

SISTEMA COMPLEMENTO ASSOCIADO Á SÍNDROME HEMOLÍTICA URÊMICA ATÍPICA

COMPLEMENT SYSTEM ASSOCIATED WITH ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME

Isac Cardoso dos Santos¹

Fábio Castro Ferreira.²

Murilo Barros-Silveira³

Marcela Massaro Ribeiro da Silva⁴

RESUMO

O Sistema Complemento (SC) é constituído por uma “cascata” enzimática que ajuda na defesa contra infecções, mecanismo essencial na imunidade inata que ajuda no rápido reconhecimento e eliminação de patógenos. Deficiências nesta regulação e/ou ativação do SC, podem ocasionar doenças e síndromes, sendo de origem genética ou adquirida. A síndrome hemolítica urêmica atípica (SHUa) é uma doença genética, a qual ocorre uma alteração nas proteínas que regulam o sistema complemento, levando à destruição das células endoteliais, eritrócitos e leucócitos. O objetivo abordar a importância do sistema complemento, sua regulação e a relação da deficiência de proteínas que podem ocasionar doenças genéticas como a Síndrome hemolítica urêmica atípica. As proteínas mais relacionadas com a SHUa são as do fator H, I e CD46, classificadas como proteínas reguladoras do SC, estas protegem as células hospedeiras da ativação descontrolada do complemento. Outra proteína importante é a trombosmodulina, uma glicoproteína endotelial que desempenha um papel importante na cascata de coagulação. As características clínicas da doença ocorrem principalmente em crianças, e em casos mais graves pode ocorrer transplante renal, e mesmo assim pode ocorrer rejeição ao transplante. O principal medicamento utilizado para tratamento é o eculizumab. Foi possível evidenciar que a SHUa está diretamente ligada a deficiências de proteínas do sistema complemento e por ser rara, ainda não conta com um tratamento específico e o diagnóstico ainda é inespecífico.

¹ Biomédico (FAP). Especialista em Imunologia Clínica pela Faculdade Metropolitana do Estado de São Paulo (FAMEESP). Mestrando em Ciências Biológicas pelas UFG. E-mail: isacbiomed21@gmail.com

² Biomédico (PUC-GOIÁS). Especialista em Saneamento Ambiental pela Universidade Federal de Goiás (UFG). Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás (UFG). Professor do Centro Universitário UniCambury. E-mail: fabio.castrof@hotmail.com

³ Biomédico (PUC-GOIÁS). Especialista em Microbiologia Clínica (Unyleya). Mestre e Doutorando em Biologia da Relação Parasito-Hospedeiro (Imunologia Aplicada) pela UFG. Professor da Faculdade de Inhumas (FacMais). Biomédico responsável Técnico pelo Laboratório de Imunidade Natural e Imunoparasitologia da Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da UFG. E-mail: murilobarros@ufg.br

⁴ Professora Orientadora do curso de Pós-Graduação em Imunologia, Faculdade Metropolitana do Estado de São Paulo (FAMEESP). E-mail: marcelaa.ribeiro@hotmail.com

Palavras-chave: Doenças autoimunes. Síndrome hemolítica urêmica. Sistema complemento.

ABSTRACT

The Complement System (CS) is made up of an enzymatic “cascade” that helps defend against infections, an essential mechanism in innate immunity that helps in the rapid recognition and elimination of pathogens. Deficiencies in this regulation and/or activation of the SC can cause diseases and syndromes, whether of genetic or acquired origin. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a genetic disease, in which there is an alteration in the proteins that regulate the complement system, leading to the destruction of endothelial cells, erythrocytes and leukocytes. The objective is to address the importance of the complement system, its regulation and the relationship between protein deficiency that can cause genetic diseases such as atypical hemolytic uremic syndrome. The proteins most related to aHUS are factor H, I and CD46, classified as SC regulatory proteins, which protect host cells from uncontrolled complement activation. Another important protein is thrombomodulin, an endothelial glycoprotein that plays an important role in the coagulation cascade. The clinical characteristics occur mainly in children, and in more severe cases kidney transplantation may occur, and even then, transplant rejection may occur. The main medication used for treatment is eculizumab. It was possible to demonstrate that aHUS is directly linked to deficiencies in complement system proteins and, as it is rare, there is still no specific treatment and the diagnosis is still non-specific.

Keywords: Autoimmune diseases. Hemolytic uremic syndrome. Complement system.

1 INTRODUÇÃO

O Sistema Complemento (SC) é constituído por uma “cascata” enzimática que ajuda na defesa contra infecções, mecanismo essencial na imunidade inata que ajuda no rápido reconhecimento e eliminação de patógenos. O SC consiste em mais de 30 diferentes proteínas, que no soro são precursores enzimáticos inativos conhecidos com zimógenos e em sua maioria são sintetizadas no fígado e distribuída através do plasma e das superfícies celulares (DUNKELBERGER et al., 2010).

As principais funções do SC são: lise celular por opsonização, geração de mediadores inflamatório e modulação da resposta do sistema imunológico adaptativo (ITURRY-YAMAMOTO; PORTINHO, 2001; WALLPORT, 2001). A ativação do SC é crucial e ocorre por três vias e todas convergem para a formação da C3 convertase, enzima essencial para resposta imune. Deficiências nesta regulação e/ou ativação do SC, podem ocasionar doenças e síndromes, sendo de origem genética ou adquirida (FERREIRA et al., 2019).

A Síndrome Hemolítica Urêmica Atípica (SHUa) é uma doença genética, a qual ocorre uma alteração nas proteínas que regulam o sistema complemento levando à

destruição das células endoteliais, eritrócitos e leucócitos, células importantes para os processos de defesas, inflamatórios e de reconstituição tecidual (SEPÚLVEDA et al., 2018; MOTA et al., 2021). Esta doença sistêmica afeta os rins, cérebro, coração, pulmões, trato gastrointestinal, pâncreas e pele. Anormalidades adquiridas e genéticas da regulação do complemento podem ser identificadas em aproximadamente 70% dos pacientes. Quando não tratado ou a demora para o diagnóstico, o prognóstico geralmente é ruim, mais da metade dos pacientes morrem ou desenvolvem doença renal em estágio terminal dentro de 1 ano (BOYER & NIAUDET, 2022; VILARDOURO et al., 2022).

O objetivo desta revisão bibliográfica é abordar a importância do sistema complemento, sua regulação e a relação da deficiência de proteínas que podem ocasionar doenças como a Síndrome hemolítica urêmica atípica.

2 METODOLOGIA

Neste artigo foi realizada uma abordagem qualitativa, para a identificação de produções relevantes ao tema entre 2000 e 2022. Adotou-se a revisão integrativa da literatura. A coleta de dados procedeu-se nos dias 10 de janeiro de 2022 a 30 de maio de 2022, por meio de consultas ao acervo da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO) Brasil, National Institutes of Health (NIH), PubMed Central (PMC) com a associação dos descritores: doenças autoimunes, síndrome hemolítica urêmica atípica, sistema complemento e vias do sistema complemento.

Para composição do corpus, os critérios de inclusão foram: artigos e/ou revistas, livros que abordassem os temas “doenças autoimunes, deficiência do sistema complemento, síndrome hemolítica urêmica atípica”, publicados nos anos de 2000 a 2022, em português, inglês e espanhol, com os resumos disponíveis nas bases de dados selecionadas. Os critérios de exclusão foram: cartas ao leitor, réplicas e duplicatas, editais, opiniões, comentários e aqueles que não contemplavam o objetivo proposto pelo estudo.

Ativação e Regulação do Sistema Complemento

O Sistema Complemento (SC) é composto por um conjunto de mais de trinta proteínas que estão solúveis no plasma ou distribuídas na membrana celular de diversas células. É um dos principais mecanismos efetores da imunidade humoral e da imunidade inata (ABBAS et al., 2019). As proteínas do sistema complemento são produzidas pelos hepatócitos, macrófagos/monócitos e células epiteliais do trato gastrointestinal e urinário (FERREIRA et al., 2019). Normalmente, se encontram inativadas e somente podem ser ativadas diretamente por microrganismos ou indiretamente por anticorpos que estão ligados a microrganismos, levando a uma cascata de reações que acontecem na superfície do patógeno (ABBAS et al., 2019).

A ativação do complemento envolve uma sequência de proteólises gerando complexos enzimáticos com atividade proteolítica (ZIPFEL & SKERKA, 2009). Os produtos da ativação do complemento são covalentemente ligados às superfícies celulares de patógenos ou de anticorpos e apresentam funções diretas no processo imunológico como a opsonização e neutralização de agentes infecciosos favorecendo a fagocitose, o complexo de ataque a membrana (MAC) causando a citólise do microrganismo, a quimiotaxia de leucócitos, a liberação de histamina dos mastócitos e basófilos, a vasoconstrição e o aumento da permeabilidade dos vasos (ITURRYAMAMOTO; PORTINHO, 2001; KAVANAGH & GOODSHIP, 2006).

Vias de Ativação

O SC pode ser ativado através de três vias: a via clássica, que é ativada por anticorpos ligados a antígenos, a via alternativa, que é ativada a partir da superfície de células microbianas na ausência de anticorpos, e a via de lectina, que é ativada por uma lectina plasmática que se liga as manoses presentes nas superfícies de microrganismos (**figura 1**) (MURPHY, 2014). Cada via se diferencia pela forma de ativação e são responsáveis pelo início da cascata proteolítica resultando no início da via de ataque a membrana (ABBAS et al., 2019).

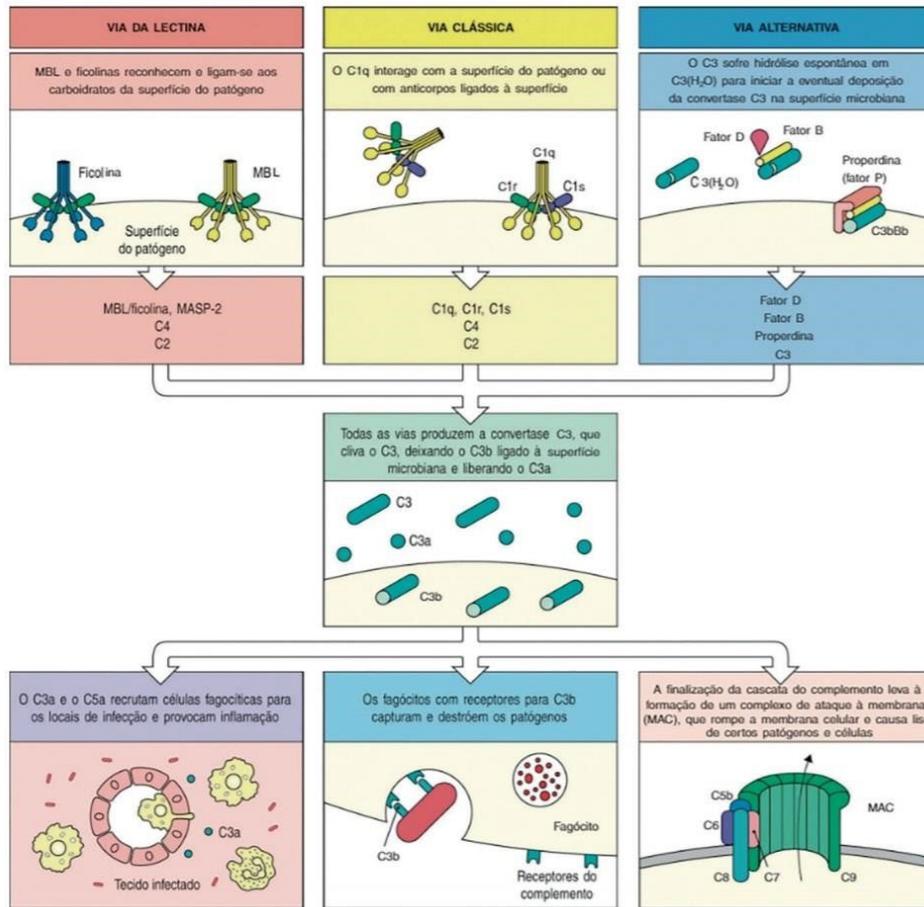


Figura 1. As diferentes vias do sistema complemento e seus mecanismos de ativação.
 Fonte: Murphy (2014, p. 51).

Via Clássica

A via clássica é iniciada com a ativação do complexo C1 que é capaz de reconhecer anticorpos e antígenos que estão na superfície dos patógenos. O complexo C1 (**Figura 2**), é constituído de uma grande unidade superior denominada C1q e duas serinas-proteases, C1r e C1s. A parte de reconhecimento do complexo C1 está localizada na molécula Cq1 que se liga aos domínios Ch2 de IgG ou aos domínios de Ch3 de IgM, onde esses estão ligados a antígenos presentes na membrana plasmática do microrganismo. Após essa ligação, a enzima C1r cliva a C1s, formando uma serina-protease ativa (ZIPFEL & SHERKA, 2009). A enzima C1s cliva

a proteína seguinte da cascata, C4, formando moléculas de C4a e C4b. C4 é homologa a C3, e como C4b e C3b possuem ligações tioésteres similares elas formam então ligações covalentes com o complexo antígenoanticorpo, bem como a superfície celular microbiana. A agregação da proteína C4b garante que a ativação da via clássica continue pela superfície celular no imunocomplexo (MURPHY, 2014).

Posteriormente a proteína C2 gera um complexo com a o C4b que está aderido a membrana celular e esse complexo é clivado pela enzima C1s gerando as proteínas C2a e C2b. A proteína C2b se encontrará solúvel enquanto a proteína C2a permanecerá associada a C4b fixadas em moléculas específicas que estão na membrana do microrganismo. O resultado é o complexo C4b2a, que é a enzima C3 convertase da via clássica e que possui habilidade de se ligar ao C3 e realizar clivagens proteolíticas com a mediação da C4b. A proteólise é catalisada pelo C2b e a clivagem do C3 resulta na remoção de C3a e o C3b pode então realizar ligações covalentes com a superfície microbiana ou em anticorpos ligados a antígenos. Os fragmentos C3b ligam-se ao C3 convertase para formar o complexo C4b2a3b que é a enzima C5 convertase. Esta por sua vez, cliva a proteína C5, formando C5a e C5b, onde o C5b induzirá a etapa final da cascata (ZIPFEL & SKERKA, 2009; ABBAS et al., 2019).

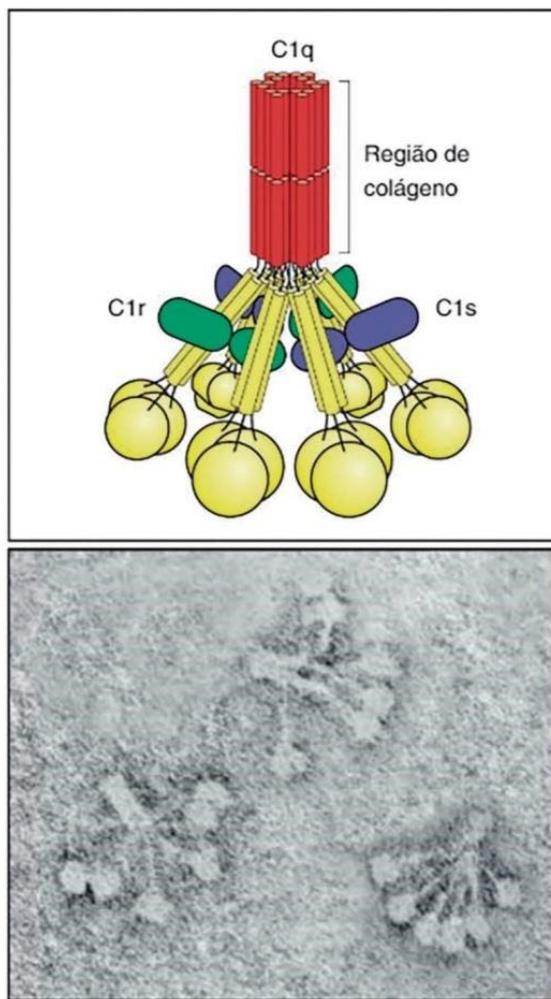


Figura 2. O complexo C1 dá início à cascata proteica da via clássica ao realizar ligação com um complexo Ag-Ac.
 Fonte: Murphy (2014, p. 56).

Via Alternativa

A via alternativa pode ser ativada por lipopolissacarídeos da parede celular de bactérias, de algumas leveduras, helmintos, vírus, imunoglobulinas agregadas e células necróticas, sendo que estas duas últimas não acontecem frequente (COICO & SUNSHINE, 2010). A ativação da via alternativa ocorre a todo momento em baixa quantidade no organismo, tendo produção de poucos fragmentos de C3b ligados a superfície de patógenos (MOLINARO et al., 2009; RICKLIN et al., 2010).

Após as clivagens o C3b sofre alterações conformacionais, além de ocorrer a exposição de um sítio de ligação para a proteína plasmática denominada fator B. O fator B liga-se ao C3b que se encontra ligado covalentemente na superfície antigênica

ou microbiana. O fator B é posteriormente clivado pela serinoprotease plasmática denominada fator D, e como resultado, é formado um pequeno fragmento, Ba, e um maior denominado Bb, esse continua ligado a C3b. Dando origem a C3bBb que é a C3 convertase da via alternativa que terá a função de clivar mais moléculas de C3, produzindo várias sequências amplificadas (RICKLIN et al., 2010). Mesmo o C3b sendo originado da via clássica e da via de lectina é possível que ela seja ligada a molécula Bb e dessa forma a via alternativa sempre será desencadeada e irá funcionar como uma amplificadora da ativação do sistema complemento (**figura 3**) (MURPHY, 2014).

A sequência de moléculas de C3b geradas pela C3 convertase se ligam à própria convertase e isso forma um complexo que contém duas metades da molécula Bb e duas da molécula C3b. Esse complexo é denominado C5 convertase da via alternativa que irá clivar a C5 e iniciar as etapas posteriores do complemento (MOLINARO et al., 2009).

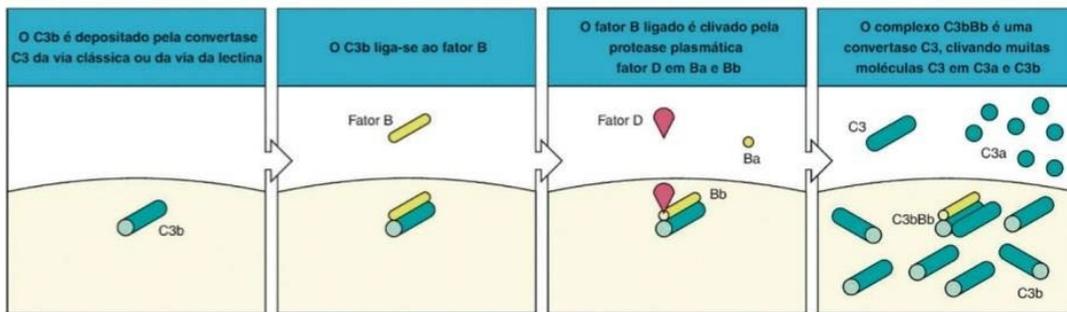


Figura 3. A via alternativa é a primeira a ser ativada e pode amplificar as vias da lectina e clássica, formando uma C3 convertase alternativa e depositando mais moléculas C3b na superfície do patógeno.

Fonte: Murphy (2014, p. 58).

Via da Lectina

A ativação do sistema complemento pela via das lectinas ocorre na ausência de anticorpos por meio da ligação de polissacarídeos microbianos às lectinas circulantes, como a lectina ligadora de manose plasmática (MBL) (**Figura 5**). As lectinas se assemelham estruturalmente com a molécula Cq1 e são similares ao colágeno. Outras estruturas moleculares que também são capazes de ativar o SC são

às ficolinas plasmáticas que possuem estruturas semelhantes aos domínios ao fibrinogênio e ao colágeno (KERR & RICHARDS et al., 2012; ABBAS et al., 2019).

As ficolinas e a MBL estão associadas às serino-proteases associadas a manose (MASP 1 e 2) que são homologas as estruturas C1r e C1s de Cq1. Uma vez ativada a MASP1 ou MASP2 desempenham funções semelhantes que é a de clivar as moléculas de C4 e de C2, de maneira idêntica aos eventos subsequentes da via clássica, formando C3 convertase que se liga à C3b formando a C5 convertase dando início então a via de ataque a membrana (MURPHY, 2014).

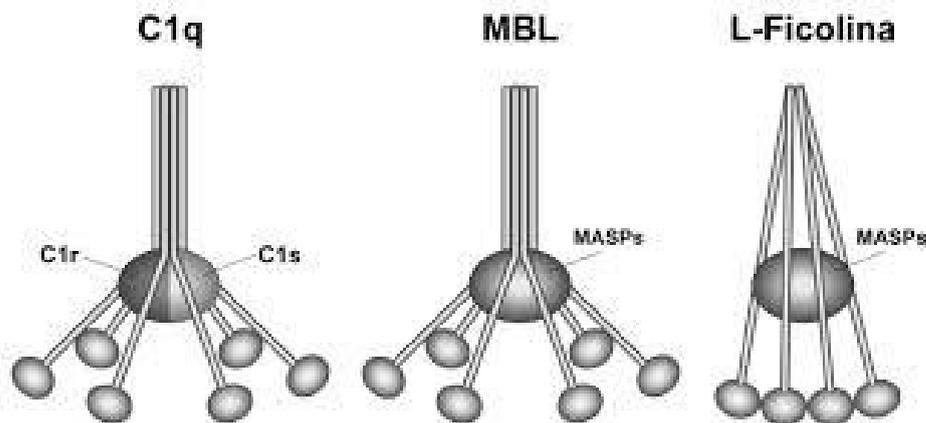


Figura 4. Moléculas C1q, MBL e L-Ficolina
Fonte: (BREDA, 2014)

Via de Ataque à Membrana (MAC)

A etapa final do SC é a via de ataque a membrana (MAC) que é subsequente de igual forma nas três vias do complemento e se inicia com a formação da C5 convertase que atua sobre as moléculas de C5 clivando-as em C5a e C5b (**Figura 5**). A molécula C5a fica solúvel no plasma e a C5b se liga a proteína C6 plasmática formando o complexo C5bC6 (KERR & RICHARDS et al., 2012). Posteriormente, o processo não requer clivagens proteicas por enzimas. O complexo C5bC6 se fixa a membrana plasmática do microrganismo por meio das relações iônicas e hidrofóbicas. Assim, outra proteína plasmática, C7, consegue se ligar, formando o complexo C5bC67. Posteriormente, a proteína C8, se junta ao complexo, deixando-o mais fixo

na membrana celular microbiana, propiciando a formação de poros instáveis. A subsequência de junções se dá por meio da polimerização de cerca de 10 a 16 moléculas de C9 no sítio de ligação do C5b e C8, formando o complexo C5bC6789 que formará poros maiores na membrana chamados de canais transmembrânicos que atravessam a membrana plasmática do patógeno, causando um desequilíbrio osmótico da célula com o influxo descontrolado de íons de Cálcio e entrada de água e outras moléculas, acarretando pôr fim a citólise e destruição celular (ABBAS et al., 2019).

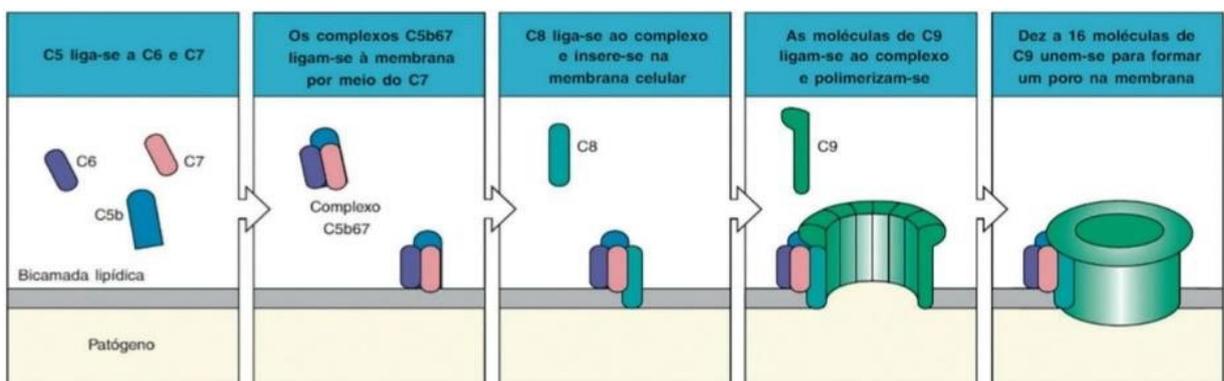


Figura 5. Processo de montagem do complexo de ataque a membrana.
Fonte: (MURPHY, 2014).

Regulação e Deficiências do Sistema Complemento

A ativação do sistema complemento bem como a estabilidade das proteínas ativas do complemento são reguladas a fim de evitar a ativação excessiva do SC em células normais do hospedeiro e para limitar o tempo de ativação da cascata mesmo sobre agentes etiológicos e sobre os complexos antígeno-anticorpo (RICKLIN et al., 2010; KERR & RICHARDS, 2012). Essa regulação exerce atividade aceleradora de decaimento e tem como tarefa a atividade de cofator e sua função é avaliar a interação do antígeno, impactando na formação e estabilidade das convertases (ABBAS et al., 2019).

A regulação do SC é mediada por proteínas reguladoras que podem ser encontradas solúveis nos líquidos biológicos bem como na membrana celular (**tabela 1**). A atividade proteolítica das moléculas C1r e C1s são inibidas pela proteína C1 INH que é um inibidor de serino-protease. C1 INH mimetiza o substrato de C1r e C1s

fazendo com que esses domínios não sejam mais alvos da atividade enzimática e como resultado eles são separados da molécula C1q, interrompendo, assim, a ativação da via clássica. A inibição da formação de C3 e C5 convertase se dá pela ligação de C4b e C3b com proteínas reguladoras como a PCM, a CR1 e a proteína plasmática fator H (KERR & RICHARDS, 2012).

Após essa ligação, essas proteínas atuarão bloqueando competitivamente a ligação de outros componentes seguintes da ativação do complemento como Bb da via alternativa e C2b da via clássica, inibindo, assim, a formação de novas C3 e C5 convertases. A proteína CD59 está ligada a glicofosfatidilinositol e é a principal inibidora da via terminal do Complemento e age bloqueando a formação do MAC, ele age diretamente na estrutura do MAC através de sua incorporação física no complexo, impedindo a ligação C9 ao complexo C5b-8. E o CD46 ele atua na inatividade de C3b e C4b. Já a molécula do CD35, atua no processo de limpeza (ABBAS et al., 2019). O mecanismo de ação e a maneira como essas proteínas se fixam na membrana são diferentes, e cada um tem sua particularidade. Ou seja, o complemento de cada proteína em espécie é insuficiente para causar a lise de células autólogas, que são capazes de ser o próprio doador da célula. Devido a essa ação de regulação existe um equilíbrio entre a ativação e a inibição da cascata do SC, o que previne danos nas células e tecidos, mas permite a destruição de certo corpo estranho nos tecidos (PICCOLI et al., 2011).

Receptor	Estrutura	Distribuição	Interação
C1 INH	104 KD	Plasma	C1r e C1s
Fator I	88 KD	Plasma	C4b, C3b
Fator H	150 KD	Plasma	C3b
C4BP	570 KD	Plasma	C4b
MCP	45 – 70 KD	Leucócitos e CE	C3b e C4b
DAF	70 KD	Leucócitos e CE	C4b2a e C3b2a
CD59	18 KD	Leucócitos e CE	C7 e C8

Tabela 1: Adaptado (MURPHY, 2014).

A função das proteínas reguladoras pode ficar sobrecarregada pela ativação excessiva do complemento, grandes quantidades de anticorpos que podem ser depositados nas células do hospedeiro, originando proteínas do complemento ativos suficiente para que as moléculas reguladoras sejam ultrapassadas e incapazes de controlar a ativação do complemento e onde pode desencadear o desenvolvimento de várias doenças imunológicas (PICCOLI et al., 2011).

A deficiência de proteínas ativadoras e reguladoras da cascata do SC, são incomuns, mas podem acontecer, contudo poderá ser responsável pela suscetibilidade aumentada na chance de ocorrer as doenças. As deficiências podem ser de origem genética ou adquirida (ITURRY-YAMAMOTO; PORTINHO, 2001; WALLPORT, 2001).

A deficiência genética mais comum do SC é a da proteína C2 da via clássica, porém é descrito deficiências em outras proteínas da via clássica como a C1q, C1r, C4 e C3. Cerca de 50% dos pacientes com deficiência de C4 e C2 desenvolvem lúpus eritematoso sistêmico (LES). Alterações nas proteínas C3 de via clássica e properdina e fator D de via alternativa estão associadas a infecções bacterianas piogênicas repetidas, podendo ser de gravidade considerável, podendo, inclusive, serem fatais. Anticorpos contra C1q está fortemente associada com LES severo, que afeta o rim, com vasculite urticariforme (ZIPFEL & SKERKA, 2009). As deficiências diretamente nas proteínas da fase terminal da cascata do complemento incluem C5, C6, C7, C8 e C9. Elas estão ligadas unicamente a propensão para infecções disseminadas pelas bactérias *Neisseria meningitidis* e *Neisseria gonorrhoeae* sendo que a fase de ataque a membrana consiste em um importante mecanismo de defesa contra esse tipo de microrganismo (ITURRY-YAMAMOTO; PORTINHO, 2001; KERR & RICHARDS, 2012).

As deficiências adquiridas estão ligadas a uma síntese diminuída ou um catabolismo acelerado. O angioedema é uma doença rara e o seu tipo 2 é definido pela presença de autoanticorpos contra proteínas reguladoras C1- INH sendo associado a pacientes que já possuem outras doenças autoimunes como LES (ITURRY-YAMAMOTO; PORTINHO, 2001). Deficiências nos reguladores fator H caracteriza a produção excessiva de C3 causando glomerulonefrites (PICCOLI et al., 2011). A ausência de CR3 e CR4 estão presentes em deficiências dos receptores do sistema complemento ocasionando a adesão leucocitária ao endotélio e infecções bacterianas recorrentes (ITURRY-YAMAMOTO; PORTINHO, 2001).

Síndrome Hemolítica Urêmica Atípica (SHUa)

A Síndrome Hemolítica Urêmica atípica (SHUa) é um subtipo da Síndrome Hemolítica Urêmica (SHU), sendo considerada a mais rara, com incidência de 2 casos por milhão de pessoas por ano e correspondendo cerca de 10% dos casos, enquanto a forma típica da doença corresponde a 90% (NESTER, 2012).

A SHUa é uma doença genética, que ocorre a mutação das proteínas reguladoras do sistema complemento. As proteínas do fator H, I e CD46 são algumas das reguladoras do SC e estas protegem as células hospedeiras da ativação descontrolada do complemento (MOTA et al., 2021). Uma das proteínas mais estudadas é a trombomodulina (THBD), uma glicoproteína endotelial que desempenha um papel importante na cascata de coagulação. Na via do complemento, o THBD também serve para acelerar a inativação mediada de C3b. As mutações no THBD são principalmente heterozigotas e respondem por 3–5% dos casos de aSHU. Os níveis de C3 estão diminuídos em cerca de 50% dos pacientes com mutações THBD (DELVAEYE et al., 2009).

Evidências em exames laboratoriais são vistas e usadas para o diagnóstico da SHUa, como Hemoglobina <10g/dL, esquizócitos no sangue periférico, plaquetopenia <150000/mm³, níveis elevados de creatinina, proteinúria e hematúria. Em diagnósticos tardios segue a hipercalemia grave devido a hemólise, hiponatremia, acidose, edema e Hipertensão (LOIRAT, 2011).

Complicações cardíacas, do sistema nervoso central, hepáticas, gastrointestinais, pulmonares, além de pancreatite e esplenomegalia também podem ocorrer na Síndrome Hemolítica Urêmica atípica (LOIRAT, 2011; NORIS, 2014). Infelizmente a SHUa ainda não conta com um prognóstico eficaz e o quadro agudo e extremamente grave requer um tratamento imediato que visará, primeiramente, o suporte a vida do paciente, posteriormente o tratamento se irradiará por um meio mais específico com o objetivo de restabelecer a homeostase do organismo (MOTA et al, 2021).

O conjunto de mutações nas proteínas reguladoras do SC que causam a Síndrome Hemolítica Urêmica, na forma típica, provocam o aumento massivo da C3 convertase, seguido da C5 convertase, posteriormente a sua clivagem dando origem a C5b e MAC, esse por sua vez não será inibido devido as falhas na molécula CD46, levando ao início do processo de ataque a membrana das células endoteliais,

hemácias e leucócitos. Isso causará danos as células hospedeiras, exposição da matriz subendotelial, induzindo a ativação plaquetária, a formação de trombos, seguido da obstrução da microcirculação renal prejudicando o funcionamento, a trombocitopenia e a destruição eritrocitária causando Anemia Hemolítica (SEPÚLVEDA et al., 2018). Porém desde 1974 os níveis reduzidos de C3 e concentrações normais de C4 têm sido relatadas em pacientes com a SHUa, indicando a ativação seletiva da via alternativa do complemento.

Cerca de 40% dos pacientes com SHUa possuem alterações no fator H que é uma glicoproteína reguladora da via alternativa produzida no fígado. As mutações do fator H podem ser heterozigóticas e estão localizadas na região C-terminal e as alterações homozigóticas são mais raras e mais graves e de progressão rápida para insuficiência renal (MOTA et al., 2021).

A síndrome acomete indivíduos de todas as idades, manifestando-se clinicamente geralmente na infância, sendo mais grave (NESTER, 2012). Numa coorte de 46 crianças com SHUa, Sellier-Leclerc et al. (2007) demonstraram que 32 (70%) crianças tiveram o primeiro episódio antes dos 2 anos de idade e oito dessas crianças apresentaram-se nos primeiros 3 meses de vida. Em muitos casos a doença tem manifestação súbita, com sintomas que variam, como fadiga, palidez, vômitos e sonolência. Os pacientes logo no início apresentam a tríade, insuficiência renal, anemia hemolítica e trombocitopenia, que caracteriza a doença (LOIRAT, 2011).

A utilização do plasmaferese foi bastante utilizada no tratamento de suporte da doença. Esse método tem por objetivo remover proteínas do SC que sofreram mutações e autoanticorpos, porém os pacientes não apresentavam melhora na função renal, o que levava a morbimortalidade. Cerca de 50% dos pacientes necessitam da diálise como tratamento de suporte (NESTER, 2012).

O Eculizumab é um fármaco para o tratamento de suporte para a SHUa. Constituído de anticorpos monoclonais ANTI-C5, paralisando a formação do MAC e restabelecendo rapidamente os níveis normais do organismo (MOTA et al., 2021). Em casos graves em crianças, estas podem evoluir para serem candidatas a transplante de rins. O transplante renal está associado a um alto risco de recorrência (50%) e aproximadamente 80-90% dos enxertos renais podem falhar. A recorrência da SHUa depende da mutação genética, com risco aumentado em pacientes com fator de complemento H, fator de complemento I e mutações C3 (SALLAND et al., 2009; MOTA et al., 2021). Se o transplante renal relacionado com vida for o única opção disponível

para a família, então o doador e o receptor devem passar por uma avaliação genética minuciosa do sistema complemento e o doador deve ser avisado de que, mesmo que o teste genético for negativo, o risco de desenvolver SHUa não é completamente eliminado (SALLAND et al., 2009).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O sistema complemento é uma cascata proteica de suma importância para a defesa imune inespecífica do nosso organismo, responsável por diferentes funções fisiológicas e homeostáticas, desempenhando função importante na defesa contra microrganismos e na lesão tecidual mediada por anticorpos. Existem três vias principais de ativação do SC e diversas proteínas na sequência do complemento. As deficiências ou mutações das proteínas de regulação do sistema complemento estão implicadas em doenças autoimunes, como a síndrome hemolítica urêmica atípica. Portanto, é de extrema necessidade um diagnóstico que se utiliza de técnicas modernas, que analisem várias proteínas a nível molecular, oferecendo um diagnóstico precoce e seguro, além de medidas terapêuticas eficazes.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; et al. **Imunologia Celular e Molecular**. 9ª edição. Elsevier Editora. 2019.
- COICO & SUNSHINE, G. **Imunologia**. 6ª edição. Editora Guanabara Koogan. 2010.
- DEGASPER, G. R. et al. **Revisitando o Sistema Complemento- Revisão de Literatura**. *Jornal Interdisciplinar de Biociências*. 2019; 4(1): 4-13.
- DELVAEYE, M.; NORIS, M, DE VA. et al. **Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome**. *N Engl J Med*. 2009; 361: 345–357.
- DUNKELBERGER, J. R & SONG, W. C. **Complement and its role in innate and adaptive immune responses**. *Cell Res*. 2010; 20:34–50.
- FERREIRA, A. C. G. et al. **Doenças associadas à deficiência do sistema complemento**. *ARCHIVES HEALTH SCIENCES*. 2019; 26 (1): 2-66.

ITURRY-YAMAMOTO, G. R; PORTINHO, C. P. **Sistema complemento: ativação, regulação e deficiências.** Conceitos e Métodos para a Formação de Profissionais em Laboratórios de Saúde. 2009; 4(1). Rio de Janeiro: EPSJV, IOC.

KAVANAGH, D & GOODSHIP, T. H. **Membrane cofactor protein and factor I: mutations and transplantation.** Semin Thromb Hemost. 2006; 32: 155–159.

KERR, H & RICHARDS, A. **Complement-mediated injury and protection of endothelium: lessons from atypical haemolytic uraemic syndrome.** Immunobiology. 2012; 217: 195–203.

LOIRAT, C. **Atypical hemolytic uremic syndrome.** Orphanet J Rare Dis, 2011. 6: p. 30.

MOLINARO, E. M. et al. **Revisitando o Sistema Complemento- Revisão de Literatura.** Jornal Interdisciplinar de Biociências. 2019; 4(1): 16-24.

MOTA, L. P. et al. **Síndrome hemolítico-urêmica atípica: manifestações clínicas e desafios no diagnóstico.** Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento. 2021; 10(9): 9-28.

MURPHY, K. **Imunobiologia de Janeway.** 8ª Edição. Editora ARTMED, 2014.

NESTER, C. M & THOMAS, C. P. **Síndrome hemolítico-urêmica atípica: o que é, como se diagnostica e como se trata?** Am Soc Hematol Educ. 2012; 2(2): 617- 625.

NORIS, M. **Cardiovascular complications in atypical haemolytic uraemic syndrome.** Nat Rev Nephrol, 2014.

PICCOLI, A. K. et al. **Expressão de proteínas reguladoras do complemento CD55, CD59, CD35 e CD46 na artrite reumatoide.** Rev Bras Reumatol 2011;51(5): 497-510.

RICKLIN, D. et al. **Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis.** Nat Immunol. 2010; 11:785–797.

SALAND, J. M. et al. **Successful split liver-kidney transplant for factor H associated hemolytic uremic syndrome.** Clin J Am Soc Nephrol. 2009; 4:201–206.

SEPÚLVEDA, R. A.; et al. **Síndrome hemolítico urémico atípico.** Rev. méd. Chile, Santiago. 2018; 146(6): 770-779.

SELLIER-LECLERC, A. L et al. **Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome.** J Am Soc Nephrol. 2007; 18:2392–2400.

VILARDOURO, A. S. et al. **Hemolytic-uremic syndrome: 24 years' experience of a pediatric nephrology unit.** J Bras Nefrol. 2022; 2(4): 10-19.

WALLPORT, M. J. **Complement. First of two parts.** N Engl J Med. 2001;344: 1058–1066.

ZIPFEL, P. F & SKERKA, C. **Complement regulators and inhibitory proteins.** Nat Rev Immunol. 2009; 9:729–740.