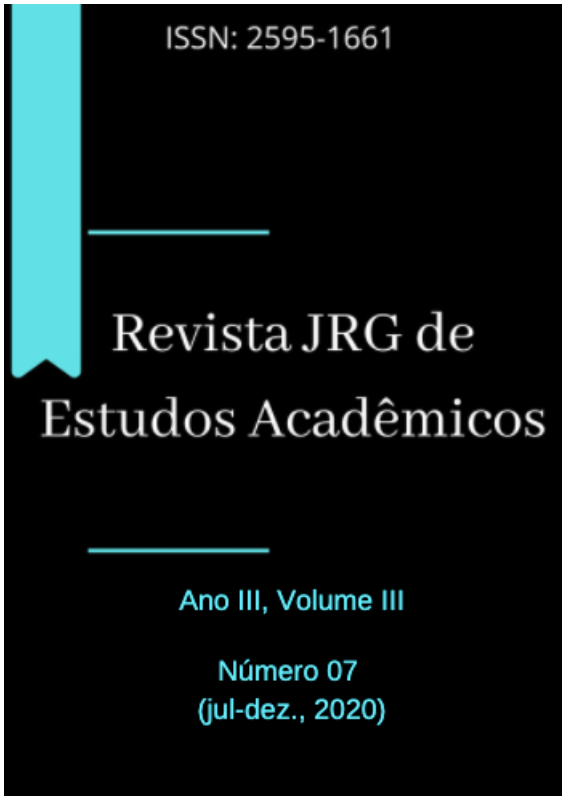

Tramitação Editorial:

Data de submissão (recebimento): 01/07/2020.

Data de reformulação: 05/07/2020

Data de aceitação (expedição de carta de aceite): 10/07/2020

Data de disponibilização no site (publicação): 13/07/2020

DOI: https://doi.org/10.6084/m9.figshare.12648893

Publicado: 2020-07-13

SÍNDROME HEMOLÍTICA URÊMICA ATÍPICA (SHUA) PÓS TRANSPLANTE RENAL

ATYPICAL UREMIC HEMOLYTIC SYNDROME (SHUA) AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

Thamara Cardoso Barbosa[1]
Mariellen da Silva Caixeta[2]
Walquiria Lene dos Santos[3]

Resumo

A síndrome hemolítica urêmica (SHU) é uma doença que pertence ao grupo das microangiopatias trombóticas[1] doença esta, grave definida pela tríade de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e lesão renal aguda. É dividida em dois subtipos, a SHU típica e a SHU atípica (SHUa). Essa divisão é baseada na

[1] Acadêmica Thamara Cardoso Barbosa do Curso de Enfermagem Bacharelado da Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires. Orcid: https://orcid.org/0000-0003-3149-7446.
[2] Acadêmica Mariellen da Silva Caixeta do Curso de Enfermagem Bacharelado da Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires. Orcid: https://orcid.org/0000-0002-1131-4086.
[3] Possui graduação em Enfermagem pela Universidade Católica de Goiás (2002) e Mestrado em Enfermagem pela Universidade Federal de Goiás (2008). Coordenadora do Curso de Enfermagem da Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires. Docente do Curso de Enfermagem da Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires, Integrante do Núcleo Docente Estruturante (NDE), Integrante do Comitê de Ética e Pesquisa da FACESA, Programa de Iniciação Cientifica da FACESA (PIC), Integrante dos Programas de Extensão Benjamim, Programa de Extensão Melhor Idade, Programa de Extensão FACESA, Comando de Saúde nas Empresas e Programa de Extensão Promovendo Saúde nas Escolas. Docente na Faculdades Integradas do Planalto Central - FACIPLAC. Atuando principalmente nos seguintes temas: enfermagem, saúde coletiva, idoso, cuidados, sexualidade.
Orcid: https://orcid.org/0000-0001-6489-5243.

apresentação clínica e, principalmente, nas causas da síndrome. O objetivo deste estudo foi identificar os casos de recorrência da Síndrome Hemolítica Urêmica Atípica Pós Transplante Renal. Trata-se de uma revisão integrativa de abordagem qualitativa, realizada nos meses de agosto de 2019 a junho de 2020. Buscou-se referências como: Scientific Eletronic Library Online, Jornal Brasileiro de Nefrologia, Ministério da Saúde, MEDLINE e BDENF, onde foram pesquisados e estudados 22, dos quais 6 tiveram mais relevância para o desenvolvimento deste trabalho. Os resultados do estudo demonstram que ainda que seja considerada uma doença grave, poucos são os estudos realizados sobre SHUa, e com longo intervalo de tempo entre as publicações, contudo conclui-se a recorrência de SHUa pós transplante renal necessitando de tratamento medicamentoso com Eculizumab ao longo da vida.

Palavras-chave: Síndrome Hemolítica Urêmica Atípica. Microangiopatia trombótica. Eculizumab.

Abstract

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is a disease that belongs to the group of thrombotic microangiopathies1, a serious disease defined by the triad of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute kidney injury. It is divided into two subtypes, the typical SHU and the atypical SHU (SHUa). This division is based on the clinical presentation and, mainly, on the causes of the syndrome. The aim of this study was to identify cases of recurrence of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome after Kidney Transplantation. This is an integrative review of a qualitative approach, carried out from August 2019 to June 2020. References were sought such as: Scientific Eletronic Library Online, Brazilian Journal of Nephrology, Ministry of Health, MEDLINE and BDENF, where they were researched and studied 22, of which 6 were more relevant to the development of this work. The results of the study demonstrate that although it is considered a serious disease, there are few studies carried out on HUSA, and with a long period of time between publications, however the recurrence of HUSA after renal transplantation requiring drug treatment with Eculizumab is concluded. throughout life.

Keywords: *Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. Thrombotic microangiopathy. Eculizumab.*

Introdução

A síndrome hemolítica urêmica (SHU) é uma doença pertencente ao grupo das microangiopatias trombóticas[1] doença esta, grave definida pela tríade de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e lesão renal aguda.

Esta é dividida em dois subtipos, a SHU típica e a SHU atípica (SHUa). Essa divisão é baseada na apresentação clínica e, principalmente, nas causas da síndrome. A SHU típica é a variante mais comum, corresponde a 90% dos casos de SHU. Ocorre após infecção gastrointestinal por enterobactérias, água contaminada, alimentos mal cozidos contaminados pela bactéria Escherichia Coli. Afeta na maioria crianças entre os dois e os seis anos de idade por baixa imunidade. Clinicamente os doentes apresentam dor abdominal e diarreia sanguinolenta, que geralmente começa três a oito dias após a infecção. Com provavelmente 24 horas após o aparecimento dos sintomas desenvolvem a tríade da SHU. Tem um curso autolimitado e um bom prognóstico, com recuperação total da função renal e normalização dos parâmetros hematológicos em cerca de 75% dos doentes.[2]

Já o subtipo SHUa, vertente rara, é responsável por 5 a 10% dos casos. É o protótipo de um distúrbio relacionado com a desregulação do sistema do complemento. Pode ter origem familiar ou esporádica e pode manifestar-se em qualquer idade.[1-3] Os doentes têm um prognóstico precário, com altas taxas de morbilidade e mortalidade nos episódios agudos e com elevado risco de progressão para insuficiência renal.

Conforme alguns estudos, mais de 50% progridem para insuficiência renal crônica e 25% evoluem para o óbito durante a fase aguda.[3]

A ocorrência familiar da SHUa é observada em aproximadamente 20% das árvores genealógicas. Na SHUa familiar, a doença tem um padrão de herança autossômica recessiva ou dominante. A ausência de história familiar de SHU não preclude a possibilidade de uma transmissão genética da doença.[2]

A síndrome hemolítica urêmica atípica é uma doença rara, sendo primordial um bom entendimento da sua fisiopatologia para definir melhor um diagnóstico e tratamento.[1]

Após análises de diversos estudos sobre a patogênese da doença, foi desenvolvido o Eculizumab, anticorpo monoclonal antiC5, que atua inibindo a via final do complemento.[3]

Os protocolos atuais sugerem que o tratamento com eculizumab terá de ser feito durante toda a vida.[2] No entanto, à medida que a experiência clínica vai aumentando, é provável que haja certos subgrupos nos quais o tratamento possa ser interrompido, por exemplo pacientes com mutações isoladas.

O Eculizumab parece ser altamente eficaz uma vez que, 85% dos pacientes com SHUa resistentes, se tornaram livres de doença.[2]

O objetivo deste estudo foi identificar por meio da revisão da literatura os casos de recorrência da Síndrome Hemolítica Urêmica atípica pós transplante renal, identificando as possibilidades da ocorrência desta.

Método

Baseia-se em um estudo de revisão literária com abordagem qualitativa.

A coleta de dados foi realizada nos meses de agosto de 2019 a junho de 2020. Para o levantamento dos artigos na literatura, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Jornal Brasileiro de Nefrologia, Ministério da Saúde (MS), MEDLINE e BDENF.

Adotou-se os seguintes critérios de inclusão: artigos escritos em português, com disponibilidade de texto completo em formato PDF em suporte eletrônico, artigos publicados com foco em SHUa pós transplante renal e critérios de exclusão: relatos de portadores de SHUa, livros, capítulos de livro e sites de meio não científico.

A busca deu-se através dos descritores contidos no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), a saber: ‘’ Síndrome Hemolítica Urêmica Atipica’’, ‘’Microangiopatia trombótica’’, ‘’Eculizumab’’. Utilizou-se o operador booleando AND para junção dos descritores. Durante a pesquisa por artigos utilizando os descritores supracitados, foram encontrados um total de 22 artigos, dos quais 6 tiveram mais relevância para este trabalho.

A análise dos estudos selecionados, em relação ao delineamento de pesquisa, pautou-se em, artigos que tratassem diretamente sobre a recorrência de SHUa pós transplante Renal, sendo que tanto a análise quanto a síntese dos dados extraídos dos artigos foram realizadas de forma descritiva, possibilitando observar, contar, e descrever, com o intuito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema explorado na revisão.

Resultado e Discussão

Ano	Autor/ Título	Objetivo	Conclusão
2017[1]	Eculizumab na Síndrome Hemolítica - Urêmica Atípica.;62–82.Yvoty A. S. Sens, Luiz A. Miorin, Hélio G. C. Silva, Pedro Jabur Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. 2017.	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.	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.
2014 [2]	Sousa D. Síndrome Hemolítica Urémica Atípica.;30. Available from: https://sigarra.up.pt /fmup/pt/pub_ geral. show_ file? pi_ gdoc _id=626330 Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto, Portugal. 2014	Levantamento sobre a Síndrome Hemolítica Urêmica Atípica -SHUa - conhecimento	No futuro, prevê-se que novos fármacos inibidores do complemento melhorem ainda mais o prognóstico da SHUa.
2017[3]	Drielly M. S. Ferreira; Carlos Pereira Nunes Eculizumab para tratamento da síndrome hemolítica urêmica atípica. Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis V.1 | N.1.2017.	Tratamento de pacientes com SHUa com eculizumab	As evidências disponíveis sobre a eficácia e a segurança do eculizumabe para o tratamento da SHUa são incipientes.

2014[4]	Tomás D, Luís A, Dra O, Santos J. O papel do Sistema Complemento no Síndrome Hemolítico Urémico Atípico.; Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, Portugal. 2014	Reunir as evidências mais recentes sobre o Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa), bem como discutir as várias perspetivas, relativas ao papel do Sistema Complemento na sua etiopatogenia, avaliando o seu impacto na terapêutica e no prognóstico dos doentes.	A hiperactivação do SC, com os seus efeitos pró trombóticos e pró inflamatórios, é considerada, um dos efetores patogénicos *major* do SHUa. Apesar disto, e devido ao seu custo monetário, este anticorpo monoclonal é apenas acessível a alguns casos muito paticulares, tornando a plasmaferese o tratamento possível em grande parte dos doentes.
1998[5]	Sens YAS, Miorin LA, Silva HGC, Jabur P. Revisão / Atualização em Transplante Renal : Síndrome Hemolítico-Urêmica pós-transplante renal Síndrome Hemolítico-Urêmica.20 (2):211–4. 1998	Revisão/Atualização em Transplante Renal: Síndrome Hemolítico Urêmica pós-transplante renal	Não se pôde ter conclusão definitiva sobre a prevalência, recorrência e a melhor forma de tratamento da SHU no transplante renal.
2018[6]	Nefrologia SB De. Um novo biênio, uma nova diretoria à frente da SBN; Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Nefrologia Ano 25 | nº 116 Outubro Novembro Dezembro | 2018	Analise de perfil Nefrológico	É uma doença de difícil diagnóstico, o qual se baseia em dados clínico laboratoriais e na exclusão de diagnósticos diferenciais, sem testes específicos até o presente. Portanto, é importante ressaltar que a doença é de diagnóstico clínico sendo toda e qualquer outra ferramenta apenas suporte para corroborar a principal hipótese, não devendo postergar a terapêutica apropriada com risco de morte,

			sequelas permanentes e/ou DRCT.

Os resultados apresentados no quadro acima demonstram que ainda que seja considerada uma doença grave é evidente, poucos são os estudos realizados sobre SHUa, com longo intervalo de tempo em anos de publicação, onde foram de relevância para esta pesquisa apenas 6 artigos de acordo com o levantamento realizado. A Síndrome Hemolítica Urêmica é uma doença grave definida pela tríade de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e lesão aguda.[1]

Tal como a maioria dos achados laboratoriais, os aspetos histológicos observados na biópsia renal são inespecíficos. Raramente se impõe a necessidade de realizar uma biópsia renal, na medida em que as informações obtidas não têm influência no tratamento ou no prognóstico, e também não permitem estabelecer qual a entidade etiológica responsável pelo SHU.[5]

Na SHUa, os moduladores e as proteínas que regulam o sistema do complemento têm anormalidades no seu funcionamento. As proteínas reguladoras atualmente reconhecidas como importantes na patogênese da SHUa são o fator H do complemento (CHF), o fator I do complemento (CFI), a proteína cofator de membrana (MCP ou CD46) e a trombomodulina. Mutações da perda de função dessas proteínas, polimorfismos, fusão e deleção de proteínas, e anticorpos contra o CHF têm sido associadas com a SHUa.[6]

A SHUa, vertente rara, é responsável por 5 a 10% dos casos. É o protótipo de um distúrbio relacionado com a desregulação do sistema do complemento.[1] Pode ter origem familiar ou esporádica e pode manifestar-se em qualquer idade, principalmente em crianças de 2 a 6 anos pois o sistema imunológico ainda não tem resistência para combater e controlar as infecções, e é no período escolar que tem contato com muitas crianças, além de brincadeiras com terra e água contaminada. Os doentes têm um prognóstico precário, com altas taxas de morbilidade e mortalidade nos episódios agudos e com elevado risco de progressão para insuficiência renal.[1]

Como reflexo de uma desregulação do sistema do complemento, as manifestações da SHUa podem envolver, com diferentes frequências, todos os órgãos do corpo. Apesar das lesões da SHUa acometerem geralmente os rins, 20% dos pacientes também apresentam manifestações em outros órgãos.[6] As manifestações extra-renais mais comuns são as manifestações hematológicas que incluem a trombocitopenia absoluta ou relativa em conjunto com anemia hemolítica microangiopática. A Falência renal aguda é a manifestação mais frequente, entretanto, os pacientes podem apresentar todos os aspectos de lesões desse sistema, podendo ser observada proteinúria isolada e hematúria, nesse contexto é importante a ingestão de líquidos para que não ocorra a desidratação e diminuição no consumo de proteína para que não sobrecarregue os rins.

O Envolvimento gastrointestinal é frequentemente caracterizado por diarreia sanguinolenta ou não. Também pode ocorrer náusea, vômito, pancreatite, além de acometimento hepático e colônico. Tendo Infecção do trato respiratório superior que é uma das manifestações extra-renais mais comuns da SHUa. O envolvimento do trato respiratório inferior pode ser detectado por hipertensão e hemorragia pulmonar. Já manifestações do sistema cardiovascular incluem infarto do miocárdio, miocardite, cardiomiopatia dilatada ou isquêmica, gangrena periférica, doença dos grandes vasos, hipertensão, lesões coronárias e oclusivas.[6]

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, sustentando em níveis normais os parâmetros hematológicos.[2]

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 associada ou não a terapia dialítica. Cujo objetivo era com o plasma diluir os autoanticorpos e suplementar os fatores reguladores do sistema complemento, e com a plasmaférese promover a remoção dos autoanticorpos.[4] 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.

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.[1]

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.[1]

O recurso à antibioterapia continua a ser controverso. Não existe um consenso na literatura quanto aos seus possíveis benefícios, ou se de fato está associada a um maior risco de desenvolver SHU.[5]

Habitualmente, os antibióticos são administrados nos casos mais graves, que têm tendencialmente uma maior propensão a desenvolver SHU, o que torna as suas conclusões enviesadas.[5]

Agentes diuréticos devem ser evitados por poderem exacerbar a depleção de volume, o que compromete a perfusão renal e pode agravar o processo trombótico, e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina podem, igualmente, diminuir o fluxo sanguíneo renal, agravando o quadro de insuficiência renal.[5-6]

O transplante renal afigura-se como uma das opções terapêuticas nos doentes que evoluem para DRT. No entanto, o seu uso em doentes com SHUa é controverso já que, comparativamente ao SHU típico, o prognóstico após transplante renal isolado é consideravelmente pior, devido ao elevado risco de recorrência da doença.[4] Por outro lado, outros fatores como a terapêutica imunossupressora, as lesões isquêmicas do enxerto, infecções víricas e anticorpos específicos do doador contribuem para uma maior ativação do complemento após o transplante, favorecendo a recorrência do SHU e, consequentemente, a falência do enxerto.[5]

O maior risco de recorrência verifica-se para as mutações em CFH e CFI, podendo chegar aos 80% e é de 40-50% nos portadores de mutações em C3. Dados quanto à taxa de recorrência em portadores de mutações em CFB, THBD ou mutações combinadas são menos claros, mas estudos sugerem um risco igualmente elevado, com vários casos descritos. Nos doentes com autoanticorpos anti-CFH a taxa de recorrência pode ser de apenas 20% se o transplante for associado à Plasmaferese profilática e à administração de Rituximab.[5] O resultado do Transplante Renal (TR) em pacientes com SHUa é precário. Numa série de 71 TR em adultos, a sobrevida do enxerto foi de 51% em 5 anos, com uma taxa de mortalidade de 7% aos 5 anos. A falência de enxerto deve-se principalmente à recorrência de SHUa, que ocorre em 60 a 70% dos pacientes e ocorre precocemente após o TR, 70% no primeiro ano.[6]

Os transplantes renais de um doador vivo que seja familiar do doente também são desaconselhados já que, para além de estarem associados a maiores taxas de

recorrência do SHU no enxerto, também podem despoletar a doença no doador, mesmo que o seu estudo genético não revele mutações em genes do complemento.[6]

A recorrência ocorre, na maioria dos casos, no 1º mês após a cirurgia. Em contraste, os transplantes renais isolados em doentes com mutações em MCP têm bons resultados, já que se trata de uma proteína transmembranar altamente expressa no endotélio renal, pelo que o enxerto vai corrigir a alteração subjacente.[5-1]

Para a SHU desenvolvida após transplante não existe indicação para realização de Plasmaferese nestes doentes, mas existem alguns casos em que o tratamento com Eculizumab demonstrou bons resultados.[5]

O desenvolvimento de métodos de diagnóstico laboratorial e genético rápidos e acessíveis, aliados ao estudo e disponibilização em grande escala de agentes terapêuticos dirigidos, tal como a inibição terminal do complemento ou a neutralização da toxina Shiga, continuam a ser uma prioridade para que a morbilidade e mortalidade desta doença continuem a diminuir.[4-5]

Conclusão

Após o estudo realizado podemos concluir que a Síndrome Hemolítica Urêmica é uma doença rara e grave de difícil diagnóstico que pode resultar na falência e complicações de vários órgãos, considerando que é uma doença assintomática de diagnóstico tardio, levando o portador da síndrome a progredir para Insuficiência renal crônica, em 50% dos casos e progredindo para o óbito em 25% dos casos na Fase aguda, sendo transplante renal considerado uma opção terapêutica nos portadores que evoluem para doença renal terminal. O que no caso dos doentes com Síndrome hemolítica urêmica atípica(SHUA) é controverso, devido o alto índice de recorrência da doença, outros fatores como a terapêutica imunossupressora, as lesões isquêmica do enxerto, infecções virais e anticorpos específicos do doador contribuem para uma ativação do complemento após o transplante favorecendo á ocorrência do SHU e em consequência a falência do enxerto.

Para SHU desenvolvida após transplante é indicado o tratamento prolongado com eculizumab que demonstrou nos estudos bons resultados, pois o mesmo evita a progressão, como também age melhorando sua função e evitando a recorrência pós transplante renal.

Por ser uma doença rara de difícil diagnóstico e que leva ao portador a morbilidade e mortalidade ainda são poucos os estudos encontrados a cerca da mesma, porém considero aqui que o objetivo deste trabalho foi alcançado levando em conta que pós o transplante renal pode haver recorrência de SHUa, e que após o transplante é necessário fazer tratamento medicamentoso por toda a vida para que não haja a progressão da mesma. Se faz necessário o desenvolvimento de novas pesquisas que possam aprofundar e relatar novos diagnósticos que ajudem na descoberta precoce da doença para afins de tratamento mais eficaz sem a progressão após o transplante renal.

Referências

1.Eculizumab na Síndrome Hemolítica - Urêmica Atípica.;62–82.Yvoty A. S. Sens, Luiz A. Miorin, Hélio G. C. Silva, Pedro Jabur Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. 2017.

2.Sousa D. Síndrome Hemolítica Urémica Atípica.;30. Available from: https://sigarra.up.pt/fmup/pt/pub_geral.show_file?pi_gdoc_id=626330 Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto, Portugal. 2014.

3.Drielly M. S. Ferreira; Carlos Pereira Nunes Eculizumab para tratamento da síndrome hemolítica urêmica atípica. Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis V.1 | N.1.2017.

4.Tomás D, Luís A, Dra O, Santos J. O papel do Sistema Complemento no Síndrome Hemolítico Urémico Atípico.; Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, Portugal. 2014.

5.Sens YAS, Miorin LA, Silva HGC, Jabur P. Revisão / Atualização em Transplante Renal : Síndrome Hemolítico- Urêmica pós-transplante renal Síndrome Hemolítico-Urêmica.20 (2):211–4. 1998.

6.Nefrologia SB De. Um novo biênio, uma nova diretoria à frente da SBN; Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Nefrologia Ano 25 | nº 116 Outubro Novembro Dezembro | 2018.