRACT

Hemolytic uremic syndrome is a relatively rare clinical entity defined by the triad: no immune micro angiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute renal failure. The "atypical" form (SHUa) may be sporadic or familial and has a poor prognosis, with a mortality rate of 10% to 15% during the acute phase. SHUa is a relatively rare clinical entity and the first treatment option was plasmapheresis, but it had a high recurrence rate in the long term. Eculizumab has emerged as a hope in the short- and long-term prognosis for pathology. A literature review was performed using the databases PubMed, ScieLo. Using the following descriptors: Eculizumab, Hemolytic Uremic Syndrome, Kidney Transplant. Four papers were selected from the period 2011 to 2015, in the English and Portuguese languages. Discussion:

Serial studies of the use of eculizumab in SHUa show increased platelets and improved renal function soon after the first dose. With the use of this medication, the patients did not require plasmapheresis or dialysis and the medication was well tolerated. From the review, it was possible to notice that Eculizumab has been having positive results both in the short and long term in the treatment of SHUa.

KEYWORDS: Eculizumab, Uremic Hemolytic Syndrome, kidney transplant

1. INTRODUÇÃO

Segundo Teixeira, *et al.* (2015)¹ a Síndrome Hemolítica Urêmica (SHU), é uma entidade clínica relativamente rara, se define pela tríade: anemia hemolítica micro angiopática não imune, trombocitopenia e insuficiência renal aguda. A lesão histológica da SHU caracteriza-se pelo aparecimento de micro angiopatia trombótica (MAT) sistêmica, que afeta preferencialmente os vasos renais, levando ao espessamento de arteríolas e capilares, com importante dano epitelial, acúmulo de proteínas e detritos celulares no subendotélio e de fibrina e trombos plaquetários na luz dos vasos, ocasionando obstrução. A SHU pode ser classificada como "típica" ou "atípica". A primeira é secundária à infecção por alguns sorotipos de *E. coli*, produtores da toxina *Shiga-like*, com quadros de diarreia sanguinolenta característicos, recorrência rara e melhor prognóstico. A forma "atípica" (SHUa) pode ser esporádica ou familiar e tem mau prognóstico, com mortalidade de 10% a 15% durante a fase aguda. Esta possui um grupo heterogêneo de etiologias, que incluem infecção pelo pneumococo ou outras bactérias, vírus, doenças autoimunes, HIV, transplante renal, irradiação e drogas.

Em pacientes com SHUa, foram identificados casos com mutações em proteínas reguladoras do complemento, que levam à perda permanente dos inibidores naturais desse sistema, culminando na sua ativação crônica e produção do componente C5a e do complexo de ataque à membrana (MAC). Noris *et*

al. (2005)² identificaram, em 51% de pacientes com SHUa, mutações nestas proteínas.

Segundo Vaisbich (2014)³, o Eculizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, registrado como droga de escolha para o tratamento de SHUa pelo FDA e EMEA. Eculizumab age especificamente ligando-se ao fator C5 do complemento, bloqueando a clivagem de C5 para C5b, impedindo a formação da anafilotoxina C5a e do CAM, C5b-9. O Eculizumab tem se mostrado como uma medicação que modifica o curso da SHUa aumentando o número de plaquetas e melhora da função renal logo após a primeira dose. O objetivo desse artigo foi demonstrar as mudanças que estão ocorrendo no curso de evolução SHUa devido a utilização do Eculizumab em alternativa à plasmaferese.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado uma revisão da literatura utilizando as bases de dados: PubMed, ScieLo. Usando os seguintes descritores: Eculizumab, Síndrome Hemolítica Urêmica, Transplante Renal. Foram selecionados quatro artigos do período de 2011 a 2015, nas línguas Inglesa e Portuguesa.

3. DESENVOLVIMENTO E DISCUSSÃO

Estudos em série de casos do uso do eculizumab em SHUa mostram aumento de plaquetas e melhora da função renal logo após a primeira dose. Com o uso desta medicação, os pacientes não necessitaram de plasmaferese nem de diálise e a medicação foi bem tolerada. Recente estudo prospectivo pediátrico de Greenbaum, *et al.* (2013)⁴ (22 pacientes) mostrou que o uso de eculizumab determina melhora rápida e sustentada (26 semanas de tratamento) nos parâmetros hematológicos e melhora contínua da função renal. Detalhadamente, remissão completa da MAT foi observada em 64% dos casos, normalização hematológica em 82%, aumento na taxa de filtração glomerular maior/igual a 15 ml/min/1,73 m² SC ocorreu em 86% dos casos (média de 64 ml/min/1,73 m² SC), sendo que em 9/11 pacientes o tratamento dialítico pôde ser interrompido.

No transplante, existem protocolos preconizando o uso do eculizumab em pacientes com SHUa. Recomenda-se fazer a primeira dose 6 horas antes do transplante e, repetir no dia seguinte ao mesmo, uma vez por semana nas 4 semanas subsequentes e, posteriormente, a cada 15 dias, lembrando que a dose é ajustada para o peso. Noris *et al.* (2005)²

Em um relato de caso publicado no Jornal Brasileiro de Nefrologia, uma paciente de sexo feminino e 16 anos recebeu doação renal, após falência renal pela SHUa. “Em fevereiro de 2012, realizou transplante renal por doador falecido, seguindo com boa evolução até o 14º dia pós-operatório (DPO), quando iniciou febre, sinais de hemólise e piora da função renal. Instituiu-se tratamento com plasma fresco

200 ml, 8/8 horas, por 5 dias. Noris *et al.* (2005)²

Realizada biópsia de enxerto, que evidenciou microangiopatia trombótica glomerular e arteriolar, com alterações degenerativas podocitárias associadas. Com a intenção de resgatar a função renal e evitar a perda do enxerto, foram realizadas sete sessões de plasmaférese, com melhora da função. Uma semana após a alta da plasmaférese, evoluiu com febre, ITU, sinais de hemólise e anemia. Noris *et al.* (2005)²

Após esta piora clínica, decidiu-se pelo encaminhamento e avaliação em serviço de referência para introdução da terapia com Eculizumab: 600 mg na primeira e segunda semana, seguido de 900 mg na terceira semana, mantendo dose de 900 mg quinzenalmente, por via endovenosa. Cinco dias após a primeira dose, houve melhora da função renal e normalização hematológica (CRs: 1,39 mg/dl; ureia: 44,6 mg/dl; Hb: 11,4 g/dl; plaquetas: 160.000 mm³). Dados de seis meses após início da terapia mostram manutenção da melhora clínica e laboratorial (CRs: 1,08 mg/dl; ureia: 48 mg/dl; Hb: 18,9 g/dl)”. Podendo-se concluir que o Eculizumab foi efetivo neste relato de caso tanto a curto prazo quanto a longo prazo. Noris *et al.* (2005)²

A SHUa é uma entidade clínica relativamente rara e que a primeira opção de tratamento era plasmaferese porém apresentava alta recorrência a longo prazo, porque segundo Vaibish (2014)³ sabe-se que a SHUa é uma doença crônica e o tratamento com plasma (infusão de plasma ou plasmaferese) em longo-prazo determina alta taxa de novos eventos de MAT, evolução para DRCT e óbito. Além do fato de aumentar comorbidades como infecção e trombose, principalmente com a plasmaferese pela necessidade de catéter central, e aparecimento de anticorpos com as infusões repetidas de plasma. O Eculizumab tem se mostrado como uma medicação que modifica o curso da SHUa. Tem resgatado a função de rins nativos e prevenido a recorrência pós-transplante. Estudos em série de casos do uso do eculizumab em SHUa mostram aumento de plaquetas e melhora da função renal logo após a primeira dose. Com o uso desta medicação, os pacientes não necessitaram de plasmaferese nem de diálise e a medicação foi bem tolerada.

Pela revisão feita pode-se considerar que o Eculizumab tem surgido como uma esperança no prognóstico a curto e longo prazo para a patologia.

4. CONCLUSÃO

Pela revisão realizada pôde-se observar que a Síndrome Hemolítica Urêmica atípica (SHUa) é uma entidade clínica rara que pode gerar insuficiência renal crônica grau IV e que também pode comprometer rins transplantados.

O Eculizumab vem sendo utilizado com sucesso tanto na SHUa incidente em rins nativos quanto na manifestação após transplante, sendo considerada uma terapia salvadora e efetiva para prevenir a recorrência

da MAT. Foi demonstrado que a droga é altamente efetiva para prevenção e tratamento da SHUa, devendo ser utilizado sempre que possível em pacientes com risco do desenvolvimento da SHUa.

REFERÊNCIAS

- [1] Teixeira CI, Mota RG, *et al.* Use of Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome after renal transplantation. J. Bras. Nefrol. São Paulo Jan./Mar. 2015; 37(1).
- [2] Noris M, Remuzzi G. Hemolytic Uremic Syndrome. J. Am. Soc. Nephrol. 2005; 16: 1035-1050.
- [3] Vaisbich MH. Síndrome Hemolítico-Urêmica na infância. J. Bras. Nefrol. São Paulo. Apr/June 2014; 36(2).
- [4] GreenbaumLA, Fila M, Tsimaratos M, Ardissino G, Al-Akash S, Evans J, *et al.* Eculizumab Inhibits Thrombotic Microangiopathy and Improves Renal Function in Pediatric Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. Pôster no Encontro Anual da American Society of Nephrology Kidney Week. 2013.