

**SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÊMICA ATÍPICA PÓS-PARTO EM REMISSÃO  
APÓS TRATAMENTO COM ECULIZUMAB: SÉRIE DE CASOS E REVISÃO  
SISTEMÁTICA DE LITERATURA**

***POSTPARTUM ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME IN REMISSION  
FOLLOWING TREATMENT WITH ECULIZUMAB: CASE SERIES AND  
SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW***

Autores: Germano Glauber de Medeiros Lima<sup>1</sup>; Luís Fábio Barbosa Botelho<sup>2</sup>

1: Estudante de graduação em Medicina da Universidade Federal da Paraíba;

2: Hematologista do Hospital Universitário Lauro Wanderley e professor da Universidade Federal da Paraíba.

**RESUMO**

**Objetivos.** Fazer o relato de três casos de Síndrome Hemolítico-Urêmica atípica (SHUa) pós-parto associados a remissão da doença com o uso de Eculizumab, e realização de revisão sistemática da literatura acerca da relação entre SHUa e a gestação. **Métodos.** Realizadas análises dos prontuários de 3 pacientes diagnosticadas com SHUa pós-parto e tratadas com Eculizumab. Efetivada também revisão sistemática de literatura com busca em base de dados Pubmed acerca do tema. **Resultados.** São descritos 3 casos de mulheres acometidas por SHUa pós-parto, destacando-se a apresentação da anemia hemolítica microangiopática e os fenômenos de microangiopatia trombótica, com suas diferentes manifestações clínico-laboratoriais nestas pacientes, tratadas com sucesso com Eculizumab, permanecendo em remissão completa da doença desde então. Para a revisão sistemática foram selecionados 13 artigos, dos quais 11 afirmam que o período gestacional atua como um gatilho para desenvolvimento de SHUa, e, dentre esses, 7 estabelecem que a doença ocorre em sua maioria no pós-parto. Foi também encontrado que o diagnóstico diferencial da SHUa pós-parto faz-se principalmente com Síndrome HELLP e Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT), existindo parâmetros clínicos e laboratoriais que auxiliam nessa diferenciação. A ativação não controlada da via alternativa do complemento justifica atualmente o uso de terapia direcionada à fisiopatologia da doença com Eculizumab. **Conclusões.** A SHUa é

uma doença rara, potencialmente fatal, podendo apresentar-se no período gestacional, preferencialmente no pós-parto. É necessário um adequado manejo e diagnóstico diferencial para essa condição, que necessita de tratamento específico precoce e direcionado a sua fisiopatologia.

Palavras-chave: Síndrome Hemolítico-Urêmica Atípica; Gravidez; Anticorpos Monoclonais Humanizados.

## **ABSTRACT**

**Objectives.** Report three cases of postpartum atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) associated with disease remission using Eculizumab, and conduct a systematic literature review on the relationship between aHUS and pregnancy.

**Methods.** Performed analysis from medical records of 3 patients diagnosed with postpartum aHUS and treated with Eculizumab. It was also carried out a systematic literature review on Pubmed database on the subject. **Resultados.** 3 cases of women affected by postpartum aHUS are described, emphasizing the presentation of microangiopathic hemolytic anemia and phenomena of thrombotic microangiopathy, with their different clinical and laboratory manifestations in these patients, who were successfully treated with Eculizumab, remaining in complete remission since then. 13 articles were selected for the systematic review. 11 of them claim that gestation period acts as a trigger for the development of aHUS, and among these, 7 state that the disease occurs mostly in the postpartum. It was also found that the differential diagnosis of postpartum aHUS is made mainly with HELLP syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP), existing clinical and laboratory parameters which help in this differentiation. Uncontrolled activation of the alternative complement pathway currently justifies the use of targeted therapy to the disease physiopathology with Eculizumab. **Conclusions.** aHUS is a rare and potentially fatal disease, which may introduce itself during pregnancy, preferably after delivery. Proper management and differential diagnosis are necessary for this condition, which requires early specific treatment directed its physiopathology.

Keywords: Atypical Hemolytic Uremic Syndrome; Pregnancy; Antibodies, Monoclonal, Humanized.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome Hemolítico-Urêmica atípica (SHUa) é uma doença rara, de origem genética, de alta mortalidade, caracterizada por ativação crônica não controlada do complemento<sup>1,2</sup>, definida pela tríade: anemia hemolítica microangiopática não imune (teste de Coombs direto negativo) com presença de esquizócitos, trombocitopenia (Plaquetas < 150.000/mm<sup>3</sup>) e insuficiência renal aguda<sup>1,3</sup>, levando à ocorrência de dano endotelial e fenômenos de microangiopatia trombótica (MAT)<sup>1</sup>. Essa síndrome tem como causa a presença de defeitos herdados e/ou adquiridos na regulação do sistema complemento, ocorrendo uma hiperativação de sua via alternativa (VA).<sup>4,5,6</sup>

O papel da via alternativa do complemento está bem descrito na fisiopatologia da SHUa, quando mutações genéticas associadas ao complemento causam perda permanente no controle da regulação deste.<sup>1,2</sup>

A ativação crônica e não controlada do complemento leva a efeitos clínicos devastadores<sup>2</sup>, levando à ativação de plaquetas, leucócitos e células endoteliais<sup>5</sup>, além de provocar a lesão histológica típica da SHU, que é a aparição de MAT sistêmica, afetando preferencialmente os vasos renais<sup>1</sup>, contudo, cérebro, coração, pulmões e trato gastrointestinal também podem sofrer danos.<sup>3</sup>

A SHUa é considerada patologia extremamente rara<sup>1</sup>, que aparece de forma esporádica ou familiar<sup>4</sup>, e existem poucos dados acerca de sua real incidência e prevalência, sendo assim limitado o conhecimento da epidemiologia verdadeira da doença.<sup>1,3</sup> Ela afeta majoritariamente crianças e adultos jovens, mas pode aparecer em qualquer idade da vida<sup>1</sup>. Durante a infância, estudos apontam que a doença aparece igualmente entre os sexos, enquanto na idade adulta mulheres são mais afetadas<sup>1,3</sup>. Estima-se atualmente que nos Estados Unidos haja uma incidência anual de 1-2 casos/milhão de habitantes, enquanto na Europa se observou incidência de 0,11 casos/milhão de habitantes.<sup>1</sup>

Estudos já realizados têm mostrado que aproximadamente 60% dos pacientes com SHUa são portadores de mutações nos genes reguladores do complemento (CFH, MCP, CFI, trombomodulina, C3 e fator B), todas ocasionando desregulação da VA através da inativação de proteínas que realizam a função regulatória ou aumentando a ativação da C3-convertase.<sup>1,3,7</sup>

A SHUa pode ser desencadeada por quadros infecciosos em até 50-80% dos pacientes, especialmente aqueles do trato respiratório superior (H1N1), varicela, além de diarreia por gastroenterite (incluindo casos de SHU típica relacionada à infecção por Shiga toxina - STEC-SHU).<sup>3</sup>

Em mulheres, a gestação, e, em especial, o período pós-parto, são importantes fatores desencadeantes, sendo que cerca de 20% das portadoras de SHUa têm o seu evento inicial da doença na gravidez/puerpério, sendo 80% destas no período pós-parto.<sup>1,3,8,9</sup> Foi demonstrado também que estes casos apresentam prognóstico severo, com mais de dois terços das pacientes atingindo IRC, a maioria após um mês do evento inicial, quando tratadas apenas com suporte plasmático.<sup>9</sup>

A apresentação clínica da SHUa é geralmente abrupta.<sup>1,3</sup> O quadro mais comumente se caracteriza pela tríade anemia hemolítica microangiopática não imune, trombocitopenia e falência renal aguda.<sup>1,3</sup> Também estão presentes níveis elevados de lactato desidrogenase (DHL), níveis indetectáveis de haptoglobina e são observados esquizócitos à hematoscopia; juntos, esses achados confirmam a presença de hemólise intravascular.<sup>1</sup> A observação de níveis elevados de creatinina sérica, baixa taxa de filtração glomerular ou a presença de proteinúria e/ou hematúria são indicativos de disfunção renal<sup>1</sup>. Hipertensão arterial por sobrecarga de volume também é frequente.<sup>1,3</sup>

Em virtude da rápida evolução e da gravidade da MAT, é necessário estabelecer um diagnóstico diferencial imediato do ponto de vista sindrômico, de modo que o paciente receba um tratamento de suporte já nas primeiras horas de admissão.<sup>1</sup>

Classicamente existem duas entidades clínicas caracterizadas por lesões de MAT primária, com causas e fisiopatologias diferentes: PTT e SHU.<sup>1</sup> Enquanto a PTT tem como causa uma deficiência grave da atividade da enzima ADAMTS 13, a SHU pode apresentar-se na forma típica ou atípica.<sup>1,7</sup> Em 90% dos casos de SHU, a forma típica ou STEC-SHU está presente, ocorrendo em decorrência de infecção pela Shiga toxina a partir de alimentos contaminados, cursando com quadros de diarreia sanguinolenta característicos, recorrência rara e melhor prognóstico.<sup>1,7</sup> Diferencia-se da SHUa por apresentar-se em evento único, enquanto a forma atípica é entidade crônica e recidivante, desencadeada por ativação descontrolada do complemento.<sup>1</sup>

Em virtude da dificuldade de identificação da etiologia da MAT apenas através da clínica, parâmetros laboratoriais auxiliam no diagnóstico diferencial, entre eles a plaquetometria e a severidade das alterações na função renal.<sup>1</sup> Em geral, a PTT apresenta-se com trombocitopenia grave ( $<20.000/\text{mm}^3$ ) e moderada disfunção renal, enquanto a SHUa cursa com trombocitopenia moderada ( $50-100.000/\text{mm}^3$ ) e grave injúria renal. Apesar de esses parâmetros poderem orientar quanto ao diagnóstico, este estará melhor estabelecido através da determinação da atividade da ADAMTS13 e do teste da toxina Shiga em casos de diarreia invasiva.<sup>1</sup>

O tratamento da SHUa deve englobar duas estratégias distintas: terapia de suporte e tratamento específico para reverter o progresso da MAT.<sup>1</sup>

A terapia plasmática de suporte, apesar de ser capaz de manter temporariamente níveis normais de plaquetas e DHL em alguns pacientes, não modifica a desregulação do complemento e a MAT subjacente<sup>5</sup>, apresentando taxas de recuperação hematológica e renal inferiores a 50%, com ocorrência de IRC ou óbito em aproximadamente 33 a 40% dos pacientes já durante a primeira manifestação clínica da SHUa.<sup>5</sup>

O transplante renal também não se mostrou efetivo no controle da MAT, em virtude da alta taxa de reativação da doença, com perda do enxerto relatada em 60 a 90% dos pacientes no primeiro ano pós-transplante.<sup>5,7</sup>

O Eculizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que atua como inibidor do complemento terminal, ligando-se com alta afinidade ao C5 e bloqueando a geração de C5a e C5b-9 pró-inflamatórias.<sup>2,5</sup> Atualmente constitui-se no tratamento de escolha e único fármaco aprovado para a SHUa.<sup>1,2</sup>

A presença de um sistema complemento cronicamente ativado traz consequências clínicas devastadoras, e um manejo efetivo e precoce de pacientes com SHUa através do bloqueio da via final do complemento com Eculizumab previne a MAT e danos orgânicos terminais<sup>2</sup>, levando a uma redução rápida e sustentada desse processo, ocorrendo rápida melhora dos parâmetros hematológicos e renais, sucedidos por descontinuação de terapia plasmática e dialítica na maioria dos pacientes.<sup>1,2</sup>

## **OBJETIVOS**

Sabendo-se da ainda pequena literatura nacional acerca de SHUa e dos poucos casos descritos da enfermidade no período pós-parto e em tratamento com Eculizumab no Brasil, este trabalho tem como objetivos fazer o relato de três casos de SHUa pós-parto associados a remissão completa da doença com o uso de Eculizumab, e realização de revisão sistemática da literatura acerca da relação entre SHUa e o período gestacional.

## **MÉTODOS**

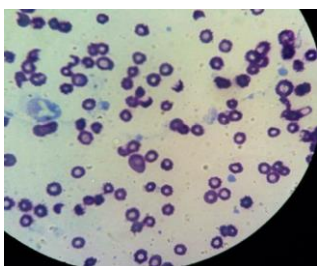
A metodologia escolhida é a de “estudo de caso”, do tipo qualitativo e descritivo, tendo sido realizadas análises dos prontuários de 3 pacientes diagnosticadas com SHUa pós-parto e tratadas com Eculizumab. Realizada também revisão sistemática da literatura em busca de artigos publicados que dissertassem acerca da relação entre SHUa e a gestação, utilizando a base de dados Pubmed, e os descritores “atypical hemolytic uremic syndrome” AND “pregnancy”, com filtros “Title/Abstract”, selecionando apenas textos escritos na língua inglesa no período entre 01 de janeiro de 2010 e 30 de Abril de 2016.

## **RESULTADOS**

### **Caso clínico 1:**

RGS, 23 anos, feminina, natural e procedente de João Pessoa, PB, GestIIPIIA0, puérpera, previamente hígida, deu entrada em pronto-socorro (PS) do Instituto Cândida Vargas com queda do estado geral e queixas de náuseas, vômitos, tonturas e anúria há 24 horas. Paciente consciente, orientada, dispneica (2+/4+), acianótica, icterícia (3+/4+), apresentando petéquias em membros inferiores, cefaleia, hipertensão e edema de membros inferiores (3+/4+). Relatava alta de maternidade há 2 dias, estando no quarto dia pós-operatório de cesariana, que transcorreu sem intercorrências. Referiu Doença Hipertensiva Específica da Gravidez, tendo utilizado Metildopa durante a gestação. Exames admissionais, em 22/08/13, mostravam: hemoglobina 3,4g/dL, Leucócitos 6.900/mm<sup>3</sup>, Plaquetas: 18.000/mm<sup>3</sup>, Ureia 286mg/dL, Creatinina 5,6mg/dL, Bilirrubina Total 8mg/dL (Bilirrubina indireta 7.6 mg/dL), transaminases, coagulograma e fibrinogênio normais; coombs direto negativo, DHL 7.900 UI/L. À hematoscopia havia 7-9 esquizócitos por campo

(FIGURA 1). Sob a hipótese diagnóstica de MAT e na indisponibilidade de dosagem da ADAMTS 13, iniciou infusão diária de 900 ml de plasma fresco associada à prednisona 1mg/kg, visto o serviço não dispor de plasmaférese, bem como sessões diárias de hemodiálise. Não havendo resposta clínica ou laboratorial satisfatória, e diante de injúria renal progressiva, a equipe assistente aventou a hipótese diagnóstica de SHUa. Foi então iniciado Eculizumab na dose de 900mg semanalmente durante 4 semanas, seguido de 1200mg quinzenalmente. Gradativamente, a função renal foi restabelecida e o regime dialítico foi reduzido até sua total suspensão. Os índices hematimétricos foram normalizados e a paciente seguiu para alta hospitalar mantendo infusão quinzenal do Eculizumab (VER TABELA 1).



**Figura 1** - Lâmina de sangue periférico evidenciando 9-10 esquizócitos por campo, denotando microangiopatia em atividade.

Fonte: própria

	Pré-Eculizumab	Pós-Eculizumab		
	22/08/13	10/10/13	24/04/14	23/10/14
<b>Hb (g/dl)</b>	3,4	8,2	12,3	13
<b>Leucócitos (mm<sup>3</sup>)</b>	6.900	5.070	4.700	6.700
<b>Plaquetas (mm<sup>3</sup>)</b>	18.000	299.000	303.000	295.000
<b>Ureia (mg/dl)</b>	286	42	30	40
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	5,6	1,3	0,8	0,6
<b>Bilirrubina total (mg/dl)</b>	8,0	0,35	0,30	0,28
<b>Bilirrubina indireta (mg/dl)</b>	7,6	0,09	0,12	0,15
<b>DHL (UI/L)</b>	7.900	297	300	337

**Tabela 1** - Exames laboratoriais da paciente RGS antes e após seu tratamento com Eculizumab

## **Caso clínico 2:**

IAS, 29 anos, feminina, natural e procedente de João Pessoa, PB, GestaltIIPIAI, com 37 semanas de idade gestacional. Admitida na Maternidade Frei Damião em 23/03/14, referindo intensa cefaleia frontal, apresentando PA 140x100mmHg, com edema de membros inferiores (++/4+). Exames admissionais mostravam hemoglobina 9,2mg/dL, Leucócitos 8.400/mm<sup>3</sup> com diferencial normal, Plaquetas 44.000/mm<sup>3</sup>, creatinina 1,2mg/dL, ureia 44mg/dL, ácido úrico 4,3mg/dL, AST 26mg/dL, ALT 10mg/dL, DHL 1.460UI/L, proteinúria de fita +++/4+. Sem história de intercorrências durante a gestação. Diagnosticada inicialmente como DHEG grave, foi tratada com sulfato de magnésio, e teve indicado o término da gestação por via alta. Realizou cesárea no mesmo dia, sem intercorrências. Evoluiu no segundo dia de pós-operatório com oligoanúria e piora progressiva dos parâmetros hematológicos e renais, fazendo um quadro de anemia hemolítica microangiopática associada a insuficiência renal aguda, com necessidade de terapia dialítica e transfusão de PFC, hemácias e plaquetas conforme necessário. Não apresentava sinais de alteração neurológica e negava dor abdominal ou diarreia. Em 27/03/14, seus exames mostravam hemoglobina 4,3mg/dL, Plaquetas 25.000/mm<sup>3</sup>, DHL 2.231UI/L, creatinina 4,0mg/dL, ureia 174mg/dL, Coombs direto negativo e presença de numerosos esquizócitos à hematoscopia. Sorologias para HIV, hepatite B, C e hemocultura foram negativas. Urocultura mostrou presença de Escherichia coli produtora de betalactamase de espectro estendido (ESBL). Realizada também coleta de sangue para medir a atividade da ADAMTS 13. Dada a baixa probabilidade de PTT e de STEC-SHU, foi levantada a hipótese diagnóstica de SHUa, e indicado o tratamento com Eculizumab, em esquema usual. Infundida a primeira dose em 31/03/14. Paulatinamente, apresentou melhora da diurese, função renal e parâmetros hematológicos (VER TABELA 2), com suspensão da hemodiálise após 2 semanas de tratamento. Atividade da ADAMTS 13 mostrou-se normal, e a paciente recebeu alta hospitalar em 28/04/14, encaminhada para acompanhamento ambulatorial e infusão do Eculizumab quinzenalmente.



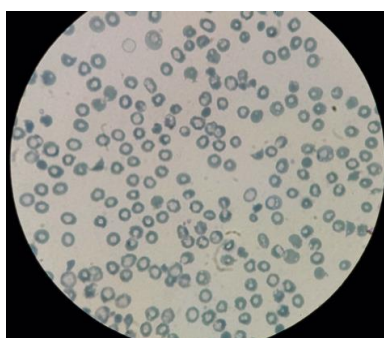
	23/03/14	27/03/14	31/03/14	05/04/14	16/04/14	28/04/14
<b>Hb (g/dl)</b>	9,8	4,3	5,9	6,7	7,6	7,5
<b>Leucócitos (mm<sup>3</sup>)</b>	10.800	8.800	12.400	10.300	5.600	2.500
<b>Plaquetas (mm<sup>3</sup>)</b>	34.000	25.000	52.000	99.000	170.000	145.000
<b>Ureia (mg/dl)</b>	48	174	219	145	64	49
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	1.2	4,0	6,13	4,2	2,0	1,6
<b>Bilirrubina total (mg/dl)</b>	0,8	1,6	0,8	0,48	0,59	0,6
<b>Bilirrubina indireta (mg/dl)</b>	0,4	1,2	0,5	0,17	0,26	0,3
<b>DHL (UI/L)</b>	1.460	2.231	1.500	1.045	355	257

**Tabela 2** - Exames laboratoriais da paciente IAS durante sua internação

### **Caso clínico 3:**

RSB, 30 anos, feminina, natural e procedente de Bayeux, PB, GestalPIA0, com 23 semanas e 3 dias de idade gestacional. Admitida no Instituto Cândida Vargas em 18/08/15, referindo hipertensão arterial prévia, em uso de 1,5g de Metildopa por dia, apresentando PA 210x130mmHg, negando cefaleia, escotomas visuais ou epigastralgia. Exames admissionais mostravam hemoglobina 10,9mg/dL, Leucócitos 13.000/mm<sup>3</sup> com diferencial normal, Plaquetas 111.000/mm<sup>3</sup>, PCR 12mg/L, creatinina 1,0mg/dL, ureia 64mg/dL, ácido úrico 5,1mg/dL, AST 55mg/dL, ALT 55mg/dL, DHL 994UI/L, Bilirrubina total 0,21mg/dL. Apresentou hipertensão arterial de difícil controle durante toda a gestação. Diagnosticada inicialmente como hipertensão arterial crônica associada a pré-eclâmpsia superposta, fez tratamento com sulfato de magnésio. Evoluiu com persistência dos altos níveis pressóricos, refratária ao tratamento medicamentoso. Realizada, então, indução do parto vaginal, com expulsão do conceito em 20/08/15. Apresentou no terceiro dia de pós-operatório melhora leve dos níveis pressóricos, porém exibiu oligúria e deterioração continuada dos parâmetros hematológicos e renais, estabelecendo-se um quadro de anemia hemolítica microangiopática associada a insuficiência renal aguda, com necessidade de terapia dialítica e transfusão de PFC, hemácias e plaquetas conforme necessário. Não apresentava alterações neurológicas e negava dor abdominal ou diarreia. Em 24/08/15, seus exames mostravam hemoglobina

6,5mg/dL, Plaquetas 67.000/mm<sup>3</sup>, DHL 4.387UI/L, creatinina 3,5mg/dL, ureia 112mg/dL, Coombs direto negativo e presença de numerosos esquizócitos à hematoscopia (VER FIGURA 2). Sorologias para HIV, hepatite B e C, hemocultura e urocultura negativas. Realizada também coleta de sangue para medir a atividade da ADAMTS 13. A paciente também apresentou leucocitose com desvio à esquerda, porém sem febre nem foco infeccioso detectado. Dada a baixa probabilidade de PTT e de STEC-SHU foi, então, estabelecida a hipótese de SHUa, e indicado o tratamento com Eculizumab, em esquema usual. Infundida a primeira dose em 27/08/15. A paciente apresentou melhora progressiva da diurese, função renal e parâmetros hematológicos (VER TABELA 3), com suspensão da hemodiálise após 2 semanas e 2 dias. Atividade da ADAMTS 13 mostrou-se normal, e a paciente recebeu alta hospitalar em 18/09/15, encaminhada para acompanhamento ambulatorial e infusão do Eculizumab quinzenalmente.



**Figura 2** - Lâmina de sangue periférico evidenciando 4-5 esquizócitos por campo, denotando microangiopatia em atividade.

Fonte: própria

	18/08/15	24/08/15	27/08/15	29/08/15	03/09/15	18/09/15
<b>Hb (g/dl)</b>	10,9	6,5	8,8	7,9	9,2	9,8
<b>Leucócitos (mm<sup>3</sup>)</b>	13.000	22.000	21.300	26.400	18.800	7.700
<b>Plaquetas (mm<sup>3</sup>)</b>	111.000	67.000	94.000	243.000	514.000	539.000
<b>Ureia (mg/dl)</b>	64	112	90	78	67	50
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	1,0	3,5	5,4	5,0	5,9	1,6
<b>Bilirrubina total (mg/dl)</b>	0,21	1,53	0,51	0,34	0,59	0,3
<b>Bilirrubina indireta (mg/dl)</b>	0,20	1,31	0,26	0,22	0,26	0,15
<b>DHL (UI/L)</b>	994	4.387	2.171	1.271	651	380
<b>AST (U/L)</b>	55	167	52	28	16	17
<b>ALT (U/L)</b>	55	76	53	41	26	20

**Tabela 3** - Exames laboratoriais da paciente RSB durante sua internação

## DISCUSSÃO

Foram localizados 25 artigos e realizada a leitura de todos os resumos, sendo selecionados 13 artigos, os quais tratavam de modo mais preciso acerca do tema em questão. Foram excluídos 7 artigos após a leitura de seus resumos, por não tratarem do objetivo do trabalho, e 5 artigos após a leitura de seus textos na íntegra, por não aprofundarem-se na relação entre SHUa e gestação, apenas citando genericamente o período gestacional como possível fator associado e o Eculizumab como um tratamento de escolha, não especificando seu uso em gestantes ou no pós-parto. (VER FIGURA 3).



**Figura 3 – Ilustração simplificada do processo de revisão sistemática de literatura.**

### Gestação como “gatilho” para a SHUa:

Onze artigos afirmam que o período gestacional atua como um gatilho para desenvolvimento de SHUa.<sup>9,11-20</sup> Dentre esses, 7 afirmam que a SHUa associada à gestação ocorre em sua maioria no período pós-parto.<sup>9,11,12,13,15,19,20</sup>

A gestação e, especialmente, o pós-parto, foram identificados recentemente como sendo um alto fator de risco para o desenvolvimento de SHUa em mulheres carregando defeitos herdados nos genes do complemento ou autoanticorpos contra suas proteínas reguladoras, pela predisposição ao desenvolvimento de desregulação na via alternativa do complemento.<sup>11,13</sup>

George, J.N., Nester, C.M. e Mcintosh, J.J. interpretam que mulheres com lesão renal aguda rapidamente progressiva no pós-parto podem apresentar uma etiologia mediada pelo complemento.<sup>12</sup>

Goodship et al. afirmam que gestação é uma condição onde níveis de proteínas do complemento estão fisiologicamente aumentados, decrescendo após seu término. O decréscimo de forma precoce no pós-parto pode ser um fator desencadeante da SHUa.<sup>19</sup>

Marina Noris et al. afirmam que mulheres com história de SHUa possuem risco elevado para novo evento da doença durante a gestação, e um risco ainda maior no pós-parto. O risco da doença é maior durante a segunda gravidez.<sup>20</sup>

### Epidemiologia:

Fakhouri et al. conduziram um estudo retrospectivo na França para observar a apresentação, os desfechos e a incidência de desregulação do complemento em mulheres com SHUa associada à gestação. Dos 100 casos de mulheres com a doença, 21 se apresentaram na gestação, com 79% destas sendo no pós-parto.<sup>9,20</sup>. Submetidas a tratamento com reposição plasmática, a injúria renal foi severa, com 81% dos pacientes necessitando de hemodiálise na fase aguda da doença, e 62% dos pacientes atingiram rins em fase terminal em menos de 1 mês após o episódio de SHUa.<sup>9,11</sup>

Ainda neste estudo, os autores propõem que a MAT em geral ocorre em uma a cada 25 mil gestações.<sup>23</sup> Já outros dois artigos sustentam que a SHUa ocorre em uma a cada 25 mil gestações.<sup>11,13</sup>

Amorim et al. fala que a síndrome possui alta morbimortalidade materna em longo prazo, com mais da metade dos pacientes desenvolvendo doença renal em fase terminal em menos de 1 mês. Afirma ainda que mutações são encontradas em aproximadamente 70% dos pacientes com SHUa relacionado à gestação, enquanto que essa relação foi de 85% na coorte francesa.<sup>9,13</sup>

George, J.N., Nester, C.M. e Mcintosh, J.J. colocam que a incidência de SHUa associada à gestação não é bem conhecida, sendo provavelmente similar à PTT, sendo essa incidência mais comum no pós-parto.<sup>12</sup>

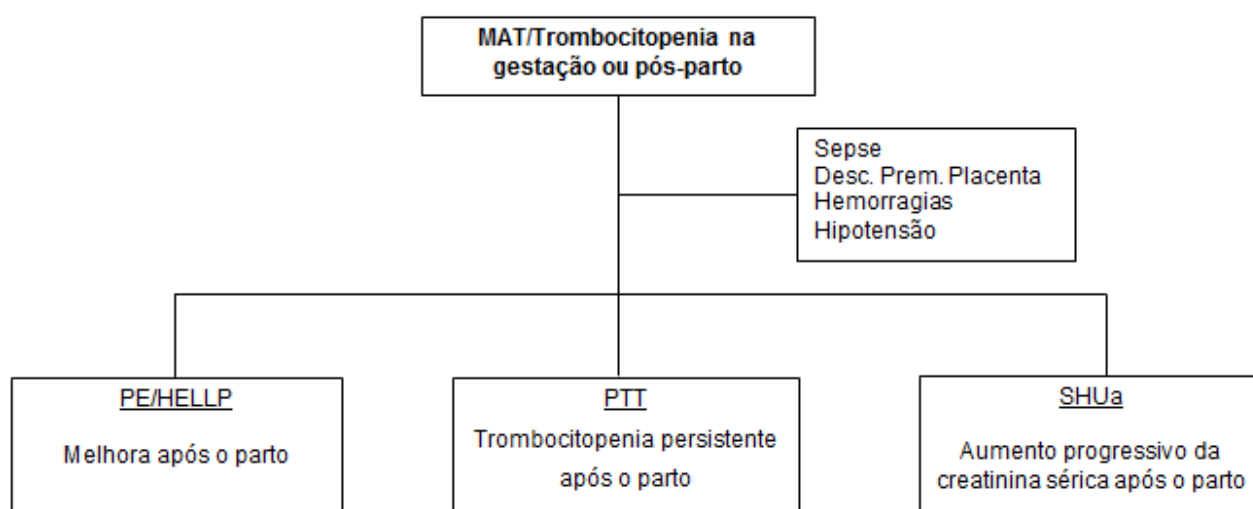
Marina Noris et al. informa que mulheres com desregulação do complemento devem ser informadas do risco de 20% de desenvolver SHUa; logo toda gestação nessas pacientes deve ser monitorizada. Afirma também que SHUa associada à gestação pode eventualmente ocorrer como uma complicação da pré-eclâmpsia.<sup>20</sup>

Diagnóstico diferencial:

Quanto ao diagnóstico diferencial entre as síndromes causadoras de MAT na gestação, 4 artigos colocam os seguintes diagnósticos como as principais hipóteses a serem consideradas: síndrome HELLP, PTT e SHUa.<sup>11,12,13,15</sup>

Saad et al. colocam que o diagnóstico de SHUa na gestação pode ser um desafio, já que essa condição mimetiza outras condições que devem ser excluídas, como síndrome HELLP, PTT e STEC-SHU. Embora seja de difícil distinção, torna-se imperativo realizar o diagnóstico correto em um tempo apropriado para o tratamento adequado desses pacientes, e alguns parâmetros laboratoriais podem auxiliar no correto diagnóstico.<sup>11</sup>

George, J.N., Nester, C.M. e Mcintosh, J.J. afirmam que quando uma mulher grávida ou no pós-parto apresenta-se com severa anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia, 3 síndromes que requerem tratamento imediato devem ser consideradas: Síndrome HELLP, PTT e SHUa. Devido às semelhanças na sua apresentação clínica, a distinção entre essas condições geralmente não é clara. Contudo, as mesmas possuem diferentes etiologias e fisiopatologias. Outras complicações relativas à gestação podem cursar com anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e lesão renal aguda (VER FIGURA 3):<sup>12</sup>



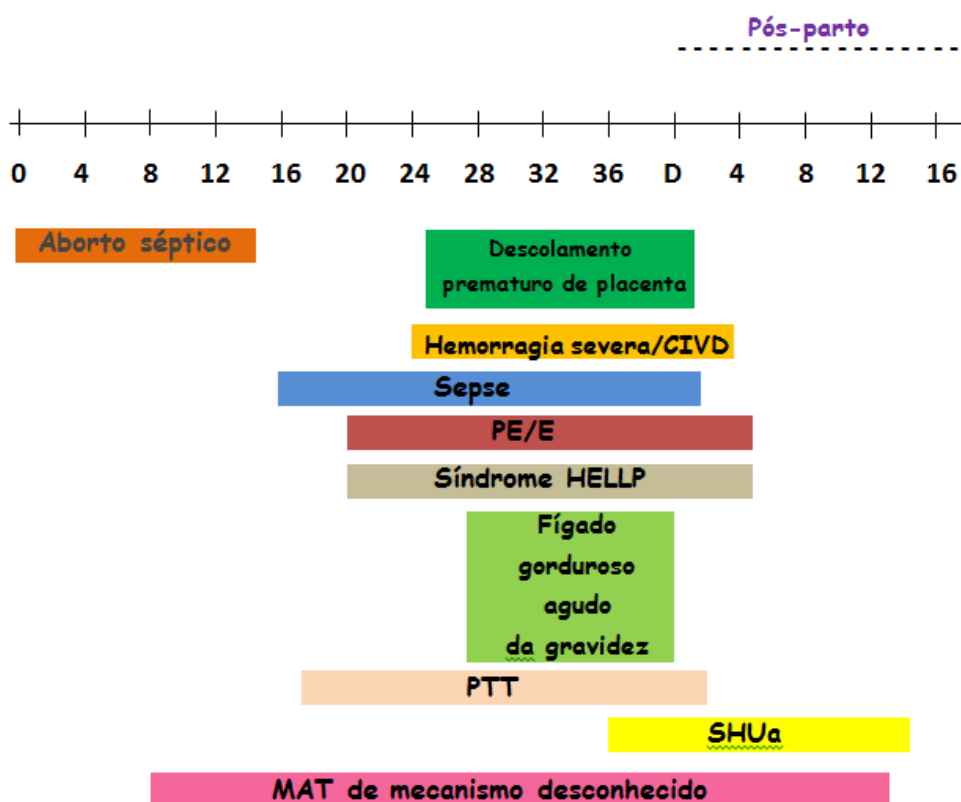
**Figura 4** – Ilustração simplificada acerca das principais etiologias de Anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia na gestação.

A síndrome HELLP é muito mais comum que PTT e SHUa. Se a HELLP está presente, deve-se determinar se existe ou não o diagnóstico de PTT ou SHUa concomitante. A obtenção da atividade da ADAMTS 13 deve ser considerada na avaliação inicial, auxiliando na identificação do correto diagnóstico.<sup>12</sup>

Segundo Saad et al., a síndrome HELLP tipicamente se resolve após o parto e a hemólise é menos severa. Recomenda a realização de estudo molecular e genético para a confirmação do diagnóstico de SHUa.<sup>11</sup>

Cañigral et al. concluem que existe a necessidade de identificar a SHUa como uma entidade grave e causadora de MAT na gestação e pós-parto, especialmente quando há uma severa alteração da função renal.<sup>22</sup>

Fakhouri et al colocam que complicações hipertensivas na gestação ainda são as principais causas de injúria renal aguda nesse período. Outras causas são vistas na figura a seguir, de acordo com o período mais frequente de suas aparições (VER FIGURA 4).<sup>15</sup>



**Figura 5 – Principais causas de IRA na gestação, de acordo com o período mais frequente de suas aparições.** CIVD: Coagulação Intravascular Disseminada; PE/E: Preeclâmpsia/Eclâmpsia; PTT: Púrpura Trombocitopênica Trombótica; SHUa: Síndrome Hemolítico-Urêmica atípica; MAT: Microangiopatia Trombótica

Saad et al. e George, J.N., Nester, C.M. e McIntosh, J.J. afirmam em seus artigos que dada a dificuldade no diagnóstico diferencial entre síndrome HELLP, PTT e SHUa, é necessária essa diferenciação através de critérios clínicos e laboratoriais, propondo tabelas que explicitam as características mais importantes de cada doença<sup>11,12</sup>. Tais tabelas estão aqui sintetizadas (VER TABELA 4):

	<b>PE/HELLP</b>	<b>PTT</b>	<b>SHUa</b>
<b>Incidência (por 100.000 gestações)</b>	1000	1	Desconhecido; talvez seja similar à PTT
<b>Período de ocorrência na gestação/pós-parto</b>	Por definição, ocorre após 20 semanas; mais comum próximo ao termo e até 3 dias de pós- parto	Pode ocorrer em qualquer período na gestação, mas é mais comum próximo ao termo e nas semanas pós- parto	Pode ocorrer em toda a gestação, mas é mais comum no pós-parto
<b>Recuperação após o parto</b>	1 semana (melhora entre 24 -36h)	Sem recuperação	Sem recuperação/ creatinina em ascensão
<b>Pressão arterial</b>	≥ 160/110 mmHg, por definição	Normal	Alta, relacionada à IRA
<b>Anormalidades neurológicas</b>	Ocasionalmente presentes	Geralmente presentes (severas em 30% dos casos)	Ocasionalmente presentes
<b>MAT/Trombocitopenia</b>	Moderada/ mais de 20.000/mm <sup>3</sup>	Severa/ 20.000/mm <sup>3</sup> ou menos	Moderada/ Mais de 20.000/mm <sup>3</sup>
<b>Injúria renal aguda (IRA)</b>	Pouca/ moderada	Pouca/moderada	Severa/Progressiva
<b>DHL (UI/L)</b>	≥ 600	≥ 1000	≥ 1000
<b>ADAMTS13&lt;10%</b>	Não ocorre	Típico	Pouco típico
<b>Transaminases hepáticas</b>	Usualmente aumentadas	Geralmente normais	Geralmente normais
<b>Terapêutica específica</b>	Parto é curativo	Plasmaférese	Agente anti- complemento

**Tabela 4** – Tabela comparativa das manifestações clínicas e laboratoriais de SHUa, PTT e Síndrome HELLP/Pré-eclâmpsia

## Tratamento:

11 artigos citaram o Eculizumab como a melhor terapia específica para a SHUa associada à gestação.<sup>11-18,20,22,23</sup>

Cañigral et al. afirmam que trabalhos mostrando o tratamento dessas pacientes com anti-C5 ainda são escassos, e muitas dúvidas acerca da duração deste ainda permanecem. A resposta à terapia plasmática não é comum nesses casos, e o Eculizumab deve ser instituído o mais precocemente possível. Sugere que uma vez que a resposta terapêutica esteja completa e que sejam excluídas alterações genéticas, o medicamento poderia ser suspenso.<sup>22</sup>

Fakhouri, F., Vercel C., Frémeaux-Bacchi V. esclarecem que o tratamento da desregulação do complemento deve ter como objetivo a inibição da ativação do mesmo. A terapia de reposição plasmática falha em recuperar a função renal em 80% das pacientes com SHUa gestacional. Atualmente, o melhor tratamento e único disponível para a inibição da ativação do complemento é o Eculizumab. Na SHUa pós-parto ele deve ser considerado precocemente, pois seu uso precoce provavelmente estimula a recuperação renal.<sup>15</sup>

James N. George et al consideram que apesar de as consequências em longo prazo do tratamento com Eculizumab na SHUa não serem bem definidas ainda, na falta de uma terapia específica efetiva muitas pacientes desenvolverão doença renal em fase terminal.<sup>12</sup>

Amorim et al considera que a ativação não controlada da via alternativa do complemento justifica o uso de terapia com Eculizumab, induzindo bloqueio no complemento terminal. Não existem evidências significativas acerca da duração apropriada para o tratamento nesses casos.<sup>13</sup>

Saad et al. afirmam que apesar do possível sucesso inicial com a terapia de reposição plasmática na SHUa, os padrões anormais de ativação do complemento e a MAT provavelmente persistem, com o risco de danos orgânicos irreversíveis, especialmente renais. O Eculizumab aumenta a contagem plaquetária, melhora a função renal e diminui a necessidade de terapia dialítica, além de melhorar a qualidade de vida em geral. Os autores propõem, ainda, uma tabela com as medidas terapêuticas iniciais a serem adotadas em uma paciente com suspeita de SHUa (VER FIGURA 5)<sup>11</sup>.



Tratamento inicial proposto para a SHUa
Iniciar terapia de reposição plasmática (após coleta de ADAMTS 13 ou outros exames relevantes)
Evitar transfusão de plaquetas
Considerar altas doses de corticoide (prednisona 1 mg/Kg/dia)
Iniciar terapia renal substitutiva se necessário para tratamento de hipercalemia, edema pulmonar, acidose metabólica e uremia
Transfusão de concentrado de hemácias, mantendo uma hemoglobina > 7 g/dL
Caso o diagnóstico de SHUa seja confirmado, considerar terapia prolongada com inibidor do complemento (Eculizumab)

**Figura 6** – Tratamento inicial proposto para pacientes com suspeita de SHUa.

## CONCLUSÃO

Este trabalho conclui que a SHUa é uma doença rara, potencialmente fatal, que ainda carece de grandes estudos na literatura, porém as evidências existentes são suficientes para afirmar que uma de suas principais apresentações ocorre durante o período gestacional, em especial no pós-parto. Saber manejar casos suspeitos e realizar um adequado diagnóstico diferencial, além de estabelecer um tratamento específico precoce e direcionado à fisiopatologia da doença, é um verdadeiro desafio dentro dessa patologia.

## REFERÊNCIAS

- 1 - CAMPISTOL, J.M. et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. **Nefrología**, v. 35, n. 5, p. 421-447, 2015.
- 2 - COFIELL, R. et al. Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. **Blood**, v. 125, n. 21, p. 3253-3262, 2015.
- 3 - LOIRAT, C.; FRÉMEAUX-BACCHI, Véronique. Atypical hemolytic uremic syndrome. **Orphanet J Rare Dis**, v. 6, n. 1, p. 60, 2011.
- 4 - VAISBICH, M.H. et al. Uso do eculizumab na síndrome hemolítica urêmica atípica: relato de caso e revisão da literatura. **J. bras. nefrol**, v. 35, n. 3, p. 237-241, 2013.
- 5 - LEGENDRE, C.M. et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic–uremic syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 23, p. 2169-2181, 2013.
- 6 - MACHE, C.J. et al. Complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 4, n. 8, p. 1312-1316, 2009.
- 7 - TEIXEIRA, C.I. et al. Use of Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome after renal transplantation. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 37, n. 1, p. 127-130, 2015.
- 8 - DELMAS, Y. et al. Post-partum atypical haemolytic-uraemic syndrome treated with eculizumab: terminal complement activity assessment in clinical practice. **Clinical kidney journal**, v. 6, n. 2, p. 243-244, 2013.
- 9 - FAKHOURI, F. et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 21, n. 5, p. 859-867, 2010.
- 10 - CHATELET, V. et al. Safety and Long-Term Efficacy of Eculizumab in a Renal Transplant Patient with Recurrent Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. **American Journal of Transplantation**, v. 9, n. 11, p. 2644-2645, 2009.
- 11 - SAAD, A.F. et al. Pregnancy-Associated Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. **AJP reports**. 6(1):e125-8. 2016.
- 12 - GEORGE, J.N., NESTER, C.M., MCINTOSH, J.J. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. **Hematology** / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program. 2015:644-8. 2015.

- 13 - AMORIM, E.D.S. et al. Eculizumab in pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome: insights for optimizing management. **Journal of nephrology**. 28(5):641-5. 2015.
- 14 - MUSSONI ,M.P. et al. Innovative therapeutic approach: sequential treatment with plasma exchange and eculizumab in a pregnant woman affected by atypical hemolytic-uremic syndrome. **Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis**. 51(2):134-6. 2014.
- 15 - FAKHOURI, F., VERCEL C., FRÉMEAUX-BACCHI V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**. 7(12):2100-6. 2012.
- 16 - BROWN, J.H. et al. Postpartum aHUS secondary to a genetic abnormality in factor H acquired through liver transplantation. **American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons**. 12(6):1632-6. 2012.
- 17 - FRÉMEAUX-BACCHI V. et al. [Atypical hemolytic-uremic syndrome related to abnormalities within the complement system]. **La Revue de médecine interne / fondée ... par la Société nationale française de médecine interne**. 32(4):232-40. 2011.
- 18 - KOSE, O. et al. New treatment options for atypical hemolytic uremic syndrome with the complement inhibitor eculizumab. **Seminars in thrombosis and hemostasis**. 36(6):669-72. 2010.
- 19 - GOODSHP, T.H. KAVANAGH, D. Pulling the trigger in atypical hemolytic uremic syndrome: the role of pregnancy. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**. 21(5):731-2. 2010.
- 20 - NORIS, M et al. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. **GeneReviews**<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. 2007 Nov 16 [updated 2013 Aug 08].
- 21 - FAKHOURI, F et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**. 21(5):859-67. 2010.
- 22 - CAÑIGRAL, C et al. Eculizumab for the treatment of pregnancy-related atypical hemolytic uremic syndrome. **Annals of hematology**. 93(8):1421-2. 2014.
- 23 - ARDISSINO, G et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome in pregnancy. **Obstetrics and gynecology**. 122(2 Pt 2):487-9. 2013.