

# Uso do eculizumab na síndrome hemolítica urêmica atípica associada a comprometimento da função renal: revisão integrativa

## *Use of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome associated with impaired renal function: integrative review*

Janielle Ferreira de Brito Lima<sup>1</sup>; Etenilde Dias dos Santos Teixeira<sup>1</sup>; Laíla Silva Linhares Barros<sup>1</sup>; Isaura Letícia Tavares Palmeira Rolim<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Introdução:** a Síndrome Hemolítica Urêmica é uma doença rara e grave que se define pela anemia hemolítica microangiopática não imune, trombocitopenia e insuficiência renal aguda. **Objetivo:** identificar informações disponíveis na literatura acerca do uso do eculizumab no tratamento da síndrome hemolítica urêmica atípica com comprometimento da função renal associado. **Material e métodos:** trata-se de uma revisão integrativa realizada nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online. O estudo foi norteado pela seguinte questão: O que há na literatura acerca do uso do eculizumab no tratamento da SHUa com comprometimento da função renal? Para busca de artigos foram utilizados três descritores em português, inglês e espanhol. O recorte temporal foi de 2007 à 2017. **Resultados:** Inicialmente foram localizados dez artigos e após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados sete deles. Todos os artigos relatam melhora da função renal logo no início da terapia e não há consenso quanto a indicação de descontinuação do uso do eculizumab nesses pacientes, mesmo nos casos onde houve completa remissão da patologia. **Conclusão:** Ainda são poucos os estudos sobre o uso do eculizumab. Estudos dessa natureza tem relevante contribuição para o avanço da terapia em casos raros como a SHUa, tendo em vista que o uso do anticorpo pode aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida de pessoas acometidas com a doença.

**Descritores:** Síndrome Hemolítico-Urêmica; Anticorpos Monoclonais Humanizados; Testes de Função Renal; Insuficiência Renal; Tratamento Farmacológico.

### ABSTRACT

**Introduction:** Hemolytic Uremic Syndrome is a rare and serious disease that is defined by non-immune microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal failure. **Objective:** To identify information available in the literature about the use of eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome with impaired renal function. **Material and methods:** This is an integrative review carried out in the following databases: Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences and Medical Literature Analysis and Retrieval System Online. The study was guided by the following question: What is there in the literature about the use of eculizumab in the treatment of atypical HUS with impaired renal function? Three descriptors were used to search for articles in Portuguese, English and Spanish. The time frame was from 2007 to 2017. **Results:** Ten articles were initially located, and seven of them were selected after the inclusion and exclusion criteria were applied. Ten articles were initially located, and seven of them were selected after the inclusion and exclusion criteria were applied. All articles report an improvement in renal function early in therapy and there isn't consensus regarding the indication of discontinuation of eculizumab in these patients, even in cases where there was complete remission of the condition. **Conclusion:** There are still few studies on the use of eculizumab. Studies of this nature have a relevant contribution to the advancement of therapy in rare cases, such as SHUa, since the use of antibody may increase survival and improve the quality of life of people affected by the disease.

**Descriptors:** Hemolytic Uremic Syndrome; Humanized Monoclonal Antibodies; Renal Function Tests; Renal insufficiency; Pharmacological Treatment.

### INTRODUÇÃO

A Síndrome Hemolítica Urêmica (SHU) é uma doença rara e grave que se define pela anemia hemolítica microangiopática não imune, trombocitopenia e insuficiência renal aguda. A histologia da SHU caracteriza-se pelo aparecimento de microangiopatia 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 *Escherichia 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 prognóstico desfavorável, 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 de órgãos, irradiação e drogas. As formas genéticas

**Contribuição dos autores:** JFBL orientação do projeto, delineamento do estudo, elaboração e revisão do manuscrito. EDST coleta e tabulação dos dados, delineamento do estudo e redação do manuscrito. LSLB delineamento do estudo e elaboração do manuscrito. ESB discussão dos achados e revisão do manuscrito. ILTPR organização das etapas de execução e revisão do manuscrito.

#### Contato para correspondência:

Janielle Ferreira de Brito Lima

#### E-mail:

janifbl@hotmail.com

**Conflito de interesses:** Não

**Financiamento:** Não há

**Recebido:** 30/05/2018

**Aprovado:** 27/06/2019



da SHUa podem ser de herança familiar ou não, e estão mais comumente associadas com rápida progressão para estágio final de doença renal e alto risco de manifestação pós-transplante<sup>2,4</sup>.

Apesar das várias origens possíveis para a forma atípica, estudos mostram que mutações que comprometem a expressão e/ou funcionalidade das proteínas reguladoras da via alternativa do sistema complemento [fator H (CFH), cofator proteína de membrana (MCP ou CD46), fator I (CFI)], da trombotomodulina (THBD) e de duas proteínas da C3 convertase, C3 e fator B (CFB) exercem importante papel na patogênese da SHUa. Em até 70% das crianças e adultos acometidos por uma ou várias anomalias do sistema complemento, as mutações genéticas são identificadas, enquanto nos outros 30% não há identificação de mutações genéticas conhecidas<sup>3</sup>.

Na última década, um grande número de estudos possibilitou maior compreensão da patogênese da SHUa. Acompanhando os avanços no conhecimento da patologia, vem-se estudando os efeitos de um medicamento inovador que inibe a via terminal do complemento, o eculizumab. Recentes pesquisas apontam para a eficiência do eculizumab tanto na profilaxia quanto no tratamento da SHUa pós-transplante renal, mesmo nos casos com alto risco de recidiva detectado por anomalias genéticas<sup>5</sup>.

Diante do exposto, evidencia-se a necessidade de ampliar o conhecimento sobre a SHU e suas variações, haja vista a sua complexidade e influencia na função renal. Por serem doenças raras, existem poucos estudos disponíveis sobre a eficácia do seu tratamento, em especial com o uso de anticorpos monoclonais humanizados como o eculizumab. Assim, considera-se relevante o levantamento da literatura disponível acerca do tema, com o objetivo de identificar informações sobre os efeitos do eculizumab no tratamento do comprometimento da função renal associado à SHUa.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura<sup>6-7</sup>, norteada pela seguinte questão: O que há na literatura acerca do uso do eculizumab no tratamento da SHUa com comprometimento da função renal? A busca ocorreu no mês de julho de 2017, em pares, com uso do *proxy* licenciado pela Universidade Federal do Maranhão, em computadores distintos, no mesmo horário e mesma rede de internet, acessando as seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE). Foram empregados os seguintes descritores: 1# (Síndrome Hemolítico-Urêmica); 2# (Anticorpos monoclonais humanizados); 3# (Testes de função renal); 4# (Tratamento Farmacológico) nos idiomas português, inglês e espanhol. Os cruzamentos foram realizados com o uso do operador booleano AND, a saber: 1# AND 2# AND 3#.

Para seleção dos estudos foram adotados os seguintes critérios de inclusão: tratar de artigos publicados em português, inglês ou espanhol, com texto completo disponível nas bases de dados selecionadas, e que tivessem relação com o problema de pesquisa. Foram excluídos os artigos de revisão. O recorte temporal foi de 2007 a 2017.

Na busca inicial foram localizadas dez publicações, indexadas na MEDLINE. Na LILACS não foram encontradas publicações relacionadas ao tema. Após a identificação dos estudos pré-selecionados, seguiu-se a leitura dos títulos e resumos, excluindo-se dois que não atendiam aos critérios de inclusão e/ou ao tema proposto. Desses, foram selecionados sete artigos para leitura na íntegra e estes compuseram a amostra final da revisão (Figura 1).

Para a análise e extração dos dados foi elaborado um roteiro com os seguintes dados: identificação da publicação, local e ano de realização do estudo, aspectos metodológicos, objetivos e efeito do eculizumab.

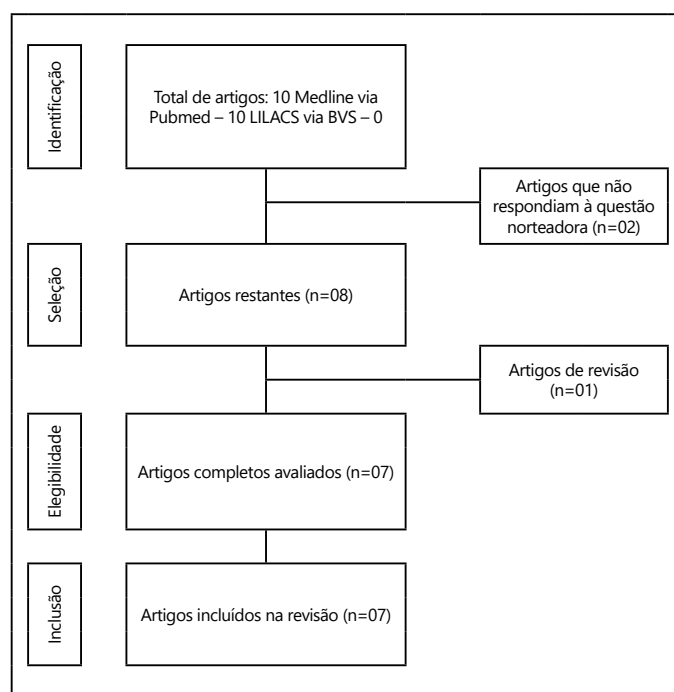


Figura 1. Fluxograma do processo de busca e seleção dos estudos.

## RESULTADOS DA SELEÇÃO

Os sete artigos que compuseram a amostra desta revisão foram estudos de caráter multicêntrico (um na França, um no Canadá, um na Itália, dois na Espanha, um no Brasil e um na Turquia). Seis estavam no idioma inglês, um em português.

O quadro 1 destaca o método utilizado para fundamentar os estudos, seus objetivos e efeitos do uso do eculizumab observados em pacientes com SHUa associada a comprometimento da função renal.

## CONTEÚDO DA REVISÃO

Todos os artigos analisados mostraram a eficácia do uso do eculizumab no controle da SHUa<sup>8-14</sup>. Foi identificada melhora da função renal logo no início da terapia, tantos em rins nativos quanto na prevenção de rins transplantados<sup>8,11-12,14</sup>.

A plasmaférese tem sido implementada como terapia de escolha nos casos de tratamento da SHUa, apesar de não existir um estudo controlado e randomizado desse procedimento no tratamento da doença. Estudos de coorte mostraram que o tratamento com plasmaférese reduz a mortalidade por SHUa em 25%. Nos casos de falta ou anormalidade de proteínas reguladoras do complemento, a infusão de plasma seria suficiente. Porém, na fase inicial da doença, ainda sem um diagnóstico específico, a plasmaférese tem se mostrado uma boa opção terapêutica, desde que tenha a possibilidade de remoção de anticorpos, caso estejam presentes. A recomendação nesses casos é que se mantenha o tratamento por pelo menos 2 dias após a remissão completa<sup>2</sup>.

Estudo de caso realizado em São Paulo mostra que alguns pacientes com SHUa podem tornar-se dependentes de plasmaférese<sup>15</sup>. Apesar de apresentar alguma eficiência terapêutica, esse tratamento demanda um procedimento complexo e de alto custo, que depende da disponibilidade de equipamentos e insumos específicos, além de equipe especializada para sua realização. As pesquisas clínicas têm avançado no que se refere ao tratamento da SHUa, e o aumento do conhecimento de sua patogênese foi acompanhado pelo surgimento de uma nova opção terapêutica para a síndrome, o eculizumab. Essa droga é um anticorpo monoclonal humanizado que liga-se ao fator C5 do complemento, bloqueando a clivagem de C5 para C5b, bloqueando a formação da anafilotoxina C5a e do MAC<sup>16</sup>.

**Quadro 1.** Caracterização das pesquisas sobre SHUa associada a comprometimento renal e o uso de eculizumab no seu tratamento, publicados entre 2007 e 2017, e localizados na base de dados MEDLINE em julho de 2017.

Artigo	Título	Local e ano do estudo	Método	Objetivo	Efeito do eculizumab
1	Insights from the use in clinical practice of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome affecting the native kidneys: an analysis of 19 cases.	França 2014	Estudo de caso com 19 pessoas.	Avaliar o uso do eculizumab em pacientes adultos com doença renal decorrente da SHUa.	O uso do eculizumab promoveu bons resultados no tratamento da doença renal em adultos acometidos pela SHUa, embora o anticorpo não tenha sido considerado a melhor opção. A duração do tratamento não foi bem definida. <sup>8</sup>
2	Successful treatment of DEAP-HUS with eculizumab.	Canadá 2014	Estudo de caso com 2 pessoas.	Relatar o uso seguro e bem sucedido do eculizumab em dois pacientes com SHU.	O uso do eculizumab para o tratamento de danos agudos mediados pelo complemento é recomendável e deve ser continuado por pelo menos 6 meses, considerando a alta taxa de recorrência durante este período. Entretanto, não há evidências suficientes para definir um algoritmo final de tratamento. <sup>9</sup>
3	Cryptic activity of atypical hemolytic uremic syndrome and eculizumab treatment.	Itália 2014	Estudo de caso com 1 pessoa.	Relatar o caso de um paciente com SHUa transferido da plasmaterapia para o eculizumab.	A adoção do tratamento com eculizumab foi associada a diminuição significativa da proteinúria e melhora das manifestações clássicas da atividade da doença. <sup>10</sup>
4	Eculizumab for the treatment of pregnancy-related atypical hemolytic uremic syndrome.	Espanha 2014	Estudo de caso com 1 pessoa	Identificar a relação da SHUa com a ocorrência de microangiopatia trombótica na gravidez e parto, associada a IRC.	O uso do eculizumab oferece uma resposta razoável no tratamento da SHUa em gestantes. A abordagem nesses casos deve ser iniciada precocemente e suspensa após alcançar a resposta completa, uma vez que o risco de recidiva é mínimo. <sup>11</sup>
5	Uso de Eculizumab na síndrome hemolítica urêmica atípica após transplante renal.	Brasil 2015	Estudo de caso com 1 pessoa	Descrever uso do Eculizumab na SHUa após transplante renal.	O uso do eculizumab foi eficaz no controle da recidiva da SHUa em pacientes após transplante renal e teve efeito protetor do enxerto, apesar do início tardio do tratamento. <sup>12</sup>
6	Can eculizumab be discontinued in aHUS? Case report and review of the literature.	Turquia 2016	Estudo de caso com 1 pessoa.	Relatar o caso de paciente com SHUa tratado com eculizumab descontinuo e revisar a literatura relevante para a descontinuação do eculizumab em pacientes com SHUa.	As evidências sobre a descontinuação do uso do eculizumab no tratamento da SHUa foram insuficientes. O risco de recidiva está relacionado ao tipo de mutação do complemento identificada e a decisão sobre a descontinuação do tratamento deve ser avaliada individualmente. <sup>13</sup>
7	Eculizumab in a child with atypical haemolytic uraemic syndrome and haemophagocytic lymphohistiocytosis triggered by cytomegalovirus infection.	Espanha 2017	Estudo de caso com 1 pessoa.	Apresentar o primeiro caso publicado de SHUa e HLH comórbidos em que a SHUa foi tratada com eculizumab.	O uso do eculizumab promoveu resposta satisfatória no tratamento da SHUa e HLH comórbidos. O tratamento foi bem tolerado e interrompido após aproximadamente 2 anos, sem complicações adicionais para o paciente. <sup>14</sup>

Segundo Belingheri *et. al*<sup>10</sup> a substituição da plasmaterapia pelo tratamento com eculizumab teve uma resposta terapêutica eficaz, mantendo a doença em remissão. Redução significativa na excreção de proteína urinária foi observada imediatamente após a primeira dose de administração da droga, continuando durante o tratamento. Observou-se também aumento significativo das taxas de hemoglobina. Outros estudos evidenciaram aumento de plaquetas e melhora da função renal já na primeira dose<sup>8,10-11,14</sup>.

O eculizumab vem sendo utilizado com sucesso no tratamento tanto da SHUa incidente em rins nativos quanto na manifestação após transplante, sendo considerada uma terapia efetiva para prevenir a recorrência da MAT<sup>17</sup>. Há evidências científicas de que o eculizumab foi altamente efetivo tanto na prevenção quanto no tratamento da SHUa pós-transplante. A introdução precoce da droga trouxe um resultado satisfatório no esquema terapêutico<sup>5</sup>. Já Teixeira e colaboradores afirmam que o uso do eculizumab teve uma boa resposta terapêutica no controle da reativação da SHUa e na prevenção da perda do enxerto, apesar da introdução tardia da droga<sup>12</sup>.

Os principais efeitos colaterais da terapia são o aumento da susceptibilidade à infecção meningocócica, como resultado da inibição do MAC. Este desempenha um papel crucial na eliminação da infecção por *Neisseria* e defeitos em seus componentes estão fortemente associados com infecções bacterianas recorrentes, envolvendo bactérias encapsuladas Gram-positivas ou Gram-negativas. Como medida profilática, os pacientes devem ser vacinados contra *Neisseria meningitidis* pelo menos duas semanas antes do tratamento com eculizumab e a revacinação é recomendada de acordo com as diretrizes vigentes. Antibióticos profiláticos são recomendados durante todo o tratamento<sup>12</sup>.

Vale destacar a recomendação de que os pacientes com SHUa, tratados com eculizumab, sejam monitorizados para a detecção de MAT por meio da contagem de plaquetas, níveis séricos de LDH e CRs. Pode

haver necessidade de ajuste de dose dentro do calendário posológico recomendado de  $14 \pm 2$  dias durante a fase de manutenção<sup>12</sup>.

No que se refere à duração do tratamento com o eculizumab, evidenciou-se que não há consenso entre os estudiosos quanto a segurança da descontinuação do tratamento, mesmo nos casos onde houve completa remissão da patologia e após meses de tratamento. Segundo Sahutoglu e colaboradores, pacientes com mutações MCP, deleções homozigóticas CFHR3/R1, anticorpos anti-CFH, mutações CFI e mutações não identificáveis, apresentam risco de recorrência de MAT após a descontinuação do eculizumab relativamente baixo, enquanto existe um risco importante para pacientes com mutações de CFH. Detecção precoce da recorrência de MAT e retratamento imediato com eculizumab parecem ser eficientes no controle de MAT e restauração de funções renais. Portanto, a decisão sobre a descontinuação do eculizumab deve ser avaliada individualmente para os pacientes<sup>13</sup>.

Uma limitação importante deste estudo foi a escassez de artigos disponíveis sobre o tema. Acredita-se que essa dificuldade esteja relacionada ao fato de que essa droga ainda se encontra em fase de testes em muitos países.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Identificou-se boas respostas ao uso do eculizumab no tratamento da SHUa associada ao comprometimento da função renal nas pesquisas analisadas. Os resultados mostraram que o uso da droga no controle e na remissão da síndrome foi eficaz tanto em rins nativos quanto em rins transplantados e ocasionou aumento das plaquetas e melhora da função renal já na primeira dose. Entretanto, ainda são poucos os estudos sobre o anticorpo e os que foram incluídos nesta revisão foram realizados com pequeno número de pacientes.

É importante considerar o alto custo do anticorpo como um desafio para a implementação desse tratamento, uma vez que a indicação é de uso contínuo e ainda não existe consenso quanto a segurança da

descontinuação do tratamento. Diante da possibilidade de melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida de pessoas acometidas pela SHUa, considera-se importante a realização de estudos nacionais mais densos acerca dos efeitos do medicamento e do seu manejo.

## REFERÊNCIAS

- Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyó JM, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. *Nefrologia*. 2013;33(1):27-45. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Nov.11781.
- Vaisbich MH. Síndrome Hemolítico-Urêmica na Infância. *J Bras Nefrol*. 2014;36(2):208-20. doi: 10.5935/0101-2800.20140032
- Yoshida Y, Kato H, Nangaku M. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Renal Replacement Therapy*. 2017;3(5):1-10. doi 10.1186/s41100-016-0088-1.
- Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2015. doi: 10.1007/s00467-015-3076-8.
- Sousa RF, Pessoa IL, Guimarães LF, Souza TN, Pereira JS, Torres FQ. Utilização do eculizumab na síndrome hemolítico urêmica atípica. *Braz J Surg Clin Res - BJSCR*. 2018;22(1):64-66.
- Ercole FF, Melo LS, Alcoforado CLGC. Revisão Integrativa versus Revisão Sistemática. *Rev Min Enferm*. 2014;8(1):1-260. doi: http://www.dx.doi.org/10.5935/1415-2762.20140001.
- Whittemore R, Knafel K. The integrative review: up-dated methodology. *J Adv Nurs*. 2005; 52(5):546-53. doi: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x.
- Fakhouri F, Delmas Y, Provot F, Barbet C, Karras A, Makdassi R, et al. Insights from the use in clinical practice of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome affecting the native kidneys: an analysis of 19 cases. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(1):40-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.07.011.
- Noone D, Waters A, Pluthero FG, Geary DF, Kirschfink M, Zipfel PF, et al. Successful treatment of DEAP-HUS with eculizumab. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(5):841-51. doi: 10.1007/s00467-013-2654-x.
- Belingeri M, Possenti I, Tel F, Paglialonga F, Testa S, Salardi E, et al. Cryptic activity of atypical hemolytic uremic syndrome and eculizumab treatment. *Pediatrics*. 2014;133(6):1769-71. doi: 10.1542/peds.2013-2921.
- Cañigal C, Moscardó F, Castro C, Pajares A, Lancharro A, Solves P. Eculizumab for the treatment of pregnancy-related atypical hemolytic uremic syndrome. *Ann Hematol*. 2014; 93(8):1421-2. doi: 10.1007/s00277-013-1970-3.
- Teixeira GI, Mota RG, Afonso BGV, Carneiro TV, Meira GSG, Mendonça DU. Uso de Eculizumab na síndrome hemolítica urêmica atípica após transplante renal. *J Bras Nefrol*. 2015;37(1):127-30. doi: 10.5935/0101-2800.20150018.
- Sahutoglu T, Basturk T, Sakaci T, Koc Y, Ahbap E, Sevinc M, et al. Can eculizumab be discontinued in aHUS? Case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(31):e4330. doi: 10.1097/MD.0000000000004330.
- Fraga-Rodríguez GM, Brió-Sanagustín S, Turón-Viñas E, Dixon BP, Carrera-González E. Eculizumab in a child with atypical haemolytic uraemic syndrome and haemophagocytic lymphohistiocytosis triggered by cytomegalovirus infection. *BMJ Case Rep*. 2017. pii: bcr-2016-219065. doi:10.1136/bcr-2016-219065.
- Vaisbich MH, Henriques LS, Watanabe A, Pereira LM, Metran CC, Malheiros DA. Uso do eculizumab na síndrome hemolítica urêmica atípica - Relato de caso e revisão da literatura. *J Bras Nefrol*. 2013;35(3):237-41. http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20130037.
- Pelicano MB, Córdoba SR, Plana JMC. Síndrome hemolítico urêmico atípico. *Med Clin (Barc)*. 2015;145(10):438-45. doi: 10.1016/j.medcli.2014.08.006.
- Román-Ortiz E, Mendizabal Oteiza S, Pinto S, López-Trascasa M, Sánchez-Corral P, Rodríguez de Córdoba S. Eculizumab long-term therapy for pediatric renal transplant in aHUS with CFH/CFHR1 hybrid gene. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(1):149-53. doi: 10.1007/s00467-013-2591-8.