

Glomerulopatia por C3, perspectivas sobre o tratamento – revisão de literatura

C3 glomerulopathy, perspectives on treatment - literature review

DOI:10.34119/bjhrv5n3-114

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

Ana Karine Cartaxo Sampaio

Clínica Médica / Residente de Pneumologia

Instituição: Hospital de Messejana Dr Carlos Alberto Studart Gomes

Endereço: Rua Vilebaldo Aguiar, 2315, apto 804, Torre 3, Cocó, Fortaleza/Ceará

E-mail: k.cartaxo@hotmail.com

Nicoli Ferri Revoredo Coutinho

Nefrologista / Mestranda

Instituição: Hospital Regional do Cariri

E-mail: Nicoliferri@gmail.com

Ingrid Gabriela Herrera Quezada

Clínica médica

Instituição: hospital Regional do Cariri

Endereço: Rua Luiz Vitorino dos Santos, número 77, bairro granjeiro, Crato

E-mail: gaby10487indel@hotmail.com

Ana Clara Tavares Filgueiras

Acadêmica de medicina, ensino superior incompleto

Instituição: Universidade federal do Cariri

Endereço: Avenida plácido Aderaldo castelo, 474, casa 7, lagoa seca, Juazeiro do Norte

E-mail: anaclaratfilgueiras@gmail.com

RESUMO

A glomerulopatia C3 é uma doença renal considerada rara. A patologia é ocasionada pela ativação excessiva da via alternativa do sistema complemento da circulação. O diagnóstico da GC3 é baseado na clínica do paciente, exames complementares e biópsia renal por imunofluorescência (IF) e microscopia eletrônica que devem apresentar deposição glomerular de C3. A intervenção terapêutica é realizada por direcionamento do sistema complemento em GC3 e com imunossupressores em GN mediada por Ig/IC. O tratamento fundamenta-se também em medidas de renoproteção. Esta pesquisa foi do tipo teórica, exploratória, descritiva com objetivo de levantar informações sobre o tema: Glomerulopatia por C3, perspectivas sobre o tratamento. Foram incluídos artigos publicados no período de dez anos - 2012 a 2021, presentes na base de dados Lilacs (Índice da Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe), Medline (Literatura Internacinal) e Scielo (Scientific Eletronic Library Online), que se encontram na Biblioteca Virtual da Saúde (BVS-Bireme), AcademicSearch e Google Acadêmico. O tratamento atualmente mais eficiente é uma combinação de drogas imunossupressoras ou agentes anticomplemento com intuito de induzir remissão parcial ou completa da GC3. Terapias mais recentes, como anticorpos monoclonais e proteínas recombinantes podem ser estratégias promissoras em um futuro próximo. A abordagem terapêutica da GC3 integra intervenções específicas a tratamentos não específicos, com objetivo

de controle da pressão arterial, redução da proteinúria e preservação da função renal por meio da redução da deposição do complemento na via alternativa.

Palavras-chave: glomerulopatia, glomerulonefrite membranoproliferativa e nefropatias.

ABSTRACT

C3 glomerulopathy is a renal disease considered rare. The pathology is caused by excessive activation of the alternative pathway of the complement system in the circulation. The diagnosis of GC3 is based on the patient's clinical examination, complementary tests, and renal biopsy by immunofluorescence (IF) and electron microscopy that should show glomerular deposition of C3. Therapeutic intervention is performed by targeting the complement system in GC3 and with immunosuppressants in Ig/IC-mediated GN. Treatment is also based on renoprotective measures. This was a theoretical, exploratory, descriptive research with the objective of gathering information on the topic: C3 Glomerulopathy, perspectives on treatment. We included articles published in the period of ten years - 2012 to 2021, present in the databases Lilacs (Index to Scientific and Technical Literature of Latin America and the Caribbean), Medline (International Literature) and Scielo (Scientific Electronic Library Online), which are in the Virtual Health Library (BVS-Bireme), AcademicSearch and Google Academic. The currently most effective treatment is a combination of immunosuppressive drugs or anti-complement agents aimed at inducing partial or complete remission of GC3. Newer therapies such as monoclonal antibodies and recombinant proteins may be promising strategies in the near future. The therapeutic approach to GC3 integrates specific interventions with nonspecific treatments, aiming at blood pressure control, proteinuria reduction, and renal function preservation by reducing complement deposition in the alternative pathway.

Keywords: glomerulopathy, membranoproliferative glomerulonephritis, and nephropathies.

1 INTRODUÇÃO

A desregulação da Via Alternativa (VA) do complemento desencadeia vários padrões histológicos de lesão renal. A Síndrome Hemolítica Urêmica atípica (SHUa) e a Glomerulopatia C3 (GC3) são exemplos reconhecidos da ativação excessiva da VA, com agregação de causas genéticas (mutações envolvendo perda de função dos genes codificadores de proteínas reguladoras da VA, ou ganho de função nos genes codificadores das proteínas ativadoras) e adquiridos envolvendo a via do Complemento (anticorpos estimulantes da VA e que evitam a ação dos seus reguladores) (LOPES, 2014).

Os autores Sanjeev Sethi e Fernando C. Fervenza publicaram em 2012 um estudo no qual propunham uma nova classificação para Glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) baseado em análise de imunofluorescência (IF), definindo dois grupos distintos, a patogênese de ambos os grupos se deve à desregulação do complemento na via alternativa, o primeiro com deposição de imunoglobulina à IF, com a possibilidade de associação a doenças autoimunes, infecções ou gamopatia monoclonal; e o segundo grupo sem deposição de imunoglobulina, porém com deposição de C3 à IF, que é classificada como doença de depósito

denso (DDD) ou glomerulonefrite C3 (GNC3). Para a diferenciação dos casos de doença provocada pela DDD e Glomerulonefrite por C3 a microscopia eletrônica torna-se obrigatória (BOMBACK, 2020; DIAS et al. 2017).

A imunofluorescência é fundamental para o diagnóstico, pois além de determinar o padrão do processo fisiopatológico e demonstrar as deposições dos componentes do complemento e dos auto-anticorpos, também auxilia na localização e nos padrões desses depósitos. São exemplos: depósitos mesangiais de IgA, são característicos de Nefropatia por IgA (NIgA) ou púrpura de Henoch-Schönlein (PHS). Enquanto os depósitos granulares de IgG e C3 unidos à parede capilar são típicos dos imunocomplexos formados na nefropatia mesangial e na nefrite lúpica (BONEGIO, SALANT, 2013).

A glomerulopatia C3 é uma doença renal considerada rara (1-3: 1.000.000). A patologia é ocasionada pela ativação excessiva da via alternativa do complemento na circulação. Há um desenvolvimento mesangial anormal, expansão da matriz e uma interposição entre a membrana basal glomerular e o endotélio acarretando as alças capilares um aspecto de contorno duplo. O diagnóstico da GC3 é baseado na clínica do paciente, exames complementares e biopsia renal por imunofluorescência e microscopia eletrônica, que deve apresentar deposição glomerular de C3 dominante com ausência ou imunoglobulinas em pequena quantidade (DIAS et al. 2017; BILIBIO et al. 2019 KOOPMAN et al. 2019).

A compreensão de que GNMP pode ser causado por dois mecanismos diferentes procedeu à reclassificação de GNMP em glomerulopatia C3 e glomerulonefrite mediada por imunoglobulina/imunocomplexos (IG/IC). A GNMP com deposição de Ig/IC é geralmente secundária, resultante de outras patologias, como doenças autoimunes, infecções, malignidades e gamopatias monoclonais. Já a GC3 é conceituada como uma doença do complemento, resultante do controle defeituoso da via alternativa do complemento. O diagnóstico de GC3 só pode ser definido por meio da biopsia renal, no entanto a ocorrência de proteinúria, hematúria, hipertensão arterial e C3 consumido são considerados como possíveis sinais e sintomas clínicos sugestivos de GC3 (REIDL et al. 2016).

O tratamento, assim como o diagnóstico, depende da investigação laboratorial e histopatológica, pois permite a observação da patogênese e a classificação da doença, viabilizando as terapias adequadas. A intervenção terapêutica é realizada por redirecionamento do sistema complemento em GC3 e com imunossupressores em GN mediada por Ig/IC. O tratamento se fundamenta em medidas de renoproteção, medicação imunossupressora ocasional e novos inibidores experimentais do complemento (ITO et al. 2017; KOOPMAN et al. 2019).

Normalmente, a avaliação inicial para diagnóstico de patologia renal é a avaliação de auto-imunidade, o que resultará em níveis consumidos de C3, aproximadamente dois terços dos casos de GC3, o diagnóstico definitivo necessita de biópsia renal. O diagnóstico de GC3 é de suma importância devido ao prognóstico de 30-50% dos adultos progredir para doença renal terminal em até 10 anos (BOMBACK 2012).

Dado a dificuldade do diagnóstico da doença devido a raridade, a imprecisão e a apresentação, pode ser um desafio para o profissional levantar a hipótese sobre a GC3. O presente estudo propõe reunir os mais modernos e atuais dados científicos e práticas para o tratamento da glomerulopatia C3 que auxilie aos profissionais obter resultados mais significativos no tratamento da patologia, assim como produzir material científico destinados aos profissionais de medicina que busque um tratamento de eficácia comprovada.

A investigação desse tema é relevante visto que há escassez de material científico na área e por se tratar de uma doença considerada rara.

O estudo almeja contribuir de forma relevante para os profissionais da saúde que atuam na área, para o meio científico e para os pacientes portadores de GC3 que possam receber o melhor tratamento possível, resultando em uma melhora na qualidade de vida.

Essa pesquisa tem como objetivo principal o aprofundar e a explanação do conhecimento científico sobre os tratamentos atuais para a Glomerulopatia C3. Tal escopo deve ser alcançado por meio dos objetivos específicos de entendimento da fisiopatologia da glomerulopatia, metodologia diagnóstica e tratamentos possíveis e mais avançados na área.

2 METODOLOGIA

Esta pesquisa foi do tipo teórica, exploratória, descritiva, com objetivo de levantar informações sobre o tema: Glomerulopatia por C3, perspectivas sobre o tratamento – revisão de literatura.

Em relação aos objetivos Santos (2007) e Severino (2007) destacam-se três tipos: pesquisas exploratórias, descritivas e explicativas. Em que a exploratória busca por esclarecimento de áreas e de temas geralmente pouco explorados, a descritiva se associa à descrição de eventos e à frequência de ocorrências e a explicativa, por sua vez, busca explicar determinadas situações por meio de investigações empíricas. Por meio desta lógica, a pesquisa deste trabalho se caracteriza como descritiva, visto que se baseará em eventos já ocorridos para averiguar a ocorrência de determinados fatos, problemas e características.

Por fim, no que tange a caracterização da pesquisa pela sua abordagem, Turrioni e Mello (2012) afirmam que a pesquisa pode ser classificada em: quantitativa, qualitativa e combinada.

No aspecto quantitativo, indica-se que todas as informações podem ser revertidas em valores numéricos, nos quais possam ser quantificados (PRODANOV e FREITAS, 2013). Já no aspecto qualitativo, apresenta-se uma relação complexa entre mundo real e sujeito que não pode ser expressa em números (SILVA e MENEZES, 2005).

Por último, a pesquisa combinada considera uma integração de aspectos quantitativos e qualitativos em um ou mais processos da pesquisa (TURRIONI e MELLO, 2012). Seguindo estas premissas, a presente pesquisa se caracteriza como qualitativa, posto que o trabalho irá analisar a ocorrência ou não de determinadas qualidades.

Foram incluídos artigos publicados no período de dez anos - 2012 a 2021, presentes na base de dados Lilacs (Índice da Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe), Medline (Literatura Internacinal) e Scielo (Scientific Eletronic Library Online), que se encontram na Biblioteca Virtual da Saúde (BVS-Bireme), AcademicSearch e Google Academico. Foram excluídos da pesquisa artigos com ano anterior a 2012 e com tema não convenientes com o assunto referido.

A busca foi realizada atendendo aos seguintes descritores: glomerulopatia por C3, Glorumelopatia, Glomerulonefrite membranoproliferativa e nefropatias. Tais descritores foram anteriormente consultados no DECS (Descritores em Saúde), disponível em <http://decs.bvs.br/>, tornando-se, portanto, palavras-chave para esta pesquisa. As buscas foram realizadas por meio das palavras encontradas nos títulos e nos resumos dos artigos, sendo, para tanto, realizada uma busca integrada na Bireme, com as bases de dados Lilacs, Scielo, Google acadêmico e AcademicSearch.

3 RESULTADOS

Foi demonstrado que a GC3 é uma doença rara, com características similares a outras glumerulonefrites, mas o entendimento da fisiopatologia se torna imprescindível para a escolha da terapêutica mais eficaz, por suas características únicas. O tratamento atualmente mais eficaz é uma combinação de drogas imunossupressoras ou agentes anticomplemento com intuito de induzir remissão parcial ou completa da GC3. Terapias mais recentes, como anticorpos monoclonais e proteínas recombinantes, podem ser estratégias promissoras em um futuro próximo. Infelizmente, a constatação da recorrência da doença pós transplante renal é muito alta, sendo essa ainda, sim, uma opção de tratamento assim como a plasmaférese, porém essas terapêuticas necessitam de mais estudos a adaptações por seus resultados deixarem a desejar.

4 DISCUSSÃO

Embora um tratamento ideal ainda não tenha sido estabelecido devido à heterogeneidade dos fatores patogênicos e a apresentação clínica do portador de GC3 possa ser demasiadamente variável e semelhante a outros tipos de glomerulonefrite. As alternativas atualmente disponíveis podem ser classificadas como terapia de suporte, imunossupressão, terapia anticomplemento, bem como anti-proteinúrico e terapia renoprotetora.

A patogênese do GC3 é atribuída à ativação exagerada da via alternativa do complemento e amplificação da molécula C3b devido a um defeito hereditário e/ou alteração adquirida. Mutações genéticas identificadas em pacientes portadores da GNC3 incluem: CFH, CFHR, CFI, MCP, C3 e CFB (SERVAIS ET AL. 2012).

Fatores como infecções podem desencadear a ativação de C3NeF, envolvidos no desenvolvimento do C3G. Além do C3NeF, que é um auto-anticorpo bem conhecido contra a C3 convertase (C3bBb), a hiperprodução de imunoglobulinas monoclonais (MIGs) que atacam os CRFs em distúrbios hematológicos estão subjacentes ao C3G como outro fator (ITO, OHASHI, NAGATA 2017).

Devido ao importante fenômeno que a ativação do complemento executa na patogênese de várias doenças renais, medicamentos, como os novos anticomplementos, estão sendo desenvolvidos e testados para essas doenças. O intuito desses novos medicamentos é bloquear seletivamente a via alternativa, enquanto outros bloqueiam a ativação do complemento no nível de C3, e alguns bloqueiam especificamente C5a ou o receptor C5a (POPPELAARS, THURMAN, 2020).

Uma diferença importante entre a DDD e a GNC3 é que a primeira é frequentemente diagnosticada na infância, enquanto a segunda é comumente desenvolvida em pessoas com idade mais avançada. Um estudo realizado em 2014 por Medjeral-Thomas et al. relatou que a longo prazo o prognóstico da GNC3 é geralmente desfavorável, em 47% dos 17 pacientes com DDD e 23% dos 53 pacientes com GNC3 progrediram para doença renal em estágio final durante um período médio de acompanhamento de 28 meses (MEDJERAL-THOMAS et al. 2014; ITO, OHASHI, NAGATA 2017).

Normalmente o prognóstico é avaliado pelo grau de proteinúria e pela redução da taxa de filtração glomerular; os pacientes podem apresentar: hematúria microscópica (com ou sem proteinúria leve a faixa nefrótica), proteinúria ou mesmo síndrome nefrótica com ou sem hipertensão e declínio da função renal.

Devido à origem inflamatória da GC3, as terapias com imunossupressores são adequadas. Somado a isso, a imunossupressão é eficiente nos casos associados a auto-anticorpos, para os casos de insuficiência renal crônica, como o fator nefrítico C3 (C3NeF).

Estudos relatam a eficiência da associação de imunossupressores com corticoides, como: ciclofosfamida, micofenolato de mofetil e rituximab para GC3 na presença de anomalias adquiridas na Via alternativa (VA). Porém, trabalhos mais recentes indicam que esta conduta permanece sem evidências robustas. Outra investigação sugere o uso da prednisona na GNMP em crianças. Essa droga administrada em doses baixas a longo prazo apresentou redução na proteinúria e estabilização da função renal. Portanto, a prednisona é avaliada como agente de primeira linha apenas para pacientes com GN mediada por Ig/IC que se manifesta proteinúria nefrótica com ou sem insuficiência renal. No entanto, nenhum efeito favorável foi observado em pacientes com DDD (BOMBAK et al. 2012; LOPES 2014; ORT et al. 2020).

Em uma pesquisa o Micofenolato mofetil (MMF), que é uma pró-droga do ácido micofenólico que bloqueia síntese de purinas nos linfócitos B e T através da inibição da enzima inosina monofosfato desidrogenase, foi administrado isolado ou em combinação com glicocorticoides na GNMP idiopática e apresentou resultados animadores em uma pequena quantidade de 13 pacientes com GNMP primária resistente a esteróides apresentando melhora sustentada de proteinúria e função renal em 1 ano. Em outro estudo envolvendo 51 pacientes com glomerulonefrite primária, incluindo 15 pacientes com GNMP, remissão completa foi relatada em 70% dos pacientes após 1 ano. Em outro estudo, o tratamento com MMF e prednisona por um tempo médio de 40 meses resultou em resposta parcial em cinco das nove crianças com GNMP I. No entanto, todos os pacientes com níveis baixos de C3 não melhoraram em termos de sintomas clínicos. Não há relatórios específicos sobre o benefício do MMF em pacientes com DDD disponíveis (REIDL, THORNER, LICHT, 2016).

Com o uso da ciclosporina, em combinação com prednisona, para tratamento de 18 pacientes com GNMP, apresentou, em um prazo de 2 anos, redução da proteinúria e estabilização da função renal em 94% dos pacientes, com recorrência relatada em um paciente após a descontinuação do tratamento. Outro estudo realizado com 11 pacientes adultos com resistência a esteróides, dos quais 5 não responderam à ciclofosfamida, tacrolimus isolado ou em combinação com prednisona, em 6 de 9 pacientes resultou em remissão parcial/completa (REIDL, THORNER, LICHT, 2016).

Pesquisa realizada em pacientes com GNMP tipo I e uma doença mediada por imunocomplexos apresentaram remissão após administração de rituximab (em 50% de casos em combinação com esteróides) em 11 de 13 pacientes. Vale salientar que a maior parte dos

estudos não diferenciou entre GNMP mediada por C3G e Ig/IC. Não obstante, nestes estudos, os pacientes com DDD não responderam ao tratamento com imunossuppressores (REIDL, THORNER, LICHT, 2016).

A organização *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* recomenda ciclofosfamida oral ou micofenolato, com corticoterapia por 6 meses em doses baixas diária ou em dias alternados, para casos pressuposto de GNMP idiopática com síndrome nefrítica e declínio progressivo da função renal. No entanto esta recomendação é baseada em evidência de baixa qualidade. No caso da imunossupressão convencional, a evidência de eficácia é baixa, entretanto, diversos estudos tem encontrado benefícios terapêuticos em certos regimes de imunossupressão, como foi o caso do grupo espanhol para Estudo de Doenças Glomerulares (GLOSEN) que descreve a eficácia do MMF em associação com corticoides, conclui-se que pacientes que receberam qualquer tipo de imunossupressão (principalmente MMF mais corticoides) apresentaram melhores resultados em comparação aos pacientes tratados conservadoramente (LOPES 2014; CARAVACA-FONTÁN et al. 2020).

Portanto, considerando a segurança e boa tolerabilidade geral aos corticosteróides associado ao MMF, talvez esta terapia deva ser considerada como a padrão até que novos medicamentos direcionados estejam disponíveis. Um regime terapêutico possível seria o seguinte: prednisona oral 0,5-1 mg/kg/dia até 1-2 semanas, seguido por uma redução lenta da prednisona ao longo de 3-4 meses, e MMF 1.000–2.000 mg/dia (ou micofenolato de sódio 720–1.440 mg/dia) de acordo com a tolerância ou efeitos colaterais por um período de 1 ano ou por tempo indeterminado (CARAVACA-FONTÁN et al. 2020).

Um outro agente imunossupressor que tem sido estudado na GC3 é o Rituximabe, um anticorpo anti-CD 20 cujo alvo são os linfócitos B. Tem se hipotetizado que a depleção de linfócitos B poderia ter um potencial benefício terapêutico na glomerulopatia por C3 mediada por C3Nef, embora os resultados não tenham consistência. Entretanto, é importante salientar que as evidências disponíveis para o uso da rituximabe no tratamento da GNC3 ou DDD são bastante limitada, com poucos relatos de casos. A terapia de deleção de células B e a ação das C3Nefs permanece como alvo de pesquisas, principalmente levando em consideração o dinamismo das C3Nefs no papel da doença (RUDNICKI 2017; CARAVACA-FONTÁN et al. 2020).

A plasmaférese é a forma de substituição dos reguladores do Complemento ausentes ou disfuncionais que pode ser um aliado para pacientes com GC3 removendo auto-anticorpos ou proteínas mutantes e substituindo CRFs. A terapia de plasmaférese em pacientes com MPGN I e DDD vem sido relatada em diversos estudos publicados. Os autores Reidl, Thorner e Licht1

em 2016 reuniram experimentos onde apontavam remissão parcial ou total em 81% dos casos com uso dessa técnica, incluindo o sucesso de plasmaférese durante a gestação e o nascimento de uma criança saudável, outros três relatos de casos, contendo dois irmãos com DDD e um paciente com MPGN I foram tratados por >3 anos com infusão crônica de plasma fresco congelado como terapia de manutenção, de forma diferenciada de acordo com as indigências de cada paciente, esse método foi capaz de prevenir a progressão da doença e conservação da função renal estável. A plasmaférese age provocando uma melhora transitória da função renal e proteinúria em um paciente com GN mediada por Ig/IC, no entanto há relatos de piora no quadro clínico dos pacientes, tais como convulsões, desconforto respiratório e anúria sustentada.

Pode-se constatar que não há terapêutica atual com forte nível de evidência bem estabelecida, entretanto, o uso de inibidores do sistema renina-angiotensina é recomendado para portadores de GC3 devido a melhora da sobrevida renal conforme evidenciado em análises sistemáticas (MEDJERAL-THOMAS et al. 2014; ITO et al. 2017).

Entretanto, um recente estudo demonstrou que a renina tem uma habilidade intrínseca de clivar a molécula de C3 em C3a e C3b, causando uma aceleração na ativação da via alternativa do complemento. Foi demonstrado que o uso do Aliskireno, um inibidor direto da renina, resultou em uma diminuição da ativação da via alternativa do complemento, ocasionando uma menor deposição de C3 e C5b-9 em 3 pacientes com DDD. Tal dado deve ser avaliado com critério, visto que o uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona causa um aumento no nível sérico de renina. Mais estudos são necessários para comparar o efeito dos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona em relação ao aliskireno (CARAVACA-FONTÁN et al. 2020).

O relato feito pelos autores Reidl, Thorner, Licht, 2016 no qual um paciente realizou a troca de terapêutica de plasmaférese por eculizumab, obteve melhora vertiginosa do quadro clínico no que tange a proteinúria e função renal.

Eculizumab é um anticorpo monoclonal que se liga a anti-C5 humanizado e impede a clivagem de C5 em C5a, e, portanto, inibe a formação do complexo de ataque a membrana (CAM) (C5b-9) impedindo a formação da anafilatoxina C5a e a ativação do CTC. Aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 2011, e agora é o padrão de atendimento para SHUatípica. Sendo inibidas as funções pró-inflamatórias, pró-trombóticas e líticas do Complemento, permanecendo as funções proximais, como a opsonização de microrganismos e a remoção de imunocomplexos. Este agente age contra o GC3 inibindo a superativação da via alternativa do complemento (LOPES, 2014; GOODSHIP et al. 2017; SMITH et al. 2019).

Estudos feitos em animais comprovam que o bloqueio de C5 diminui expressivamente a inflamação glomerular, ainda que não reduza a deposição de C3 nem a proteinúria. O uso eculizumab sugere efeito nas formas mais inflamatórias da GC3 (LOPES 2014).

Uma revisão de casos conduzida por Vivarelli et al. 2014 de treze pacientes portadores GC3 constatou melhora em dez pacientes, e uma resposta parcial em um paciente, não havendo respostas apenas em dois pacientes, sendo esses portadores de GNC3 e DDD, em um rim nativo e um transplantado respectivamente. Outro estudo conduzido na França sobre o uso do eculizumab obteve como resultado: 23% dos pacientes tiveram resposta clínica global, outros 23% tiveram resposta clínica parcial e 54% não obtiveram respostas. Aqueles pacientes que obtiveram resposta clínica global apresentaram taxa de filtração glomerular mais baixas, doença de progressão mais rápida e maior proliferação extracapilar em biópsia renal. Esses resultados são explicados pelo fato de que o eculizumab tem como único aspecto a inflamação glomerular da glomerulopatia C3 - e não oferece efeito, ou quando sim, de forma limitada, na desregulação do complemento C3 que é o principal fator da doença, por esse fato o tratamento com eculizumab nem sempre é eficaz. O eculizumab basicamente bloqueia a via terminal, e pode ser ineficaz particularmente para os pacientes com GC3 com causas mais ligadas a ativação da via alternativa, ou seja, o eculizumab não afeta a deposição do complemento no rim (REIDL, THORNER, LICHT, 2016; SMITH et al. 2020).

O eculizumab, por mais que possua um grande potencial terapêutico e um ótimo perfil de segurança, os resultados em longo prazo ainda carecem de mais estudos para confirmação dos prognósticos.

Ravulizumab é um outro anticorpo monoclonal aprovado para Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU) que aparentemente é semelhante com eculizumab com base em dados históricos (RONDEAU et al., 2020). Assim como as duas drogas citadas anteriormente O OMS721 (um inibidor de MASP2) integra a classe de anticorpo monoclonal sendo testada para pacientes com nefropatia por IgA, nefrite lúpica e Nefropatia membranosa e GC3. Assim como está sendo testada para GNC3 e nefropatia por IgA, a Novartis uma pequena molécula inibidora do fator B. Entretanto o prognóstico do GNC3 ainda é desfavorável em quase metade dos pacientes progredindo para doença renal terminal (MEDJERAL-THOMAS et al., 2014; POPPELAARS, THURMAN, 2020).

Estudos em animais se mostraram promissores quando o alvo do tratamento para GC3 é a inibição da ativação de C3, através de inibidores do complemento. Terapêuticas que bloqueiam a ativação de C3 em todas as três vias devem ser eficazes para GNC3 e

glomerulonefrite IC (WANG et al., 2018; ZHANG et al., 2013; MERKEL et al., 2020; POPPELAARS, THURMAN, 2020).

O transplante renal é uma alternativa para os portadores de GC3, porém um estudo atual demonstrou recorrência em mais de 80% dos casos com má resposta ao tratamento em diferentes terapêuticas (incluindo rituximab ou eculizumab), e conseqüentemente baixa sobrevida ao enxerto, principalmente em casos de DDD. Após a reclassificação da doença em doença mediada por imunocomplexos, poucos casos foram relatados sob essa óptica (CARAVACA-FONTÁN et al. 2020).

Angelo, Bell e Braun no ano de 2011 publicaram um estudo em que só 0,5% dos 200.000 transplantes renais realizados nos EUA foram destinados a paciente portadores de MPGN ou DDD e que a taxa de sobrevida do enxerto censurada por morte em 10 anos foi de 56,2 e 57,5% respectivamente para pacientes esses pacientes. A perda do enxerto foi relatada em 14,5% e 29,5% por recidiva da GNMP e DDD respectivamente. Também ocorreu falha do enxerto em 50% dos casos com recorrência da doença com hematuria e proteinúria e C3 consumido, sendo esse índice maior (67,5%) dos casos se o paciente for pediátrico com DDD. Geralmente o tratamento para transplantados é o padrão com imunossuppressores, porém em indivíduos portadores de GC3 deve ser atenciosamente planejado e estudado detalhadamente (VAN STRALEN et al. 2013; ZAND et al. 2014; REIDL, THORNER, LICHT, 2016).

Mais estudos são necessários para melhor esclarecer as alterações genéticas mais comuns correlacionadas ao maior risco de recorrência, o genótipo-fenótipo subjacente e o tratamento mais eficiente (CARAVACA-FONTÁN et al. 2020).

Atualmente não há uma terapêutica estabelecida para o tratamento de GC3, isso é devido a raridade da doença, a escassez de estudos com “n” de maior impacto e a diferença entre as fisiopatologias que carecem de maiores investigações. A sugestão da administração de eculizumab que induz redução da proteinúria; o controle da pressão arterial e estabilização da função renal é indiscutivelmente o protocolo mais mencionado entre os autores (LOPES, 2014; ITO et al. 2017).

5 CONCLUSÃO

Devido à imprecisão do curso e a raridade da doença, pode-se considerar um desafio para o profissional considerar o GC3 no diagnóstico sem a presença da biópsia. Embora nenhum protocolo direto esteja disponível, os bloqueadores do complemento disponíveis são os mais promissores (BOMBACK 2012).

A abordagem terapêutica da GC3 integra intervenções específicas a tratamentos não específicos, com objetivo de controle da pressão arterial, redução da proteinúria e preservação da função renal por meio da redução da deposição do complemento na via alternativa, para tal o conhecimento prévio do defeito da via alternativa é fundamental.

REFERÊNCIAS

ANGELO, J. R.; BELL, C. S.; BRAUN, M. C. **Allograft failure in kidney transplant recipients with membranoproliferative glomerulonephritis.** 2011 Am J Kidney Dis 57:291–299.

BOMBACK, A. S.; SMITH, R. J.; BARILE, G. R.; ZHANG, Y. HEHER, E. C.; HERLITZ, L. **Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis.** Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7:748–56.

BONEGIO, R. G. B.; SALANT, D. J. **Doenças glomerulares.** Disponível em: https://www.medicinanet.com.br/conteudos/acpmedicine/5274/doencas_glomerulares_%E2%80%9393_roman_gb_bonegio_david_j_salant.htm.

DIAS, C. B.; TESTAGROSSA, L.; JORGE, L.; MALHEIROS, D.; WORONIK, V. **Características clínicas e histológicas de pacientes com glomerulonefrite membranoproliferativa classificados por achados de imunofluorescência.** Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.) 2017;39(4):447-453. DOI: 10.5935/0101-2800.20170078.

CARAVACA-FONTÁN, F; LUCIENTES, L.; CAVERO, T.; PRAGA, M. **Update on C3 Glomerulopathy: A Complement-Mediated Disease.** Nephron 2020 DOI: 10.1159/000507254.

GOODSHIP, T. H.; COOK, H. T.; FAKHOURI, F.; FERVENZA, F. C.; FREMEAUX-BACCHI, V.; KAVANAGH, D.; NESTER, C. M.; NORIS, M.; PICKERING, M. C.; RODRIGUEZ DE CORDOBA, S.; ROUMENINA, L. T.; SETHI, S.; SMITH, R. J.; CONFERENCE, P. **Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference.** 2017. Kidney Int. 91, 539–551.

ITO, N.; OHASHI, R.; NAGATA, M. **C3 glomerulopathy and current dilemmas.** Clin Exp Nephrol (2017) 21:541–551 DOI 10.1007/s10157-016-1358.

KOOPMAN, J. J. E.; TENG, Y.K.O.; BOON, C. J. F.; VAN DEN HEUVEL, L. P; RABELINK, T. J.; VAN KOOTEN, C.; DE VRIES, A.P. J. **Diagnosis and treatment of C3 glomerulopathy in a center of expertise.** The Netherlands Journal of Medicine. 2019.

LOPES, A. E. M. **Nefropatias associadas à desregulação da via alterna do sistema do complemento.** Dissertação de mestrado. Instituto de ciências biomédicas Abel Salazar – Universidade de Porto. 2014.

MEDJERAL-THOMAS, N. R; O’SHAUGHNESSY, M. M; O’REGAN, J. A; TRAYNOR, C.; FLANAGAN, M.; WONG, L.; et al. **C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome.** Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9:46–53.

MERKEL, P. A.; JAYNE, D. R.; WANG, C.; HILLSON, J.; BEKKER, P. **Evaluation of the safety and efficacy of avacopan, a C5a receptor inhibitor, in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated concomitantly with rituximab or cyclophosphamide/azathioprine: protocol for a randomized, double-blind, active-**

controlled, phase 3 trial. 2020. JMIR Res. Protoc. 9 (April (4)), e16664. <https://doi.org/10.2196/16664>. PMID: 32088663; PMCID: PMC7175182.

RIEDL, M.; THORNER, P.; LICHT, C. **C3 Glomerulopathy** *Pediatr Nephrol.* 2016 DOI 10.1007/s00467-015-3310-4.

RONDEAU, E.; SCULLY, M.; ARICETA, G.; BARBOUR, T.; CATALAND, S.; HEYNE, N.; MIYAKAWA, Y.; ORTIZ, S.; SWENSON, E.; VALLEE, M.; YOON, S. S.; KAVANAGH, D.; HALLER, H.; STUDY, G. **The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naive to complement inhibitor treatment.** 2020. *Kidney Int.* 97, 1287–1296.

RUDNICKI, M. **Rituximab for Treatment of Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathies.** *BioMed Research International* Volume 2017, Article ID 2180508, 7 pages <https://doi.org/10.1155/2017/2180508>

SETHI, S.; FERVENZA, F.C. **Membranoproliferative Glomerulonephritis – A New look at an Old Entity.** *N Engl J Med.* 2012; 366: 1119–1131. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1108178>.

SMITH, R. J. H.; APPEL, G. B.; BLOM, A. M.; COOK, T.; D'AGATI, V. D.; FAKHOUR, F.; FREMEAUX-BACCH, V.; JÓZS, M.; et al. **C3 glomerulopathy — understanding a rare complement-driven renal disease.** *Nat Rev Nephrol.* 2019 March ; 15(3): 129–143. doi:10.1038/s41581-018-0107-2.

ORT1, M.; DINGEMANSE, J.; ANKER, J. V.; KAUFMANN, P. **Treatment of Rare Inflammatory Kidney Diseases: Drugs Targeting the Terminal Complement Pathway.** *Frontiers in Immunology.* December 2020. Volume 11 | Article 599417.

POPPELAARS, F; THURMAN, J. M. **Complement-mediated kidney diseases.** *Molecular Immunology* 128 (2020) 175–187. doi.org/10.1016/j.molimm.2020.10.015.

PRODANOV, C. C. ; FREITAS, E. C. **Metodologia do trabalho científico: métodos e técnicas da pesquisa e do trabalho acadêmico.** 2. Ed. Novo Hamburgo: feevale, 2013.

SERVAIS, A.; NOEL, L. H.; ROUMENINA, L. T.; QUINTREC, M.; NGO, S.; DRAGON-DUREY MA, ET AL. **Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies.** *Kidney Int.* 2012; 82:454–64.

SILVA, E. L.; MENEZES, E. M. **Metodologia da pesquisa e elaboração de dissertação.** UFSC, Florianópolis, 4ª. Edição, v. 123,2005.

TUROONI, J. B.; MELLO, C. H. P. **Metodologia de pesquisaem engenharia de produção: estratégias, métodos e técnicas para condução de pesquisas quantitativas e qualitativas.** Universidade Federal de Itujubá. 2012.

VAN STRALEN, K. J.; VERRINA, E.; BELINGHERI, M.; DUDLEY, J.; DUSEK, J.; GREYDA, R.; MACHER, M. A.; PURETIC, Z.; RUBIC, J.; RUDAITIS, S.; RUDIN, C.; SCHAEFER, F.; JAGER, K.J. **ESPN/ERA-EDTA Registry Impact of graft loss among**

kidney diseases with a high risk of post-transplant recurrence in the paediatric population. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28: 1031–1038.

VIVARELLI, M.; EMMA, F. **Treatment of C3 glomerulopathy with complement blockers.** 2014. *Semin Thromb Hemost* 40:472–477.

WANG, X.; VAN LOOKEREN CAMPAGNE, M.; KATSCHKE JR.; K.J.; GULLIPALLI, D.; MIWA, T.; UEDA, Y.; WANG, Y.; PALMER, M.; XING, G.; SONG, W. C. **Prevention of fatal C3 glomerulopathy by recombinant complement receptor of the ig superfamily.** 2018. *J. Am. Soc. Nephrol.* 29, 2053–2059.

WILLOWS, J.; BROWN, M.; SHEERINC, S. N. **The role of complement in kidney disease.** *Clinical Medicine: RENAL MEDICINE.* 2020, Vol 20, No 2. 156-60.

ZAND, L.; LORENZ, E. C.; COSIO, F. G.; FERVENZA, F. C.; NASR, S. H.; GANDHI, M. J.; SMITH, R. J.; SETHI, S. **Clinical findings, pathology, and outcomes of C3GN after kidney transplantation.** 2014. *J Am Soc Nephrol* 25:1110–1117.

ZHANG, Y.; NESTER, C. M.; HOLANDA, D. G.; MARSH, H. C.; HAMMOND, R. A.; THOMAS, L. J.; MEYER, N. C.; HUNSICKER, L. G.; SETHI, S.; SMITH, R. J. **Soluble CR1 therapy improves complement regulation in C3 glomerulopathy.** 2013. *J. Am. Soc. Nephrol.* 24, 1820–1829.