

Eculizumab no Transplante Renal: Eficácia na prevenção da síndrome hemolítica urêmica**Eculizumab in Renal Transplantation: Efficacy in the prevention of hemolytic uremic syndrome**

DOI:10.34119/bjhrv3n4-219

Recebimento dos originais: 03/07/2020

Aceitação para publicação: 07/08/2020

Anne Junea Barbosa Lopes

Médica graduada pela FUNORTE- Montes Claros Residente em Medicina de Família e Comunidade pela UNIMONTES

Bruna Aparecida Magalhães

Médica graduado pela Universidade de Itaúna

Fernanda Cerqueira Moraes BezerraMédica graduada pela FUNORTE- Montes Claros
E-mail: fernandacmb@icloud.com**Henrique Abreu Megali**

Médico graduado pela Universidade de Itaúna

Henrique de Souza Queiroz

Médico graduado pela Universidade de Itaúna

Marina Torres de Oliveira

Médica graduado pela Universidade de Itaúna

Natália Nitsa Pereira SilvaMédica graduada pela FAMINAS-BH
Residente de Ginecologia e Obstetrícia na Santa Casa de Misericórdia-BH**Thatiana Pereira Silva**

Médica graduada pela Universidade de Itaúna

RESUMO

A doença renal atinge cerca de 10% da população, uma alta incidência, que mostra a relevância em investimentos para minimizá-los. Para diminuir suas consequências, alguns pacientes necessitam de hemodiálise e até mesmo transplante. A Síndrome Hemolítica Urêmica, uma doença autoimune em que há clivagem crônica do complemento, com produção de C5a e complexo MAC que depositam no endotélio capilar renal causando esclerose nos vasos e fibrose renal, pode ser reativada após o transplante e assim destruirá o novo rim. Contudo, com o surgimento do Ecuzumab, um anticorpo monoclonal, mudou-se o prognóstico dessa síndrome. Este artigo tem como objetivo explicar os mecanismos de ação do ecuzumab, enfatizando estudos relativos à sua eficácia terapêutica e cuidados à serem tomados. Esse artigo consiste em uma pesquisa qualitativa, com uma revisão

sistemática de literatura, na qual foram analisados 45 documentos, e selecionados 13 os publicados a partir de 2004, sendo eliminados os artigos com poucas evidências científicas, estudos com viés. Um estudo foi feito por ZUBER et. Al. em 2012, demonstrou-se eficácia em todos os pacientes na prevenção à SHU. Como conclusão evidenciou-se que o Eculizumab é eficaz na prevenção da SHU.

Palavras-chave: Eculizumab no transplante renal, Eculizumab e SHU, Eficácia do eculizumab.

ABSTRACT

Kidney disease affects about 10% of the population, a high incidence, which shows the relevance in investments to minimize them. To reduce their consequences, some patients require hemodialysis and even transplantation. Hemolytic Uremic Syndrome, an autoimmune disease in which there is chronic complement cleavage, with production of C5a and MAC complexes that deposit in the kidney capillary endothelium causing sclerosis in the vessels and kidney fibrosis, can be reactivated after transplantation and thus destroy the new kidney. However, with the onset of Eculizumab, a monoclonal antibody, the prognosis of this syndrome changed. This article aims to explain the mechanisms of action of eculizumab, emphasizing studies regarding its therapeutic efficacy and care to be taken. This article consists of a qualitative research, with a systematic review of the literature, in which 45 documents were analyzed, and 13 papers published since 2004, being eliminated articles with little scientific evidence, studies with bias. A study done by ZUBER et. Al. in 2012, demonstrated efficacy in all patients in the prevention of HUS. As a conclusion, Eculizumab was shown to be effective in the presence of HUS.

Keywords: Eculizumab in kidney transplantation, Eculizumab and HUS, Efficacy of eculizumab.

1 INTRODUÇÃO

As doenças renais podem levar à lesão renal e perda aguda ou crônica das funções renais. Em sua fase mais avançada, há acúmulo de toxinas, com sintomas que se agravam progressivamente. A doença renal atinge cerca de 10% da população, demonstrando uma alta incidência, que mostra a relevância em investimentos para minimizá-los.

Como forma de diminuir sintomas da síndrome urêmica, controlar a pressão arterial, diminuir a toxicidade do sangue e seus efeitos colaterais, alguns pacientes que apresentam doença renal, necessitam de fazer a hemodiálise. Segundo a sociedade Brasileira de nefrologia, está indicado fazer hemodiálise pacientes que ao exame de sangue, tenham alterações significativas em potássio, sódio, ureia, creatinina, ácidos, anemia, presença de doenças ósseas, um clearance de creatinina e quantidade de urina alterados, todos evidenciados em consulta médica, investigados na anamnese e exame físico. Os dados que indicam a incidência de pacientes dialíticos no Brasil, de acordo com o Brazilian Journal of nephrology, dobrou nos últimos 8 anos, atingindo um número 59.153 pacientes em 2004.

A hemodiálise, quando em insuficiência renal crônica, ou com doença aguda em que há destruição das unidades filtradoras dos rins, torna-se uma medida paliativa de tratamento, enquanto o processo de transplante não ocorre. O que é observado em alguns transplantes, é a incidência de

rejeição do órgão ou falência renal, seja por destruição ocasionada pelo sistema imunológico ou por reativação da doença base que causou a destruição do órgão original.

Há medicamentos que não somente age na melhor adaptação do órgão transplantado, como também interfere na doença base, agindo na inibição da patologia da doença. Como é o caso do Eculizumab, que segundos estudos, está sendo utilizado com sucesso em pacientes transplantados que apresentam a Síndrome Hemolítico Urêmica (SHU).

Segundo TEIXEIRA, et. al. (2015), a SHU é uma doença genética sistêmica, de caráter crônico e progressivo, causada por mutações das proteínas do sistema 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). A doença pode ser típica, que tem um melhor prognóstico, e está associada à infecção por *E. Coli* produtores da toxina *Shiga-like*, já a atípica, tem um pior prognóstico, e tem diversos fatores que podem estar associados, como hiperativação do complemento familiar, doenças imunossupressoras, infecções por pneumococo.

Na fisiopatologia da SHU a protagonista é a microangiopatia trombótica (MAT) sistêmica, que devido a clivagem de C3 e subsequente C5a e da MAC, há conseqüentemente, esclerose de arteríolas e capilares renais, causando um dano epitelial, acumulando proteínas e detritos celulares no endotélio e aumentando os trombos na luz dos vasos, que tem como conseqüência a obstrução desses capilares, que irá lesar o rim, causando até mesmo fibrose renal.

Essa doença, pode fazer com que o rim perca sua função filtradora, que leva o paciente à uma hemodiálise e até mesmo a necessidade do transplante. O grande desafio para a resolução da SHU é que mesmo depois em que há o transplante renal, a reativação da doença irá culminar na destruição do novo rim. Como as proteínas mutáveis da SHU são sintetizadas pelo fígado, seria uma opção terapêutica o transplante fígado-rim. Em contrapartida houve o surgimento o eculizumab que inibe a via terminal do complemento (TEIXEIRA, et. al. 2015), que seria mais viável para o paciente no ponto de vista terapia invasiva com menor risco de infecções, menor dificuldade ao não ter que encontrar doador e dois órgãos compatíveis.

2 OBJETIVO

Esse artigo tem como objetivo explicar os mecanismos de ação do eculizumab, enfatizando estudos relativos à sua eficácia terapêutica, principalmente no que diz respeito à Síndrome Hemolítica Urêmica. Mostrar a sua posologia e métodos de uso, sua prevenção e terapia. Indicar os cuidados que

se deve ter ao utilizar essa nova terapia. E responder se é eficaz ou não o uso deste para pacientes transplantados.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Esse artigo consiste em uma pesquisa qualitativa, com uma revisão sistemática de literatura, a qual foram pesquisados em sites como PubMed, Lilacs, Scielo, Brazilian Journal of Nephrology, com palavras-chave como “eculizumab”, “eculizumab e doença renal”, “critérios para transplante renal”, “eculizumab e SHU”. Foram selecionados 45 documentos, sendo eliminados por critérios de ano a partir de 2004, poucas evidências científicas, estudos com viés. Dos 45 documentos foram selecionados 13 que foram lidos criteriosamente para compor a base de dados deste artigo.

4 DISCUSSÃO

Ecuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado que liga-se ao fator C5 do complemento, bloqueando a clivagem de C5 para C5a e C5b, bloqueando a formação da anafilotoxina C5a e do CAM, que são os patógenos da SHU (HILLMEN 2004).

A deposição capilar de anticorpos do complemento é onde atua o ecuzumab. A deposição de componentes do complemento C4d-a é o marcador de rejeição de transplante. Dessa forma o ecuzumab vai bloquear a ativação da via clássica do complemento como uma tentativa de inibir a deposição e a destruição do endotélio capilar renal.

O ecuzumab, com seu mecanismo de ação inibitório, diminui a hemólise vascular mediada pela deposição de C5a, e reduzindo os efeitos inflamatórios e citolíticos.

Segundo TEIXEIRA (2011), o ecuzumab foi desenvolvido para tratar a hemoglobinúria paroxismal noturna, esta, relacionada à deficiência das proteínas de superfície ligadas aos glicosilfosfatidilinositol, incluindo o inibidor do complemento terminal CD59.

Uma vantagem do ecuzumab é que como ele atua inibindo a clivagem de C5, não há inibição da formação do complemento de C3b, que é um dos iniciadores do processo de opsonização, importante para a defesa no organismo.

Um estudo foi feito por ZUBER et. Al. em 2012, com 22 casos de transplantes renais com pacientes em terapia e profilaxia com ecuzumab. Nele foi observado eficácia em todos os pacientes, se administrado corretamente o medicamento, com intervalo de tempo regular e sem ser uma dose única, quanto à prevenção de SHU pós-transplante.

O método de tratamento, para pacientes acima de 40 kg consiste em duas etapas que seria a indução, que dura aproximadamente 4 semanas, e depois um tratamento de manutenção a cada 15

dias. Cada tratamento deve ser prescrito individualmente, analisando a subjetividade de cada paciente e todas suas peculiaridades da doença.

QUADRO 1 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO DO ECUUZUMAB[®]		
Para pacientes acima de 18 anos de idade		
Indução	Manutenção	
900 mg 1 vez/ semana, 4 doses	1200 mg na semana 5 Após 1.200 mg a cada 15 dias	
Para pacientes menores que 18 anos de acordo com o peso (Kg)		
Acima de 40	900 mg 1 vez/ semana, 4 doses	1.200 mg na semana 5 Após 1.200 mg a cada 15 dias
31-40	600 mg 1 vez/ semana, 2 doses	900 mg na semana 3 Após 900 mg a cada 15 dias
21-30	600 mg 1 vez/ semana, 2 doses	600 mg na semana 3 Após 600 mg a cada 15 dias
11-20	600 mg 1 vez/ semana, 1 dose	300 mg na semana 2 Após 300 mg a cada 15 dias
5-10	300 mg 1 vez/ semana, 1 dose	300 mg na semana 2 Após 1.200 mg a cada 3 semanas

(NESTER et. Al, 2012)

Existem alguns cuidados a serem tomados ao iniciar uma terapia com o eculizumab. Este medicamento, ao inibir a resposta inflamatória de CAM, deixa o paciente susceptível a infecções meningocócicas. Dessa forma, segundo WATERS (citado por TEXEIRA, 2015). Os pacientes devem ser vacinados contra *Neisseria meningitidis* pelo menos duas semanas antes do tratamento com e a revacinação é recomendada de acordo com as diretrizes atuais. Antibióticos, como amoxicilina-clavulanato) profiláticos são considerados durante todo o tratamento.

5 CONCLUSÃO

Na revisão sistemática de literatura, foram observadas relevantes melhorias do prognóstico de pacientes transplantados fazendo prevenção e tratamento com eculizumab, enfatizando sua importância para os portadores da SHU. Usado de forma correta com os devidos cuidados a serem tomados, há uma expectativa de que o eculizumab seja um forte aliado do transplante renal.

REFERÊNCIAS

Aisbich, Maria Helena et al . Uso do eculizumab na síndrome hemolítica urêmica atípica: relato de caso e revisão da literatura. *J. Bras. Nefrol.*, São Paulo , v. 35, n. 3, p. 237-241, Sept. 2013. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002013000300011&lng=en&nrm=iso>. access on 18 Apr. 2017. <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20130037>

Banerjee S. Hemolytic Uremic Syndrome. *Indian Pediatr* 2009;46:1075-84. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20061586>

Castro, M.C. R. de Manal de Transplante Renal. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. lo Grupo Lopso de Comunicação Ltda. Barueri. Disponível em http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/manual_do_transplantado/manual_transplante_rim.pdf.

Farias, João Samuel de Holanda et al . Um caso de recuperação da função renal na síndrome hemolítico-urêmica tratada com eculizumab. *J. Bras. Nefrol.*, São Paulo , v. 38, n. 1, p. 137-141, Mar. 2016 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002016000100137&lng=en&nrm=iso>. <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20160020>

Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004;350:552-9. PMID: 14762182 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa031688>

Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-6-60>

George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014;371:654-66. PMID: 25119611 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1312353>

Nayer A, Asif A. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: A Clinical Review. *Am J Ther.* 2014. [Epub ahead of print] Disponível em <http://www.sah.org.ar/pdf/eritropatias/CADAE1406B.pdf>

Nester CM, Thomas CP. Atypical hemolytic uremic syndrome: what is it, how is it diagnosed, and how is it treated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;12:617-25. Disponível em <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2012/1/617.full>

Romão Junior JE. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *J. Bras. Nefrol.* São Paulo, ;26(3 Suppl 1):1-3, 2004. Disponível em <http://www.jbn.org.br/details/1183/pt-BR>.
Teixeira, Claudia Iglesias et al . Uso de Eculizumab na síndrome hemolítica urêmica atípica após transplante renal. *J. Bras. Nefrol.*, São Paulo , v. 37, n. 1, p. 127-130, Mar. 2015 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002015000100127&lng=en&nrm=iso>. <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20150018>.

Waters AM, Licht C. aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol* 2011;26:41-57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-010-1556-4>

Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, Bertoye C, Gueutin V, Lahoche A, et al.; French Study Group for Atypical HUS. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal

transplantation. Am J Transpl 2012;12:3337-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04252.x>