



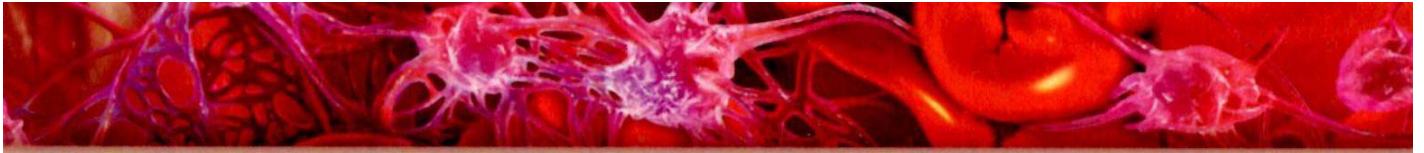
Saiba tudo sobre
SHUa



Síndrome Hemolítico-Urêmica atípica (SHUa)

SHUa é uma doença provocada pela deficiência genética de inibidores naturais do sistema complemento.

O sistema complemento faz parte da imunidade inata dos seres humanos e é composto por proteínas que reagem entre si para eliminar patógenos (bactérias, vírus) e induzir uma série de respostas inflamatórias que auxiliam no combate à infecção. As atividades biológicas geradas quando o complemento é ativado; e, em particular, a capacidade do complemento de mediar as reações inflamatórias agudas e de produzir lesões letais nas membranas celulares; constituem uma ameaça não apenas para os patógenos invasores mas também às células e aos tecidos do próprio organismo. Esse potencial de autolesão da ativação do complemento é normalmente mantido sob controle efetivo por diversos inibidores.

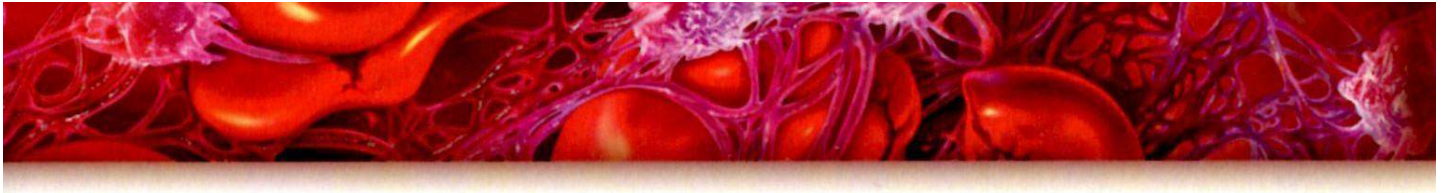


As proteínas do sistema complemento, tanto ativadoras quanto inibidoras, são produtos de genes específicos. Quando existe alguma mutação genética dos genes que codificam as proteínas inibidoras, o sistema complemento passa a ficar em constante ativação, mesmo na ausência de patógenos externos (vírus, bactérias). Essa ativação constante leva à lesão das próprias células do organismo, com a formação de “buracos” nas células que recobrem os pequenos vasos sanguíneos (células endoteliais da microcirculação). Uma vez que as células endoteliais são lesadas, surge uma cascata de fenômenos como formação de trombos (coágulos), que por sua vez aderem plaquetas (células sanguíneas que previnem sangramentos). Esse trombo com plaquetas diminui muito o diâmetro do microvaso sanguíneo acometido, o que leva à destruição dos glóbulos vermelhos do sangue (hemácias). Esta cascata de eventos explica dois dos sintomas clássicos da **SHUa**: plaquetopenia (queda no número de plaquetas do sangue, que ficam aderidas no trombo) e anemia hemolítica (quebra de hemácias ao passarem pelo vaso obstruído por trombos).

Todos os microvasos sanguíneos do organismo podem ser acometidos por esse fenômeno de obstrução. Isso provoca inflamação dos órgãos, que passam a não desempenhar suas funções corretamente. Um dos órgãos mais envolvidos são os rins, cujo mal funcionamento leva à dano renal (também chamada de insuficiência renal ou lesão renal). O mal funcionamento dos rins provoca a retenção de substâncias tóxicas, normalmente excretadas por eles. Uma das substâncias é a ureia, cuja retenção e aumento da concentração no sangue é chamada de uremia.

Esta cadeia de eventos justifica o nome da doença:

- **Síndrome:** conjunto de sintomas que caracterizam uma doença
- **Hemolítico:** lise (destruição) dos glóbulos vermelhos do sangue (hemácias)
- **Urêmica:** retenção de ureia e outras toxinas pelo mal funcionamento dos rins



E por que Atípica?

A SHU conhecida como Típica é uma doença desencadeada pela toxina de uma bactéria, a *Escherichia coli*, adquirida através de alimentos contaminados (sobretudo carnes mal cozidas). A toxina é potente e provoca a lesão das células endoteliais (as que recobrem os microvasos), levando à cascata de eventos semelhante a que foi descrita anteriormente.

No entanto, nestes casos de SHU típica, não existe a mutação dos genes no sistema complemento. A infecção por *Escherichia coli* manifesta-se com diarreia aquosa e com sangue. Cerca de 7 a 10 dias após a diarreia, alguns pacientes podem apresentar anemia, plaquetopenia e insuficiência renal, características da SHU. Aproximadamente metade dos pacientes precisa de diálise durante o episódio agudo, mas a função renal se recupera na maioria deles.

Desta forma, quando se afastam causas infecciosas ou outras doenças sistêmicas (como por exemplo, as doenças autoimunes ou reumatológicas) na vigência de um quadro de Síndrome Hemolítico-Urêmica, presume-se que seja uma **SHU atípica**, devendo-se pesquisar evidências da disfunção do sistema complemento.



A SHUa pode ser esporádica ou familiar

Predisposição genética

Em estudo realizado, o agrupamento dos indivíduos afetados em famílias sugeriu uma predisposição genética à doença. Eventos precipitantes, como gravidez, doença viral ou vários tipos de infecção podem desencadear a doença.

Alguns sintomas da SHUa

Geralmente, os pacientes iniciam com quadro de fraqueza, mal-estar e palidez cutânea. Podem surgir também inchaço e diminuição do volume urinário. Quando os pacientes procuram um serviço médico, os exames iniciais evidenciam anemia (em geral, severa) e elevação da ureia e creatinina, refletindo insuficiência renal. O número de plaquetas pode estar baixo já no início ou cair ao longo da evolução. Normalmente, o quadro é muito grave e os pacientes precisam de admissão em UTI. Assim sendo, a apresentação inicial dos pacientes com **SHUa** é um quadro agudo, grave. No entanto, devido ao defeito genético na produção dos fatores inibidores do sistema complemento, defeito que não pode ser corrigido, a doença é crônica. A **SHUa** pode surgir em qualquer idade, desde o período neonatal até a terceira idade. Normalmente, o quadro é deflagrado por um “gatilho”, que pode ser infecção, gravidez, algumas medicações ou até procedimentos cirúrgicos.



48% dos pacientes apresentam sintomas neurológicos

- Confusão
- Encefalopatia
- AVC (Acidente Vascular Cerebral)
- Convulsão

Complicações Pulmonares

- Dispneia (falta de ar)
- Edema pulmonar
- Hemorragia pulmonar

43% dos pacientes apresentam sintomas cardiovasculares

- Infarto do miocárdio
- Vasculopatia difusa
- Hipertensão Arterial Sistêmica

100% dos pacientes têm comprometimento renal

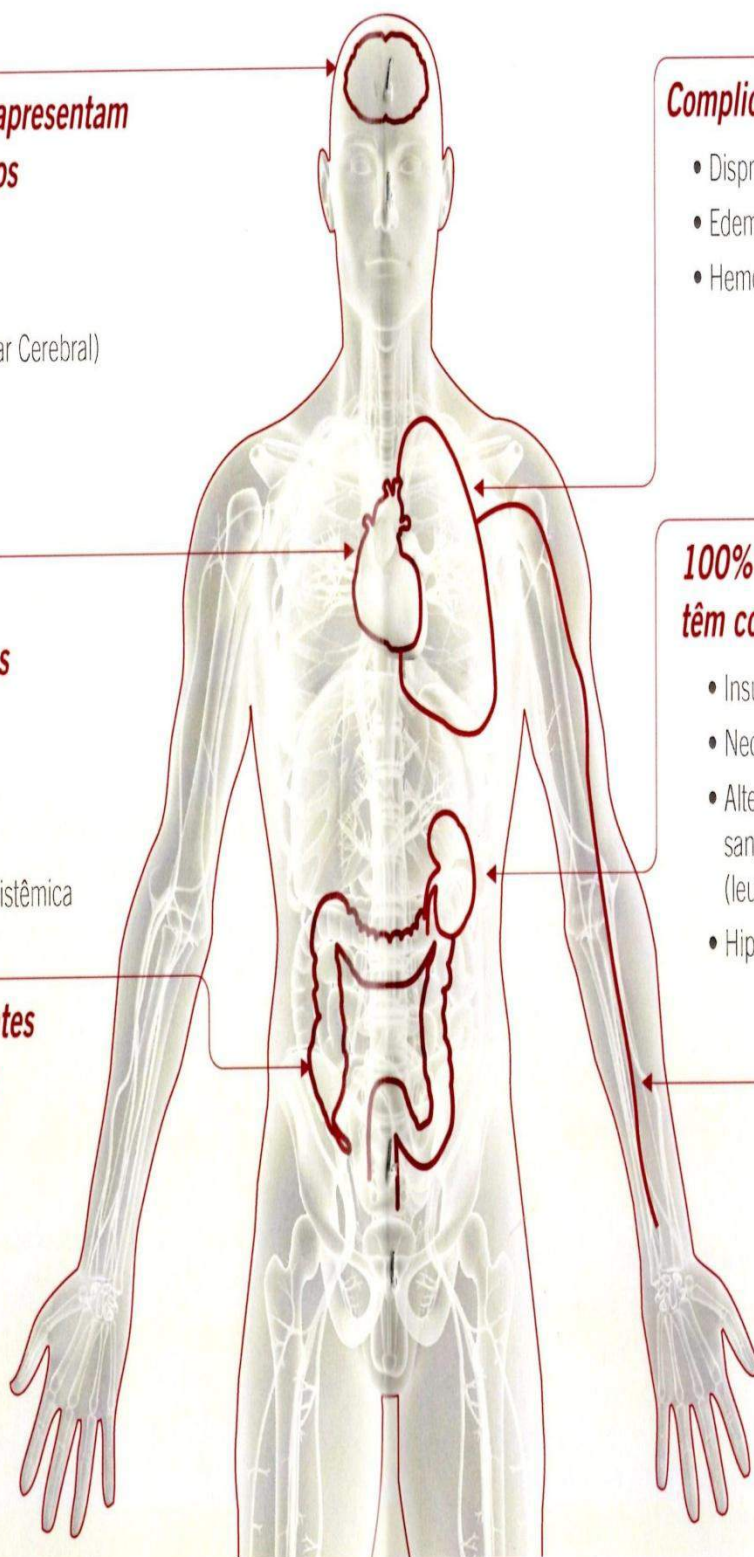
- Insuficiência Renal Aguda
- Necessidade de diálise
- Alteração do sedimento urinário: sangue (hematúria), glóbulos brancos (leucocitúria), proteína (proteinúria)
- Hipertensão de difícil controle

Até 30% dos pacientes apresentam diarreia

- Colite
- Dor abdominal
- Pancreatite
- Náusea/Vômitos
- Gastroenterite
- Necrose do Fígado

Manifestações no Sangue

- Plaquetopenia (diminuição das plaquetas)
- Diminuição da haptoglobina
- Diminuição da hemoglobina (anemia)
- Elevação da Lactato desidrogenase
- Presença de Esquizócitos





Opções de tratamento para SHUa

Devido ao grave quadro inicial, os pacientes geralmente são admitidos em Unidades de Terapia Intensiva, onde ficam monitorizados e recebem cuidados de suporte: transfusão sanguínea, terapia de substituição renal (diálise), infusão de plasma e outros tratamentos de acordo com a evolução.

Tratamentos com infusão de plasma

Infusão de plasma é o tratamento mais comum para pacientes com Síndrome Hemolítico-Urêmica. O plasma consiste na parte do sangue que permanece após a retirada das células (hemácias, leucócitos e plaquetas) e é rico em proteínas. Em certos casos, quando disponível, utiliza-se a plasmaférese, um processo pelo qual o plasma do paciente é removido do corpo, filtrado (retirando-se anticorpos) e substituído por plasma de doadores normais, ricos em proteínas que podem estar ausentes nos pacientes acometidos. Nos casos de **SHUa**, o plasma de doadores normais repõe as proteínas do sistema complemento que estão faltando devido à ausência genética. Tratamentos de plasma não tratam a base da doença e são também processos que podem levar a complicações, como hipervolemia (aumento do volume) e reações alérgicas.



Terapia de substituição renal

1. Diálise

SHUa cursa com lesão renal em 100% dos pacientes. Os rins chegam a não funcionar temporariamente (injúria renal aguda) ou de forma permanente (doença renal crônica). A diálise (peritoneal ou, mais frequentemente, hemodiálise) pode ser utilizada como uma substituição da função renal. Em adultos, 46% dos pacientes evoluem para doença renal crônica, podendo necessitar de programa crônico de diálise.

2. Transplante Renal

Os pacientes que apresentam doença renal crônica têm como opção de tratamento o transplante renal. Devido ao fato de ser uma doença genética, uma das principais complicações do transplante em pacientes com **SHUa** é o risco de a doença recidivar (voltar) no rim transplantado. Desta forma, a programação do transplante renal deve ser feita com extremo cuidado e por equipes experientes.

Novas terapias medicamentosas

Há cerca de 10 anos, foi desenvolvido um medicamento que age na cascata do complemento e bloqueia sua ação destruidora sobre os microvasos sanguíneos.

Os inibidores de complemento, tais como Eculizumabe, demonstraram eficácia e segurança no tratamento de **SHUa**, tanto na fase aguda da doença quanto na prevenção de recorrência em rins transplantados. Pode ser utilizado tanto em crianças quanto em adultos, com bom perfil de segurança, exceto pelo aumento da chance de infecção meningocócica, motivo pelo qual os pacientes devem ser vacinados antes do tratamento. A eficácia é maior quanto mais precoce for o uso, sobretudo no que concerne à reversão da disfunção renal. É importante ressaltar que o medicamento tem indicação precisa para os pacientes com diagnóstico de **SHUa** (além da outra indicação de bula, a Hemoglobinúria Paroxística Noturna).



O que é mito e o que é verdade?

Mito

SHUa é uma doença aguda.

Verdade

Devido à mutação genética permanente,
SHUa é uma doença crônica, para toda a vida.

Mito

SHUa é uma doença pediátrica.

Verdade

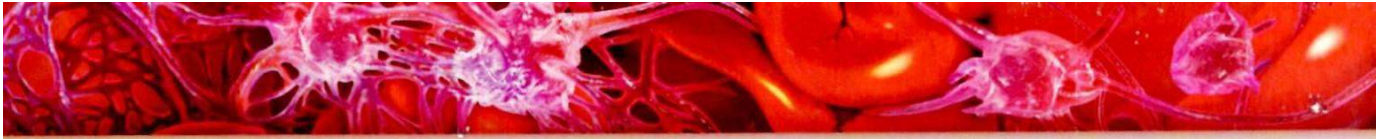
Embora a **SHUa** afete crianças, aproximadamente metade dos pacientes são adultos.

Mito

SHUa é uma doença renal somente.

Verdade

Danos renais ocorrem em pacientes com **SHUa**, porém outros órgãos vitais, incluídos o coração, o cérebro e o sistema gastrointestinal, são afetados da mesma forma.



Mito

Uma mutação genética deve ser identificada para o diagnóstico de **SHUa**.

Verdade

O diagnóstico de **SHUa** não exige a identificação de uma mutação genética. A mutação genética não pode ser identificada em 40%-50% dos pacientes com **SHUa**. A ausência de uma mutação genética identificável não elimina a **SHUa** como possibilidade diagnóstica.

Mito

SHUa é tratada segura e efetivamente com plasmaférese / infusão de plasma.

Verdade

Embora a plasmaférese e a infusão de plasma tenham efeito inicial sobre anemia e plaquetas, seu efeito sobre a recuperação renal é menos notável. Além disso, a reposição dos fatores inibidores de complemento pela reposição de plasma não atinge o mecanismo de base da doença. O surgimento de medicações inibidoras dos sistema complemento, que agem na fisiopatologia da doença, modificou a evolução natural desta doença devastadora por ser um tratamento conhecido como “terapia alvo”. No entanto, os uso deste tipo de medicação deve ser cauteloso e a doença precisa ser bem documentada.



A SHUa É UMA DOENÇA CRÔNICA E, PORTANTO, O TRATAMENTO DEVE SER CRÔNICO

Qualquer que seja o tratamento escolhido para os pacientes com SHUa, é extremamente importante que ele seja seguido rigorosamente pois, devido a um defeito genético, a chance de voltarem os sintomas (muitas vezes graves) é grande.

Se o paciente estiver sob tratamento com Eculizumabe, é imprescindível que não haja falha nas infusões. A meia vida da medicação é de 11 dias e o intervalo das infusões é a cada 15 dias, intravenoso (infusão em 35 minutos). Caso haja impossibilidade de receber a infusão por qualquer motivo, o médico deve ser avisado.

Os benefícios do tratamento são contínuos e requerem adesão e disciplina com o tratamento.

NUNCA FIQUE COM DÚVIDAS, ESCLAREÇA-AS COM SEU MÉDICO

Você que é paciente ou cuidador, acompanhe nossas atualizações e conheça outras pessoas que, assim como você, estão diagnosticadas com SHUa. É importante fazer parte deste grupo. Vamos, juntos, caminhar para definir o tratamento que melhor se adapta a você.

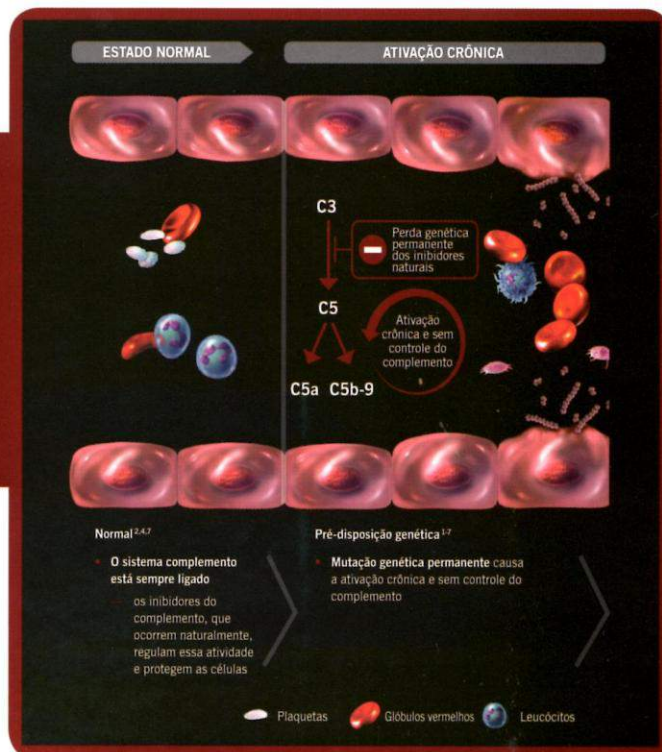
Acesse: afag.org.br



Desenvolvimento de Síndrome Hemolítica Urêmica atípica (SHUa)

A perda dos inibidores provoca a ativação crônica e sem controle do complemento¹⁻⁷

Referências: 1. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1844-1859. 2. Noris M, Remuzzi G. *N Engl J Med*. 2009;361:1676-1687. 3. Holers VM. *Immunol Rev*. 2008;223:300-316. 4. Loirat C, Noris M, Frémeaux-Bacchi V. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:1957-1972. 5. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V, Orphanet J Rare Dis. 2011;6:60. 6. Fang CJ, Richards A, Liszewski MK, et al. *Br J Haematol*. 2008;143:336-348. 7. Hirt-Minkowski P, Dickenmann M, Schifferli JA. *Nephron Clin Pract*. 2010;114:c219-c235.



MAT mediada pelo complemento, provoca dano progressivo na SHUa¹⁻⁴

Referências: 1. Noris M, Remuzzi G. *N Engl J Med*. 2009;361:1676-1687. 2. Loirat C, Noris M, Frémeaux-Bacchi V. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:1957-1972. 3. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1844-1859. 4. Fang CJ, Richards A, Liszewski MK, et al. *Br J Haematol*. 2008;143:336-348. 5. Hirt-Minkowski P, Dickenmann M, Schifferli JA. *Nephron Clin Pract*. 2010;114:c219-c235. 6. Sallée M, Daniel L, Piercecchi M-D, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2028-2032. 7. Neuhaus TJ, Calonder S, Leumann EP. *Arch Dis Child*. 1997;76:518-521. 8. Langman CB. Poster 0490. Presented at the 17th Congress of the European Hematology Association; June 14-17, 2012; Amsterdam, The Netherlands. 9. Loirat C, Macher M-A, Elomaleh-Berges M, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3421-3425. 10. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al; for the International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. *Blood*. 2006;108:1267-1279. 11. Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R, et al. *Nat Rev Nephrol*. 2011;1:23-35.

