

Eculizumab na Síndrome Hemolítica-Urêmica Atípica

Eculizumab in Atypical Hemolytic-uremic syndrome

Drielly M. S. Ferreira¹; Carlos Pereira Nunes²

¹ Graduando em medicina pelo Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

² Professor do Curso de medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

RESUMO

Introdução: A síndrome hemolítica urêmica (SHU) é uma entidade clínica grave e rara que se encontra dentro do grupo das microangiopatias trombóticas (MAT). A SHU pode ser classificada em típica e atípica. A primeira é mais comum em crianças entre 2 a 6 anos e é secundária, principalmente à infecção por alguns tipos de *Escherichia coli*. Já a forma atípica pode ser esporádica ou familiar, apresenta pior prognóstico, com alta morbidade e mortalidade na fase aguda, sendo uma importante causa de insuficiência renal terminal na infância.

Objetivo: Relatar um caso de um lactente 10 meses de idade, diagnosticado com SHUa, do sexo masculino, previamente hígido, com história familiar de microangiopatia trombótica que iniciou tratamento com Eculizumab. **Metodologia:** Foi realizada uma análise do prontuário do paciente e revisão da literatura nacional e internacional utilizando os dados da Revista Internacional de Nefrologia e da Scielo, sendo selecionados artigos publicados nos últimos 15 anos, abordando síndrome hemolítico-urêmica, sistema complemento e microangiopatias trombóticas. A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais e artigos de revisão, escritos na língua portuguesa e inglesa. **Conclusão:** Após análise de prontuário e revisão bibliográfica podemos concluir que a introdução do eculizumab na terapêutica da Síndrome Hemolítico-Urêmica Atípica mostrou não só melhora clínica e laboratorial, como também redução da morbidade e mortalidade dos pacientes com a doença.

Descritores: síndrome hemolítico-urêmica atípica, microangiopatia trombótica, sistema do complemento

ABSTRACT

Introduction: Hemolytic-uremic syndrome is a grave and rare clinical entity, which is part of the thrombotic microangiopathy group. The hemolytic-uremic syndrome can be classified as typical and atypical, being the first more common among children from 2 to 6 years old and a secondary manifestation to some types of Escherichia coli, especially. On the other hand, the typical presentation can be either sporadic or familial, presenting with a worse prognosis and high mortality and morbidity rates at its acute phase, being an important cause of terminal renal insufficiency in childhood. **Objective:** To report a case of a 10-month-old male infant diagnosed with HUS, previously healthy, with a family history of thrombotic microangiopathy who started treatment with Eculizumab. **Methodology:** An analysis of the patient's chart and review of the national and international literature using data from the International Journal of Nephrology and Scielo was carried out. Articles published in the last 15 years were selected, addressing hemolytic-uremic syndrome, complement system and thrombotic microangiopathies. The bibliographic research included original articles and review articles written in Portuguese and English. Articles published in the last 15 years were selected, addressing hemolytic-uremic syndrome, complement system and thrombotic microangiopathies. The bibliographic research included original articles and review articles written in Portuguese and English. **Conclusion:** After analyzing the medical record and reviewing the literature, we can conclude that the introduction of eculizumab in the treatment of Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome showed not only clinical and laboratory improvement, but also a reduction in the morbidity and mortality of patients with the disease.

Keywords: atypical hemolytic-uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, complement system.

1. Introdução

A síndrome hemolítica urêmica (SHU) é uma entidade clínica grave e rara que se encontra dentro do grupo das microangiopatias trombóticas (MAT). É caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiência renal aguda¹. A SHU pode ser classificada em típica e atípica².

A típica é mais comum na infância, correspondendo por cerca de 70-95% dos casos³, principalmente em crianças entre 2 a 6 anos. Geralmente é secundária à infecção por alguns tipos de *Escherichia coli*, como a O157:H7, produtoras de Shiga-toxina, frequentemente precedida por gastroenterite. As toxinas liberadas por esse agente estimulam a ativação da via alternativa do sistema complemento ou impedem seu controle, causando dano endotelial e desencadeando o quadro de anemia hemolítica microangiopática^{1,2}. No entanto, o risco de desenvolver a síndrome depende da virulência do microorganismo, da resposta do hospedeiro e da predisposição genética³. Deve-se suspeitar da doença em pacientes com apresentação clínica e epidemiológica sugestivas. A SHU típica, geralmente é uma doença autolimitada, com bom prognóstico, baixa taxa de recorrência e alta possibilidade de recuperação total³.

Já a forma atípica pode ser esporádica ou familiar, é vista em 5-10% dos casos de SHU e não está relacionada à *E.coli* produtora de Shiga-toxina. Apresenta pior prognóstico, recorrência frequente, com alta morbidade e mortalidade na fase aguda, sendo uma importante causa de insuficiência renal terminal na infância^{2,4}. Segundo alguns estudos, mais de 50% progridem para insuficiência renal crônica e 25% evoluem para o óbito durante a fase aguda⁵. Embora a SHUa possa ocorrer em qualquer idade, cerca de 40% dos indivíduos a desenvolvem até 18 anos de idade². Estudos mostraram que pródromos diarreicos estiveram presentes em cerca de 70% dos pacientes com SHUa, sendo que em 55% dos casos, a diarreia era sanguinolenta³.

A Síndrome Hemolítico-Urêmica Atípica (SHUa) cursa com alterações nas proteínas reguladoras da via alternativa do complemento, resultando em hiperativação desta. Após análises de diversos estudos sobre a patogênese da doença, foi desenvolvido o Eculizumab, anticorpo monoclonal anti-C5, que atua inibindo a via final do complemento^{2,4,6,7}.

2. Objetivo

Relatar caso de lactente 10 meses de idade, diagnosticado com SHUa, do sexo masculino, previamente hígido, com história familiar de microangiopatia trombótica que iniciou tratamento com Eculizumab.

3. Metodologia

Foi realizada uma análise do prontuário do paciente e revisão da literatura nacional e internacional utilizando os dados da Revista Internacional de Nefrologia e da Scielo, sendo selecionados artigos publicados nos últimos 15 anos, abordando síndrome hemolítico-urêmica, sistema complemento e microangiopatias trombóticas. A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais e artigos de revisão, escritos na língua portuguesa e inglesa.

4. Relato de caso

E.G.S., lactente de 10 meses, sexo masculino, peso de 10Kg, previamente hígido, exceto por história de broncoespasmo de repetição. Foi atendido na Unidade Básica de Saúde no dia 17/02/2014, com história de diarreia pastosa, com muco e ausência de sangue, associada a febre baixa e intermitente (temperatura máxima de 37,8°C) iniciada há três dias e acompanhada de náuseas, vômitos, prostração, palidez e edema. Foram solicitados exames laboratoriais na Unidade Básica de Saúde, onde foi diagnosticado anemia e insuficiência renal aguda oligúrica (IRA). No dia 18/02/2014, foi transferido para o Hospital Federal de Bonsucesso (HFB), para investigação diagnóstica, manejo clínico e acompanhamento pelo serviço de nefro-pediatria

História familiar: mãe com história de microangiopatia trombótica – SHUa, sem fator desencadeante prévio, diagnosticada aos 23 anos por biópsia renal. Fez tratamento com plasmaférese e hemodiálise por 3 anos, se mantendo estável há 2 anos com o tratamento conservador. Irmão materno aos 5 anos de idade apresentou também quadro de edema, hematúria, anemia e IRA, sem fator desencadeante prévio, assim como a mãe, e recebeu o diagnóstico de Síndrome Hemolítica Urêmica Atípica Hereditária. Foi submetido a plasmaférese, evoluindo para hipertensão grave e, então mantido em tratamento conservador. Após aproximadamente 1 ano, evoluiu para óbito por encefalopatia hipertensiva.

Na admissão no HFB, E.G.S., encontrava-se hemodinamicamente estável, em ar ambiente, irritado, em anasarca e oligúrico. Foi então, iniciada terapia diurética, antibioticoterapia empírica de largo espectro, restrição hídrica e colhidos exames para investigação diagnóstica. Os exames solicitados mostraram: hemoglobina de 8g/dL; hematócrito 22%; plaqueta 9.000/mm³; reticulócitos 32%; LDH 2276 U/L; heptoglobina < 6mg/dl (VR: 36-195mg/dl); ureia 101mg/dL; creatinina 2,3mg/dL; Coombs direto e indireto negativos; C3 95,2 (VR: 88-201 mg/dl); coprocultura com pesquisa de Shiga-toxina negativa. Diante da história familiar, dos sinais clínicos e laboratoriais e da exclusão dos principais diagnósticos diferenciais, ou seja, SHU típica e PTT (púrpura trombocitopênica trombótica), E.G.S. foi diagnóstico como portador de SHU atípica.

Em 36 horas de internação, no dia 21/02/2014, apresentou desconforto respiratório, sendo transferido ao CTI pediátrico, onde foi iniciado hemodiálise intermitente para melhor manejo volêmico e da uremia, com sessões em dias alternados. Evoluiu com melhora do desconforto respiratório, porém ainda se manteve com hematúria macroscópica, IRA oligúrica, hipertensão e hemólise em franca atividade – observada pela queda constante da hemoglobina, LDH aumentada e esquizócitos no sangue periférico, apesar de múltiplas transfusões de concentrados de hemácias. Coursou com reação transfusional, febre e rash.

No dia 25/02/2014 foi submetido a hematoscopia que evidenciou esquizócitos, anisopoiquilocitose, policromatofilia, trombocitopenia, macroplaquetas e neutrófilos morfológicamente normais, resultado compatível com microangiopatia trombótica.

Em 27/02/2014 foi feita a primeira dose do Eculizumab (300mg) evoluindo satisfatoriamente, com queda do LDH, estabilização do hematócrito e normalização das plaquetas, recuperação da diurese e da função renal. As doses foram repetidas a cada 14 dias, sendo a 2ª feita em 06/03 e a 3ª em 20/03. Evoluiu com aumento progressivo do débito urinário, fez a última sessão de diálise em 15/03 (total de 13 sessões). Nesse momento tinha débito urinário > 1ml/kg/dia, encontrava-se sem edema e com peso próximo ao peso seco, e a pressão controlada com hidralazina e captopril.

Recebe alta em 24/03/2014 em bom estado geral, afebril, sem edema, peso 9,675kg com retorno ambulatorial agendado para o dia 28/03/2014, e em uso de Eculizumab quinzenalmente.

Em abril de 2014, foi novamente internado por quadro de pneumonia, com febre alta, tosse produtiva, perda do apetite e sonolência. Iniciado antibioticoterapia, com boa evolução clínica, recebendo alta hospitalar após 9 dias.

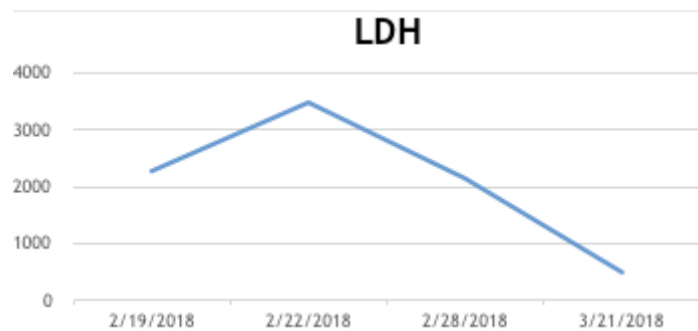
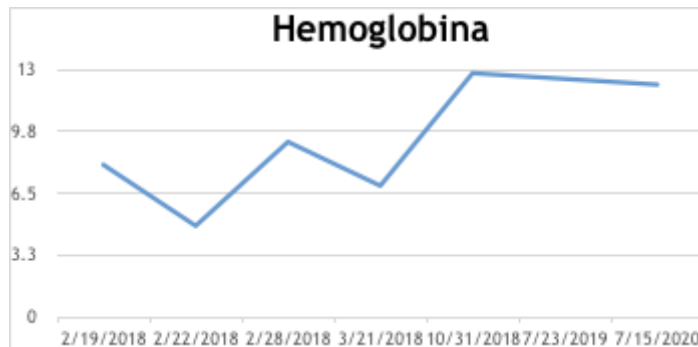
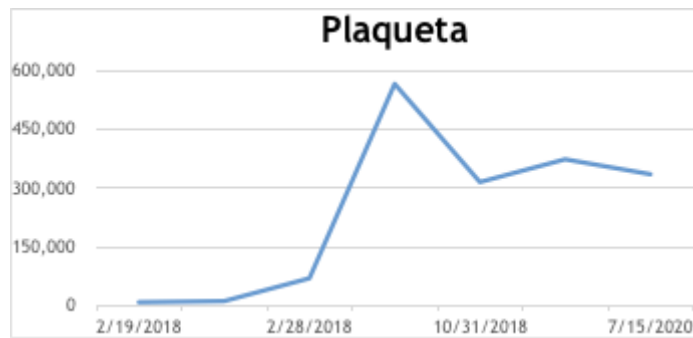
Posteriormente, manteve tratamento com Eculizumab quinzenalmente, captopril e hidralazina para manter a estabilidade clínica. Hoje, tem 3 anos e 10 meses, possui função renal e pressão arterial normais, estável hemodinamicamente e não apresentou durante o uso do Eculizumab recidivas graves, mostrando o benefício da droga.

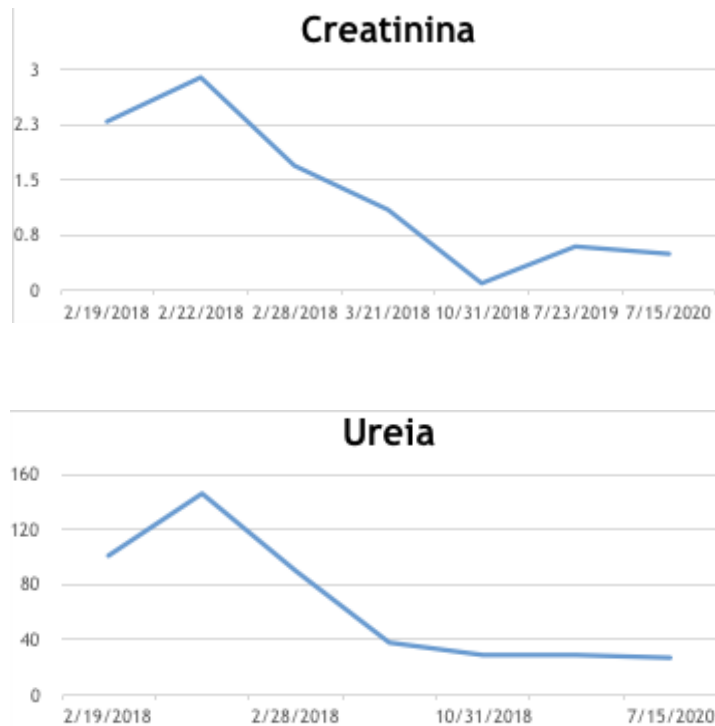
De acordo com estudos, e, assim como, evidenciado no caso apresentado, a melhora laboratorial dos índices hematológicos, dos marcadores de hemólise e da função renal são consistentes, e apontam para o melhor prognóstico da doença após a terapêutica com o eculizumab.

Nos gráficos abaixo, é mostrada a relação de marcadores laboratoriais durante a internação do paciente.

18/02/2014 – data da internação hospitalar;

- 21/02/2014 – iniciado hemodiálise intermitente por piora clínica;
- 27/02/2014 – feita a primeira dose do Eculizumab;
- 20/03/2014 – terceira dose do Eculizumab;
- 24/03/2014 - alta hospitalar;
- 30/10/2014 - em tratamento quinzenal com Eculizumab após 8 meses
- 22/07/2015 – em tratamento quinzenal com Eculizumab após 17 meses
- 14/07/2016 – em tratamento quinzenal após 29 meses.





5. Discussão

A SHUa é uma microangiopatia trombótica (MAT) progressiva relacionada com a desregulação da via alternativa do complemento, que culmina com danos às células endoteliais⁴. Patologicamente, a MAT é caracterizada pela presença de anemia hemolítica microangiopática, secundária ao dano endotelial na microcirculação, com consequente deposição de trombos ricos em plaquetas, causando oclusão microvascular generalizada, principalmente renal, e trombocitopenia por consumo⁵.

Em indivíduos susceptíveis, com mutações e polimorfismos em genes do sistema complemento, geralmente após exposição à fatores desencadeantes, ocorre ativação contínua da via alternativa do complemento, que levam a formação de Complexos de Ataque à Membrana (CAM), que lesam e induzem a apoptose, principalmente de células endoteliais, desenvolvendo a SHU³. Isso porque o dano endotelial estimula o recrutamento de plaquetas e formação de microtrombos na microvasculatura.

Os principais fatores desencadeantes são infecções bacterianas e virais, doenças sistêmicas como lúpus eritematoso sistêmico e uso de medicamentos como agentes imunossupressores^{1,3, 8}.

5.1 Sistema Complemento

O sistema complemento atua modulando as reações humorais e celulares do processo inflamatório, principalmente quimiotaxia e anafilaxia, agindo juntamente com os anticorpos. É formado por uma cascata de proteínas, que, quando ativadas, resultam na morte celular por lise direta e/ou ativação de fagócitos. Os hepatócitos e macrófagos são os principais responsáveis pela síntese de suas proteínas^{4,9}.

O sistema complemento participa de diversos processos biológicos no organismo como: opsonização, quimiotaxia de leucócitos, fagocitose, vasoconstrição, contração da musculatura lisa, aumento da permeabilidade vascular, agregação plaquetária e citólise⁴.

Para exercer suas funções pode ser ativado por uma das seguintes vias: clássica, alternativa ou lectina (Fig 1), cujo resultado final será a formação do complexo de ataque a membrana (CAM), inflamação e opsonização para proteger o organismo de agentes agressores.

A ligação antígeno-anticorpo forma um imunocomplexo que permite a criação de um sítio na porção Fc (fração constante) da imunoglobulina acessível à ligação da proteína C1q do sistema complemento, ocorrendo assim a ativação da via clássica.

A interação de C1q com a porção Fc da imunoglobulina ativa o C1r e C1s, proteases associadas à C1. O C1s ativado, transforma-se em uma enzima proteolítica, chamada de C1-esterase, responsável pela clivagem de C4 e C2, formando C4b e C2a. O C4b se liga à membrana celular, e o C2a se adere ao C4b, formando assim o complexo C4b2a, chamado também de C3-convertase. A C3-convertase, então, cliva o C3 em C3a e C3b, e o C3b se liga ao complexo molecular C4b2a (C3-convertase) formando o C4b2a3b, também chamado de C5-convertase, que então degrada o C5 em C5a e C5b. Este último estimula a formação do complexo de ataque a membrana (CAM ou C5b-9).

Na via alternativa a presença no organismo de fungos, bactérias, vírus, parasitas podem ativar a via alternativa do sistema complemento, mediada pela hidrólise de C3, formando C3a e C3b. O C3b liga-se na superfície da célula e interage com o fator B, formando o C3bB. Este sofre clivagem do fator D, formando o fragmento Bb, que então se liga a outras moléculas de C3b na superfície celular e forma o complexo C3bBb, que passa a ser chamada de C3-convertase. A C3-convertase aumenta a hidrólise de C3 – alça de amplificação, estimulando uma superprodução de C3b. Este se liga a C3-convertase, formando o complexo molecular C3bBb(C3b), denominado C5-convertase, responsável pela clivagem do C5 em C5a e C5b. Assim, o C5b estimula a formação do complexo de ataque a membrana (CAM).

Na via Lectina determinados microorganismos apresentam em sua superfície carboidratos como a manose, que podem estimular a ativação da via da lectina. Para isso, existe os complexos de proteases ligadoras de lectina (MASP), que apresentam as proteínas ligadoras da manose (MBP). Assim, quando reconhecem microorganismos com manose em sua superfície, as MBP se ligam à manose, clivando C4 e C2, e seguindo de forma semelhante à ativação da cascata da via clássica.

O resultado comum a todas as vias o CAM é mediado por C5, C6, C7, C8 e C9, que após diversas interações formam o complexo C5b6789. O CAM se insere na membrana da célula alvo, causando alterações estruturais e funcionais, que permite a saída de material de baixo peso molecular do citoplasma e entrada de líquidos e sais dentro da célula, causando um edema celular e consequente rompimento das membranas por lise osmótica^{4,9,10,12}.

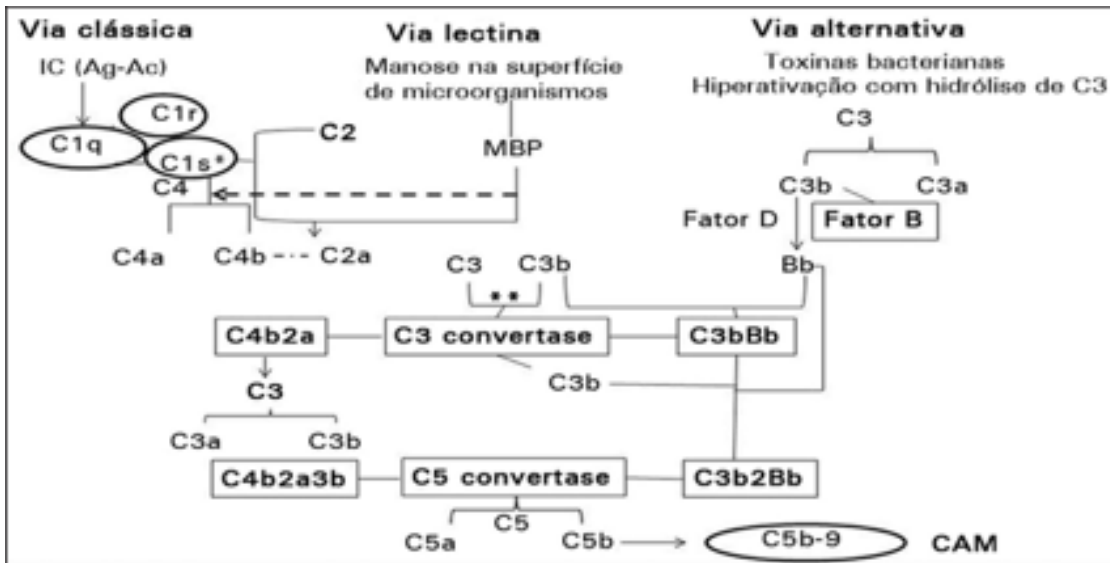


Figura 1 Vias de ativação do sistema do complemento. IC: Imunocomplexos (antígeno-Anticorpo); MBP: Proteína ligadora de manose; C3bi: C3b inativado; MCP: Proteína cofator de membrana; TM: Trombomodulina; CAM: Complexo de ataque a membrana; ** Alça de amplificação.

A ativação do sistema complemento é controlada por várias proteínas reguladoras, formadas nas próprias células onde ficam ancoradas, como a CD55 e a CD59. A CD55 impede a formação de novas C3 e C5 convertases e acelera a degradação dessas enzimas pré-formadas. A CD59 interfere na estrutura da CAM, bloqueando sua ação¹⁰.

As proteínas reguladoras plasmáticas agem com o objetivo de evitar um descontrole da cascata e, consequente lesão de células e tecidos autólogos. Dentre as principais proteínas, além das já citadas, encontram-se o Fator I, que age inativando diretamente o C3b; e o fator H, a proteína cofator de membrana (MCP ou CD46) e a trombomodulina que também agem inibindo o C3b, porém de forma indireta, atuando como cofatores do Fator I⁹.

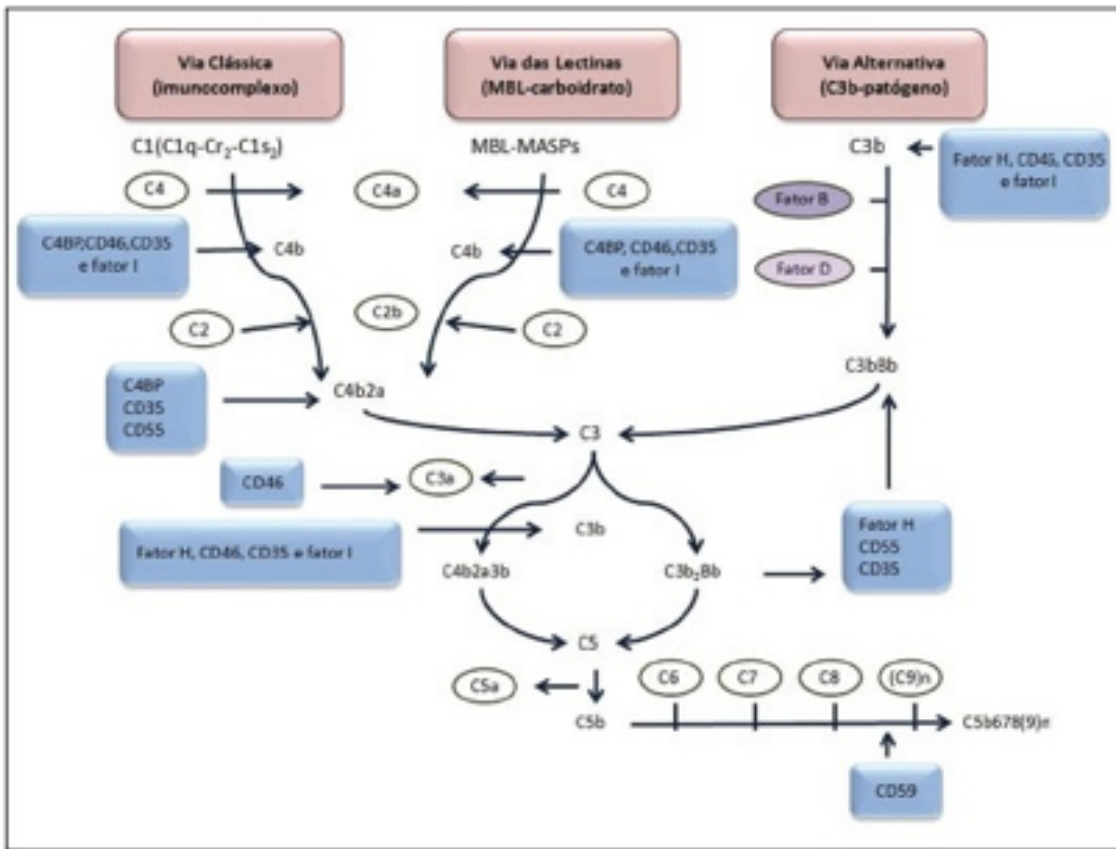


Figura 2: O complemento pode ser ativado através da via clássica, da via das lectinas e da via alternativa. O componente C1 é composto de C1q, C1r e C1s e reconhece o imunocomplexos ligado à membrana celular. A lectina ligante da manose (MBL) reconhece certos carboidratos na membrana de alguns patógenos específicos, e o C3b reconhece carboidratos presentes na membrana dos patógenos. Todas as vias de ativação originam a formação do C3 e C5, que geram anafilatoxinas C3a e C5a, a opsonina C3be o MAC. O C3b também amplifica a via alternativa. Referência: figura adaptada de Kemper

5.2. Síndrome Hemolítico Urêmica Atípica

As principais alterações identificadas na síndrome hemolítico urêmica em diversos estudos foram no fator H (CFH), fator I (CFI), proteína cofator de membrana (MCP ou CD46), fator B (CFB) 2,4. Essas proteínas funcionam controlando a ativação do complemento na superfície celular e limitando o dano celular mediado por ele 5.

Em condições normais, pequenas quantidades de C3b são depositadas na superfície celular, mas o CFI, juntamente com os cofatores CFH e MPC rapidamente eliminam essas moléculas de C3 depositadas1, não causando danos ao organismo.

No entanto, aproximadamente 60% dos casos de SHUa apresentam mutações com perda de função em genes que codificam as proteínas reguladoras do complemento. Nesses pacientes, os depósitos de C3 na superfície celular não são eliminados completamente, o que estimula a ativação descontrolada do sistema complemento, determinando dano celular, inclusive nas células endoteliais. Enquanto, em uma porcentagem menor, mutação com ganho de função, principalmente em C3, causa dano celular mesmo na presença de reguladores funcionais, por apresentar ação exacerbada. Além disso, alguns pacientes desenvolvem a SHUa por apresentar deficiência na função do cofator H devido à presença de anticorpos anti-CFH.

Como já citado, cerca de 60% dos pacientes com SHUa apresentam mutações nas proteínas reguladoras (TABELA 1), no entanto alguns pacientes desenvolvem a doença sem a presença dessas alterações, o que mostra que fatores ambientais estão associados ao desencadeamento da SHUa.

A desregulação da via alternativa do complemento, frequentemente precipitada por fatores ambientais, induz clivagem excessiva de C3 e, conseqüentemente, de C5, resultando em danos às células endoteliais. Isso estimula o recrutamento de plaquetas e formação de microtrombos na microvasculatura, principalmente a nível renal - glomerular ^{5, 11}, com conseqüente plaquetopenia por consumo e destruição mecânica das hemácias por redução do lúmen vascular.

TABELA 1 - Proteínas reguladoras e sua contribuição para ocorrência de SHUa (%):

Fator H	~ 15-30 %
Fator I	~ 5-10 %
Proteína cofator de membrana (CD46)	~ 10-15%
Fator B	< 5 %

C3	~ 5-10 %
Anticorpo anti-Fator H	~ 10 %
Não identificada	~ 40 % dos casos

VAIBICH, M.S. Síndrome Hemolítico-Urêmica na infância. Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo, 2013

A suspeita diagnóstica é feita através da tríade clássica – falência renal, anemia hemolítica e plaquetopenia ^{3,12}. O quadro clínico é marcado por importante palidez cutâneo-mucosa associada a oligúria ou anúria, hipertensão arterial, que pode ser de difícil controle, acompanhado ou não de proteinúria e hematúria ¹². O diagnóstico de SHUa é de exclusão entre as outras MAT's ^{4, 7}. Os critérios laboratoriais e clínicos que sugerem SHUa encontram-se descritos no QUADRO 1.

QUADRO 1

<p>- Anemia hemolítica não autoimune:</p> <p>Redução da hemoglobina (\leq 10-12g/dl)</p> <p>Aumento da desidrogenase láctica (LDH)</p> <p>Aumento da bilirrubina indireta</p> <p>Redução da haptoglobina</p> <p>Aumento do reticulócitos</p> <p>Coombs direto negativo</p> <p>Esquizócitos no sangue periférico (Fig 3)</p>
<p>- Trombocitopenia</p> <p>Contagem $<$ 150.000/mm³ ou queda $>$ 25% em relação à medida anterior.</p>
<p>- Acometimento renal</p> <p>Aumento de creatinina e ureia séricas</p> <p>Hematúria</p> <p>Proteinúria</p> <p>Edema</p> <p>Oligoanúria</p> <p>Hipertensão arterial</p>

- Fatores de coagulação, PTT e TAP normais

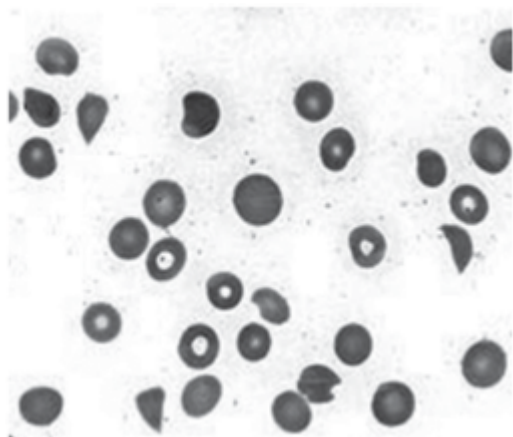


Fig 3: *J Bras Nefrol* 2010;32(3):303-315

A dosagem dos fatores do complemento não é obrigatória, mas auxilia o diagnóstico, e quando realizada pode não afastar SHUa, pois grande parte dos pacientes podem ter níveis normais. A avaliação pode ser feita através do C3, C4, CH50 (avalia a atividade do complemento total) e AH50 (avalia todos os elementos da via alternativa) ⁴.

Quando disponível, pode ser solicitado a avaliação das mutações em proteínas reguladoras do sistema complemento, por sequenciamento direto dos genes responsáveis pela codificação de CFH, CFI e MCP. Assim como, usando o método ELISA, pode-se identificar auto-anticorpos anti-CFH ³. Entretanto, sua presença tem sido observada em cerca de 60% dos pacientes com SHUa, concluindo assim, que a sua ausência não exclui este diagnóstico.

Histologicamente, a SHUa apresenta características semelhantes à SHU típica, que são: espessamento dos capilares e arteríolas, edema endotelial, acúmulo de proteínas e restos celulares no espaço subendotelial e presença de trombos obstruindo a luz dos capilares ⁵.

Dentre os principais diagnósticos diferenciais que precisam ser afastados encontram-se a (1) Síndrome Hemolítico Urêmica Típica, através da identificação da bactéria na coprocultura, pesquisa de Shiga-toxina ou anticorpos contra *Escherichia coli* produtora de Shiga-toxina (STEC) – anti-LPS pelo método ELISA; (2) Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT), através da avaliação da atividade da metaloprotease ADAMTS^{13,3,5,11}.

5.3. Tratamento

O melhor conhecimento sobre a fisiopatologia da SHUa foi acompanhado do surgimento de uma nova droga, eculizumab. O eculizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia a clivagem do C5 em C5a e C5b e a consequente formação do complexo de ataque a membrana (CAM), sustentando em níveis normais os parâmetros hematológicos^{4,6,7}.

Antes do surgimento do Eculizumab, em 2011 e sua primeira utilização em 2013, a principal forma de tratamento era a terapia com plasma, através da infusão de plasma fresco ou plasmaférese associada ou não a terapia dialítica. Cujos objetivos eram com o plasma diluir os auto-anticorpos e suplementar os fatores reguladores do sistema complemento, e com a plasmaférese promover a remoção dos auto-anticorpos. No entanto, esse tipo de tratamento não apresenta uma melhora significativa na função renal, assim como não previne a progressão para doença renal terminal, repercutindo na qualidade de vida. Além disso, apresenta elevada taxa de morbidade e mortalidade, tanto em crianças quanto em adultos^{1,3}.

Em casos com rápida queda dos níveis de hemoglobina e hematócrito está indicado o uso do concentrado de hemácias, com o objetivo de evitar a deterioração cardiopulmonar. No entanto, transfusão plaquetária não está recomendada, pois pode agravar ainda mais o processo trombótico³.

O tratamento da doença renal terminal antes da introdução do Eculizumab era baseado no transplante renal, que apresentava alta taxa de recorrência, ou também no transplante fígado-rim, que tinha como objetivo retirar o local de síntese das proteínas alteradas, no entanto, cursava com alta letalidade ⁸.

Apesar de recente, o tratamento prolongado com Eculizumab apresenta efeitos benéficos a nível renal, não só evitando a progressão, como também melhorando sua função e evitando a recorrência pós-transplante renal ^{4,8}. Além disso, as evidências mostraram eficácia da terapia em indivíduos com ou sem mutações no sistema complemento.

A monitorização da resposta terapêutica é feita com a contagem de plaquetas, desidrogenase láctica (LDH), hemoglobina e creatinina. Observando normalização desses parâmetros com até 26 semanas de tratamento. O seu uso prolongado evita terapia com plasma e reduz significativamente a terapia dialítica e a evolução para estágio de rim terminal ⁴.

Os efeitos adversos observados foram, em geral, leves a moderados, e os mais comuns são febre, tosse, infecção respiratória superior, dor abdominal e diarreia ¹. Efeitos mais raros foram insuficiência respiratória e falência da medula espinhal, essa causada pela associação da SHUa com infecção viral pelo vírus Parainfluenza, que induz aplasia de medula, cursando com anemia, plaquetopenia e neutropenia.

Pacientes tratados com eculizumab estão mais susceptíveis a infecções por germes gram positivos e gram negativos encapsulados, como a *Neisseria meningitidis*, pois a eliminação desses germes é dependente do CAM. Portanto, os pacientes devem ser vacinados pelo menos duas semanas antes do início do tratamento. Quando necessário, está indicada profilaxia com antibióticos durante o curso do tratamento ^{1,4,7}. Nos pacientes com SHU típica, o uso da droga não está indicado até o momento, pois essa medicação ainda não se mostrou impactante para melhorar o prognóstico da doença ⁴. No entanto, muitas perguntas ainda precisam ser respondidas para melhorar a funcionalidade e aplicabilidade da droga, para ainda se obter melhores resultados.

5.4. Prognóstico

Alguns pacientes podem cursar com complicações da SHUa como anúria/oligúria prolongada, altos valores de ureia e creatinina plasmáticas, sintomas de comprometimento do sistema nervoso, hipertensão de difícil controle, fazendo com que necessitem de terapia dialítica prolongada e, conseqüentemente piorando o prognóstico, aumentando a mortalidade e o risco de evoluir para insuficiência renal crônica e rins terminais ^{3,7}.

Em média 10 a 30% dos pacientes com SHU podem desenvolver comprometimento do sistema nervoso central, causado pela microangiopatia trombótica local, e conseqüentemente hipóxia e isquemia, associada também a hipertensão arterial comum nessa doença. As manifestações podem variar desde alterações no nível da consciência até acidente vascular encefálico com suas complicações. Cursando com alta taxa de letalidade ³.

Após a fase aguda, durante o seguimento deve-se avaliar a proteinúria, isso porque a microalbuminúria é considerada preditor precoce de doença renal progressiva ³.

6. CONCLUSÃO

A SHUa é uma doença rara com alta morbimortalidade, de diagnóstico tardio por se apresentar de forma semelhante a outras microangiopatias trombóticas, além de não ter marcadores específicos. No entanto, necessita de investigação clínica e laboratorial em casos suspeitos, a fim de interromper a sua evolução natural e modificar o prognóstico do paciente.

Apesar de recente, o controle da SHUa com Eculizumab está mudando a qualidade de vida dos pacientes com a doença, mostrando não só melhora clínica-laboratorial, como também menor número de evoluções para doença renal terminal.

No caso clínico apresentado, diante da história familiar e clínica, após a terapêutica inicial com Eculizumab o paciente evoluiu com melhora clínica e laboratorial, confirmando a suspeita clínica e melhorando a sua qualidade de vida.

7. REFERÊNCIAS

- 1 Vaisbich MH, Henriques LS, Watanabe A, Pereira LM, Metran CC, Malheiros DA, Modanez F. Uso do eculizumab na síndrome hemolítica urêmica atípica – Relato de caso e revisão da literatura. *J Bras Nefro.* 2013;35(3):237-41.
- 2 Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, Al-Akash SI, Evans J, Henning P et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2016 Mar;89(3):701–11.
- 3 Venuto CA. Síndrome hemolítico-urêmica: doença negligenciada ou pouco compreendida?. Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Pediatria do Hospital Regional da Asa Sul. Distrito Federal; 2009.
- 4 Vaibich MS. Síndrome Hemolítico-Urêmica na infância. *J Bras Nefrol.* 2014;36(2):208-20.
- 5 Polito MG, Kirsztajn GM. Microangiopatias trombóticas: púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica. *J Bras Nefrol.* 2010;32(3):303-15.

- 6 Nester CM. Managing atypical hemolytic uremic syndrome: chapter 2. *International* 2015;87:882–4.
- 7 Kavanagh D, Smith-Jackson K. Eculizumab in children with hemolytic uremic syndrome. *Kidney International*. 2016;89:537–8.
- 8 Teixeira CI, Mota RG, Afonso BGV, Carneiro TV, Meira GSG, Mendonça DU. Uso de Eculizumab na síndrome hemolítico urêmica atípica após transplante renal. *J Bras Nefrol*. 2015;37(1):127-130.
- 9 Iturry-Yamamoto GR, Portinho CP. Sistema complemento: ativação, regulação e deficiências congênitas e adquiridas. *Rev Ass Med Brasil*. 2001; 47(1): 41-51.
- 10 Alegretti AP, Mucenic T, Brenol JCT, Xavier RM. O papel das proteínas reguladoras do complemento CD55/CD59 em células de sangue periférico de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol*. 2009;49(3):276-87.
- 11 de Lira TLBG, Cavaliere RF, Carvalho ENB; Cimini CCR, Cavaliere RF. Síndrome hemolítico-urêmica atípica em paciente com glomerulonefrite membranoproliferativa: relato de caso. Hospital Santa Rosália (HSR), Universidade Federal de Juiz de Fora. 2013. Disponível em: <http://www.clinicamedica2015.com.br/upload/trabalhos/AZPgXo6VDr1yczRMn7G7TokVMvX9.pdf>
- 12 Luís DTA. O papel do sistema complemento na Síndrome Hemolítico urêmica atípica. Mestrado Integrado em Medicina. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto. 2014.
- 13 Furusawa EA, Koch VH, Kim CA, Fujimura M, Saldanha LB, Okay Y. Síndrome Hemolítico-Urêmica atípica na criança. *J. Bras. Nefrol*. 1997;19(3):280-284.
- 14 Pessegueiro P, Pires C. Síndrome hemolítico urêmico/ Púrpura trombocitopênica trombótica. *Medicina Interna*. Abr/jun 2005;12(2). 102-16.

15 Eduardo MBP, Mello MLR, Katsuya EM, et al. Síndrome hemolítico-urêmica – normas e instruções. Centro de vigilância epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” – Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo; 2002.