

## CADERNOS DE PATOLOGIA RENAL ANNO VII

### Material de apoio

#### MAT/SHUa - Tratamento atual e novas perspectivas: Rim nativo e Transplante



Autor: Matheus Vieira Falcão, médico, nefrologista pela UNIFESP

#### **Introdução**

As Microangiopatias Trombóticas (MAT) primárias podem ter uma variedade de apresentações, dependendo da etiologia e da faixa etária de acometimento. Podem ter desde acometimento gradual com sintomas mínimos até início súbito com doença grave; desde função renal normal até injúria renal aguda (IRA) anúrica.<sup>1</sup> O ponto chave na decisão terapêutica inicial das MATs primárias é determinar se Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) é o diagnóstico, pois é uma condição que requer intervenção urgente com plasmaférese terapêutica (PFT), a fim de se evitar complicações graves ou potencialmente fatais.<sup>2</sup> Além disso, pacientes com MAT mediada por complemento (MAT-MC) podem necessitar de tratamento anti-complemento urgente para prevenir danos renais irreversíveis.<sup>3,4</sup> As outras MATs primárias geralmente são tratadas com cuidados de suporte.<sup>1</sup>

#### **Abordagem terapêutica de um paciente com possível MAT**

Inicialmente, a probabilidade diagnóstica de PTT deve ser calculada pelo escore PLASMIC, explicado no capítulo **MAT / SHUa - Da patogenia ao diagnóstico: Rim nativo e transplante**. Caso o paciente apresente pontuação alta (5 a 7 pontos), sendo excluídas outras causas secundárias de MAT, o tratamento pode ser iniciado enquanto aguarda-se os resultados do teste de atividade da ADAMTS13 para confirmação diagnóstica (confirmado caso seja <20, e mais significativamente, <10 por cento).<sup>2</sup>

Caso a investigação ocorra no contexto de uma puérpera, com desenvolvimento rápido de IRA e necessidade precoce de diálise no pós-parto, é provável que tenha ocorrido MAT pós-parto mediada por complemento, devendo o tratamento anti-complemento ser prontamente iniciado, sem necessidade de PFT.<sup>1</sup>

Se o paciente tem uma história consistente com MAT induzida por drogas (MAT-ID), como no caso de náuseas e oligúria após uso de opióides ou drogas endovenosas; ou desenvolvimento de hipertensão e IRA após semanas do início de inibidores da calcineurina ou quimioterápicos, o início da plasmaférese também pode ser evitado.<sup>5</sup>

As MATs primárias são tratadas com cuidados de suporte, incluindo <sup>1</sup> :
--

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar antibióticos nos casos com antecedente de diarreia e possibilidade de SHU típica.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Descontinuar o medicamento implicado na MAT-ID.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Repor vitamina B12 no caso de pacientes com deficiência de cobalamina.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusão de glóbulos vermelhos para anemia grave ou sintomática.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusão de plaquetas para pacientes com trombocitopenia grave (&lt;20.000 plaquetas/microL) com sangramento evidente e para pacientes com &lt;50.000 plaquetas/microL) que requerem um procedimento invasivo importante.</li> </ul>

Assim, as principais decisões no manejo de um paciente com suspeita de MAT são: a avaliação da necessidade do início da plasmaférese e da terapia anti-complemento, bem como da disponibilidade de outras terapias.<sup>2</sup>

### Plasmaférese

Na suspeita de PTT, distúrbio com maior mortalidade aguda (até 90% na época anterior à PFT), deve-se iniciar o tratamento essencialmente com plasmaférese, realizada na dose de 40ml/kg diariamente.<sup>1,2</sup> O benefício é menos claro para as demais causas de MAT primária. Dessa forma, é indicado o seu início apenas quando há maior nível de certeza do diagnóstico de PTT, pois existe prevalência não desprezível de complicações relacionadas ao procedimento, tais como: hemorragia associada ao cateter venoso central, infecções, trombose e reações transfusionais associadas ao plasma.<sup>1</sup> Pode ser considerada como opção em gestantes com MAT e IRA leve, nas quais o benefício do eculizumab ainda não está claro.<sup>2</sup>

Enquanto se programa o início da plasmaférese, a infusão de plasma fresco congelado (PFC) pode ser eficaz como medida temporária e não substituta à PFT.<sup>2</sup> Os glicocorticoides e o rituximab podem ser usados conjuntamente às sessões.<sup>1</sup> Lembrar que os tratamentos adjuvantes no tratamento de MAT, como Rituximab e Eculizumab, devem ser administrados após a plasmaférese do dia, pois a PFT os removerá da circulação. Já em pacientes que não podem receber hemoderivados por motivos religiosos, caplocizumab é uma opção à PFT.<sup>2</sup>

A resposta a plasmaférese é avaliada pela normalização da contagem de plaquetas, devendo ser interrompida após o paciente apresentar uma contagem normal por dois dias.<sup>1,2</sup>

### Drogas anti-complemento

A decisão de usar terapia anti-complemento deve ser baseada em um diagnóstico clínico presuntivo de MAT mediada por complemento, principalmente na presença de IRA, pois atualmente não há disponibilidade de testes confirmatórios com resultados imediatos. Nos casos com história familiar ou gestacional sugestivas, após terem sido afastados quadros de dor abdominal com alto risco de PTT ou de uso de drogas possivelmente causadoras de MAT-ID, bem como diarreia com STEC-SHU (Síndrome hemolítica urêmica causada pela E.Coli produtora da toxina Shiga, sigla em inglês), o diagnóstico de MAT-MC se torna mais provável. Nesse contexto, o tratamento com bloqueio do complemento tem como alvo a lesão vascular subjacente mediada pelo complemento. Quando houver suspeita clínica significativa de que se trata de um quadro de MAT mediada por complemento, a terapia com eculizumab ou ravilizumab, por exemplo, deve ser iniciada o mais rápido possível (de preferência, dentro de 24 a 48 horas).<sup>6</sup>

A terapia anti-complemento é indicada para crianças com MAT e IRA, após a exclusão de SHU típica. É recomendado também para mulheres com MAT pós-parto com IRA, devendo o diagnóstico ser preferencialmente realizado em conjunto com uma biópsia renal. O objetivo é reverter a lesão renal aguda e limitar o componente irreversível da injúria renal.<sup>1</sup>

O **eculizumab** é um anticorpo monoclonal contra o C5, que bloqueia a cascata do complemento e a formação do complexo de ataque a membrana (MAC, sigla em inglês).<sup>4</sup> Existe um risco aumentado de infecção meningocócica com o seu uso e, portanto, a vacina meningocócica é indicada ao iniciar o eculizumab, devendo o paciente receber antibióticos

com cobertura adequada durante o período de duas semanas após a sua administração (período necessário antes de a vacinação se tornar efetiva).<sup>7</sup>O **ravilizumab**, outro anticorpo monoclonal contra o C5, também é uma opção.

A duração apropriada do tratamento com terapia anti-complemento é desconhecida. Estudos sugerem que o tratamento pode ser descontinuado em pacientes cuidadosamente selecionados após a remissão da doença caso tenham o teste genético negativo para mutação de genes do complemento.<sup>1</sup>

### **Outros tratamentos**

Os **glucocorticóides** são fortemente recomendados nas Diretrizes da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) de 2020 para todos os pacientes com PTT. Usualmente é administrada prednisona oral 1mg/kg ou dose equivalente, precedida ou não por pulsoterapia com metilprednisolona EV 250mg-1000mg EV 1-3 dias. Essas medicações reduzem a produção do inibidor do ADAMTS13, além de reduzir a produção de citocinas e diminuir a depuração do ADAMTS 13 mediada por autoanticorpos.<sup>2</sup>

O **rituximab** é um anticorpo monoclonal dirigido contra o CD20, uma proteína de superfície celular de células B maduras, causando depleção dessas células, com consequente supressão da produção de autoanticorpos, diminuindo a ativação do complemento mediada por imunocomplexos. É indicado como terapia inicial, geralmente na dose de 375mg/m<sup>2</sup> por semana por 4 semanas, em todos os pacientes com diagnóstico confirmado de PTT (atividade de ADAMTS13 <10 por cento), bem como, com menor evidência, em pacientes com alta probabilidade de PTT conforme o escore PLASMIC, principalmente caso se trate de um primeiro episódio.<sup>1,2</sup>

O **caplacizumab** é um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado (um fragmento bivalente, de domínio variável) que se liga ao Fator de Von Willebrand (FVW) e bloqueia a interação do FVW com a glicoproteína plaquetária Ib-IX-V (GPIb-IX-V). Acredita-se que a ligação de múltiplos grandes do FVW com as plaquetas seja responsável pela formação de microtrombos de pequenos vasos na PTT imune. Assim, ao bloquear a interação FVW-plaquetas, o caplacizumabe reduz a formação desses microtrombos, diminuindo as complicações graves da PTT. É feito na dose de 10mg EV / SC por dia por 30 dias, ou guiado por níveis de ADAMTS13, sendo indicado em casos graves, com acometimento neurológico ou cardíaco com altos níveis de troponina, bem como em casos de PTT com trombocitopenia que não melhoram após 2-3 dias de plasmáfereze.<sup>1,2</sup>

### **Transplante renal**

Quando a MAT se apresenta no cenário de transplante renal, várias das causas potenciais de MAT devem ser consideradas, especialmente MAT-ID e recorrência de MAT-MC.<sup>1</sup> Antes do transplante, recomenda-se que os pacientes com doença renal crônica em estágio terminal (DRCET) no contexto de MAT sejam preferencialmente avaliados quanto a mutações genéticas associadas às MATs complemento-mediadas, exceto nos casos de STEC-SHU, sendo importante para confirmar o diagnóstico e definir acerca da necessidade de inibição profilática do complemento após o transplante.<sup>1</sup> Se a realização do teste genético não for viável, a necessidade de inibição profilática do complemento após o transplante é decidida de acordo com a evolução clínica do paciente.<sup>8</sup>

É iniciado eculizumab antes do transplante em nos pacientes com MAT mediada por complemento devido a uma deficiência genética ou disfunção do fator H ou fator I.<sup>9</sup> A duração da terapia com eculizumab após o transplante, assim como em rim nativo, também não é clara, sendo o medicamento em geral mantido indefinitivamente, embora haja a alternativa de descontinuar o tratamento, apenas reinstituindo-o em pacientes que evoluam

com recorrência da doença.<sup>8</sup> No entanto, nenhum marcador atualmente é confiável para prever a recorrência precoce da doença.<sup>9</sup> O benefício terapêutico adicional da plasmáfereze em associação ao eculizumab também não está claro nestes casos.<sup>1</sup>

Um estudo holandês sugere que, em pacientes com MAT mediada por complemento, o transplante renal sem profilaxia pode ser viável utilizando uma estratégia de imunossupressão tripla que tenha micofenolato como terceira droga; no entanto, estudos adicionais a longo prazo são necessários para confirmar a eficácia e a segurança dessa abordagem.<sup>8</sup>

### **MAT de novo no transplante renal**

Após exclusão de outras causas de MAT (como infecções e PTT) e realização de teste genético para avaliar a presença de mutações do complemento, a abordagem inicial consiste em reduzir a dose do inibidor de calcineurina e suspender o inibidores de mTOR se estiverem sendo utilizados.<sup>1</sup> Caso os sinais e sintomas de MAT persistam ou haja deterioração clínica, inicia-se o eculizumabe.<sup>1,8</sup> Entre os pacientes tratados com eculizumab, deve-se monitorar a hemoglobina, a contagem de plaquetas e a lactato desidrogenase (LDH).<sup>1</sup> Para avaliar a eficácia do bloqueio do complemento, mede-se o complemento total (CH50) antes de cada dose de eculizumabe nas primeiras quatro doses; os pacientes com supressão completa devem ter um CH50 <10 por cento.<sup>8</sup>

O sucesso no tratamento também foi evidenciado com terapias alternativas baseadas em imunoglobulina intravenosa (IVIG), rituximab e conversão para um regime de manutenção livre de inibidores de calcineurina usando belatacept.<sup>1</sup> Entre os pacientes que desenvolvem MAT de novo durante o uso de ciclosporina, troca do medicamento para tacrolimus (ou vice-versa) é uma opção após a resolução do episódio agudo de MAT.<sup>1</sup>

### **Novas perspectivas terapêuticas**

Os casos de PTT refratários estão reduzindo de forma significativa com o uso de terapias como o rituximab e anti-FVW. Nos raros casos em que não sejam suficientes, podem ser associados outros imunossupressores, como **ciclofosfamida (alquilante)**, **bortezomib (anti-plasmócito)**, **ciclosporina (inibidor de calcineurina)** ou **micofenolato de mofetil (anti-nucleotídeo)**. A **esplenectomia** também pode ser considerada.<sup>1,2</sup>

A própria reposição do **ADAMTS13 recombinante** está sendo estudada em ensaios clínicos em pacientes com PTT hereditária ou imune e aguarda-se os resultados futuros.<sup>1,2</sup>

Outra possibilidade é a terapia imunossupressora para indivíduos com **anticorpos anti fator H do complemento**. No entanto, assim como **inibidores da via da lectina**, mais estudos são necessários para definir segurança e melhor caracterizar a abordagem acerca do uso dessas medicações.<sup>6,9</sup>

### **Referências:**

- 1- Fakhouri, F.; Zuber, J.; Frémeaux-Bacchi, V.; Loirat, C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*, 2017; 390(10095):681-696
- 2- Dane, K.; Chaturvedi, S. Beyond plasma exchange: novel therapies for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2018(1):539-547
- 3- Fakhouri, F.; Hourmant, M.; Campistol, J.M.; Cataland, S.R.; Espinosa, M.; Gaber.; et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients with

Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial. *Am. J. Kidney Dis*, 2016; 68:84-93

- 4- Legendre, C.M.; Licht, C.; Muus, P.; Greenbaum, L.A.; Babu, S.; Bedrosian, C.; et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *N. Engl. J. Med*, 2013; 368:2169-2181.
- 5- Al-Nour, Z.L.; Reese, J.A.; Terrell, D.R.; Vesely, S.K.; George, J.N. Drug-induced thrombotic microangiopathy: A systematic review of published reports. *Blood*, 2015; 125:616–618.
- 6- Prével, R., Delmas, Y., Guillotin, V., Gruson, D., & Rivière, E. Complement Blockade Is a Promising Therapeutic Approach in a Subset of Critically Ill Adult Patients with Complement-Mediated Hemolytic Uremic Syndromes. *Journal of clinical medicine*, 2022; 11(3):790.
- 7- Benamu E, Montoya JG: Infections associated with the use of eculizumab: Recommendations for prevention and prophylaxis. *Curr Opin Infect Dis*, 2016; 29: 319–329.
- 8- Zuber, J., Le Quintrec, M., Morris, H., Frémeaux-Bacchi, V., Loirat, C., & Legendre, C. (2013). Targeted strategies in the prevention and management of atypical HUS recurrence after kidney transplantation. *Transplantation reviews*, 2013; 27(4):117–125.
- 9- Gavriilaki, E., Anagnostopoulos, A., & Mastellos, D. C. Complement in Thrombotic Microangiopathies: Unraveling Ariadne's Thread Into the Labyrinth of Complement Therapeutics. *Frontiers in immunology*, 2019; 10:337.