



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANDRÉ GONÇALO NOGUEIRA ANTUNES

***Envolvimento Renal no Síndrome Hemolítico Urémico***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE NEFROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR RUI ALVES

DRA. CATARINA ROMÃOZINHO

MARÇO/2023



# Envolvimento Renal no Síndrome Hemolítico Urémico

## ***Artigo de Revisão Narrativa***

*Área científica de Nefrologia*

André Gonçalo Nogueira Antunes<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>1</sup> andregnantunes@gmail.com

Trabalho final com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

**Orientador:** Professor Doutor Rui Alves, professor Associado com Agregação da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. (ralves@fmed.uc.pt)

**Coorientadora:** Dra. Catarina Romãozinho, assistente Convidada de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. (caromaozinho@gmail.com)

Coimbra, março de 2023

# Índice

<b>Lista de abreviaturas</b> .....	4
<b>1. Resumo</b> .....	6
<b>2. Abstract</b> .....	8
<b>3. Introdução</b> .....	9
<b>4. Metodologia</b> .....	10
<b>5. Definição de MAT</b> .....	11
<b>6. SHU infeccioso</b> .....	12
<b>6.1 SHU mediado por toxina Shiga</b> .....	12
6.1.1 Introdução.....	12
6.1.2 Fisiopatologia.....	13
6.1.3 Manifestações Clínicas .....	15
6.1.4 Diagnóstico .....	16
6.1.5 Terapêutica.....	17
6.1.6 Prognóstico renal .....	19
<b>7. SHU mediado por Complemento</b> .....	20
7.1 Introdução.....	20
7.2 Epidemiologia .....	23
7.3 Fisiopatologia .....	23
7.4 Manifestações clínicas .....	24
7.5 Diagnóstico .....	25
7.6 Terapêutica.....	26
7.6.1 Terapêutica com plasma .....	26
7.6.2 Anticorpos Monoclonais .....	27
7.6.3 Transplante Renal .....	30
7.7 Prognóstico renal .....	31
<b>8. Diagnósticos Diferenciais de SHU</b> .....	32
<b>9. Conclusão</b> .....	38
<b>10. Agradecimentos</b> .....	39
<b>11. Referências</b> .....	40

## Lista de abreviaturas

**SHU**- Síndrome Hemolítico Urémico

**MAT**- Microangiopatia trombótica

**SHU-TS**- Síndrome Hemolítico Urémico mediado por toxina Shiga

**ECPTS**- *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga

**SHU-ECPTS**- Síndrome Hemolítico Urémico associado à *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga

**SHU-MC**- Síndrome Hemolítico Urémico mediado por complemento

**MAT-MC**-Microangiopatia trombótica mediada por complemento

**AHMA**- Anemia hemolítica microangiopática

**LRA**- Lesão renal aguda

**PTT**-Púrpura Trombocitopénica Trombótica

**STX**- toxina Shiga

**STX1**- toxina Shiga 1

**STX2**- toxina Shiga 2

**Gb3**- Globotriaosilceramida

**DRC-5**- Doença renal crónica estadio 5

**SNC**- Sistema nervoso central

**LDH**- Lactato desidrogenase

**TSFR**- Terapêutica substitutiva da função renal

**TFG**- Taxa de filtração glomerular

**MAT-SP**- MAT associada ao *Streptococcus Pneumoniae*

**DPI**- Doença pneumocócica invasiva

**CFH**- fator H do complemento

**CFI**- fator I do complemento

**MCP/CD46**- proteína cofator de membrana

**CID**- coagulação intravascular disseminada

**FVW**- fator de von Willebrand

**LES**- Lúpus Eritematoso Sistémico

**SAAF**- Síndrome Dos Anticorpos Antifosfolipídicos

**HTA**- Hipertensão Arterial

# 1. Resumo

O síndrome hemolítico urémico (SHU), entidade que se traduz histologicamente por um padrão de microangiopatia trombótica (MAT), manifesta-se classicamente por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e disfunção renal aguda.

As causas de MAT compreendem um conjunto alargado de etiologias nas quais se incluem agentes infecciosos, mutações hereditárias ou adquiridas em genes reguladores do sistema de complemento, neoplasias malignas, defeitos no metabolismo da cobalamina, entre outros.

O SHU mediado por toxina Shiga (SHU-TS) é a forma predominante na faixa etária pediátrica. O seu tratamento consiste numa abordagem de suporte que engloba um conjunto de medidas que almejam limitar possível lesão renal aguda, desequilíbrios hidroeletrólíticos e hipertensão arterial. O benefício do Eculizumab permanece controverso e mais estudos serão necessários para validar a sua eficácia nestes indivíduos em idade pediátrica.

Nos últimos anos, múltiplas investigações que procuraram detalhar a fisiopatologia do SHU mediado pelo complemento (SHU-MC) permitiram estabelecer quais as variantes patogénicas associadas a um pior prognóstico e ao incremento no risco de recidiva após transplante renal. Contrariamente ao que sucede no SHU-TS, a terapêutica de primeira linha no SHU-MC é o Eculizumab ou o Ravulizumab, ambos anticorpos monoclonais contra o componente terminal C5 do sistema de complemento. O Ravulizumab é uma opção mais recente que, ao ser administrada de forma mais espaçada que o Eculizumab, tem potencial para melhorar a adesão terapêutica. Contudo, um dos problemas que ainda se coloca é o elevado custo destas terapêuticas. Deste modo, a demanda por biossimilares economicamente mais sustentáveis é uma das metas a atingir num futuro próximo.

A abordagem terapêutica precoce permite a recuperação da função renal e a suspensão precoce da terapêutica substitutiva da função renal nos doentes que a tenham iniciado.

O SHU pode acometer pessoas que sincronicamente são portadoras de doenças autoimunes sistémicas de base. Nestas situações, a MAT geralmente suscita um pior prognóstico renal e uma sobrevivência mais baixa.

Esta revisão propõe-se sistematizar informação atual sobre a temática do SHU, explicitando os progressos recentes na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da doença e no seu diagnóstico e reforçando o papel fundamental das terapêuticas vigentes, na melhoria do prognóstico renal e na redução das comorbilidades associadas ao SHU.

**Palavras-chave:** Síndrome Hemolítico Urémico; Envolvimento Renal; Microangiopatia Trombótica; Terapêutica Anti-Complemento.



## 2. Abstract

Hemolytic Uremic Syndrome (HUS), a condition that is histologically translated by a pattern of thrombotic microangiopathy (TMA), classically manifests itself by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute renal dysfunction.

The causes of TMA comprise a wide range of etiologies including infectious agents, hereditary or acquired mutations in genes regulating the complement system, malignancies, and defects in cobalamin metabolism, among others.

Shiga toxin-associated HUS (ST-HUS) is the predominant form in the pediatric age group. The disease treatment consists of a supportive approach which includes a set of measures that intend to restrict possible acute kidney injury, hydro-electrolyte imbalances and hypertension. The benefit of Eculizumab remains controversial and further studies will be needed to validate its efficacy in individuals as young as these.

In recent years, multiple investigations seeking to detail the physiopathology of complement-mediated HUS (CM-HUS) have established which pathogenic variants are associated with worse prognosis and an increased risk of relapse after kidney transplantation. Different from ST-HUS, the first-line therapy in CM-HUS is either Eculizumab or Ravulizumab, both monoclonal antibodies against the C5-terminal component of the complement system. Ravulizumab is a newer option that by being given more spaced, apart from Eculizumab, has the potential to improve therapeutic compliance. However, one of the problems that still exists is the high cost of these therapies. Thus, the demand for more economically sustainable biosimilars is one of the goals to be achieved in the near future.

An early therapeutic approach allows for a marked recovery of kidney function and an early discontinuation of renal replacement therapy in patients who have started it.

HUS can affect people who simultaneously suffer from underlying systemic autoimmune diseases. In these situations, TMA generally elicits a worse renal prognosis and lower survival.

This review aims to systematize current information on the topic of HUS, clarifying recent advances in understanding the physiopathological mechanisms of the disease and its diagnosis, reinforcing the crucial role of current therapies in improving renal prognosis and reducing comorbidities associated with HUS.

**Keywords:** Hemolytic Uremic Syndrome; Renal Involvement; Thrombotic Microangiopathy; Anti-Complement Therapy.

### 3. Introdução

O Síndrome Hemolítico Urémico (SHU) define-se pela presença conjunta de anemia hemolítica microangiopática (AHMA), trombocitopenia e lesão renal aguda (LRA). O SHU, juntamente com a Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT), representa de forma exemplar o que é uma microangiopatia trombótica (MAT). [1] As MATs englobam um conjunto de entidades, primárias ou secundárias, caracterizadas por um padrão histológico, definido por anomalias na parede de arteríolas e capilares que culminam em trombose microvascular oclusiva e que se traduzem por AHMA e trombocitopenia. [2]

Em idade pediátrica, o SHU associa-se principalmente a infeções por bactérias produtoras de toxina Shiga, ou seja, SHU mediado por toxina Shiga (SHU-TS). [3] De salientar a *Escherichia coli* como produtora desta toxina (ECPTS) e, menos frequentemente, a *Shigella dysenteriae*. [4]

O SHU mediado por complemento (SHU-MC), nomenclatura que tem vindo a ser gradualmente substituída por microangiopatia trombótica mediada por complemento (MAT-MC), resulta de um sistema de complemento desregulado, traduzindo uma situação em que poderá haver uma maior gravidade da lesão renal e um prognóstico mais desfavorável do que no SHU-TS. [1] Aliás, a própria designação MAT-MC indica-nos que o uso de terapêutica anti-complemento será o adequado nesta entidade, sobretudo nas situações de acometimento da função renal. Deste modo, os anticorpos monoclonais Eculizumab e Ravulizumab constituíram um grande avanço no tratamento destes doentes. [5,6] Novos estudos relatam também casos de doentes com SHU-TS, em que se verificou uma evolução clínica favorável, após o uso destes anticorpos monoclonais. [7-9]

Apesar dos progressos registados a nível do diagnóstico e tratamento do SHU, é imperativo manter os esforços para combater, não só as possíveis complicações renais, tanto a curto como a longo prazo desta entidade, mas também possíveis implicações, por exemplo, no campo da Pediatria e da Neurologia.

Posto isto, o principal objetivo deste trabalho é realizar uma revisão da evidência científica mais recente referente ao Síndrome Hemolítico Urémico, com especial foco na fisiopatologia, no envolvimento renal e seu prognóstico e nas abordagens terapêuticas atuais que pretendem mitigar os efeitos desta microangiopatia trombótica.

## 4. Metodologia

Para a realização da presente revisão narrativa foram consultados artigos científicos originais, artigos de revisão e relatos de casos clínicos, utilizando as bases de dados PubMed e EMBASE, entre 1 de julho e 30 de novembro de 2022.

Foram incluídos apenas artigos escritos em língua portuguesa, inglesa e espanhola e com data de publicação posterior ao ano 2017. Os artigos foram selecionados de acordo com a sua relevância para a temática abordada. Os termos utilizados foram “Hemolytic Uremic Syndrome”, “Renal Involvement”, “Thrombotic Microangiopathy”, “Eculizumab” e “Ravulizumab” em separado e em várias combinações. Complementarmente, foram incluídos outros artigos referenciados nos artigos pesquisados inicialmente e que se revelaram pertinentes.

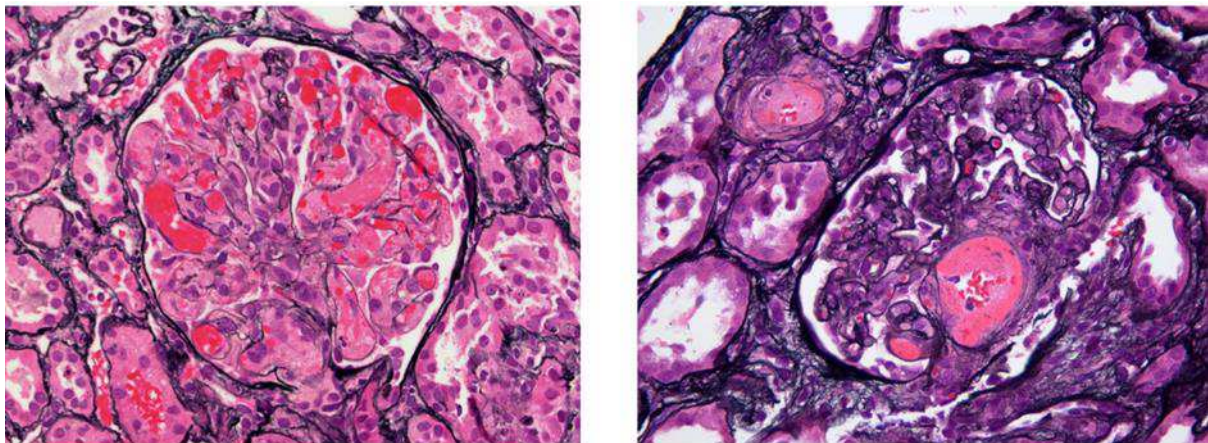
Para enquadramento teórico, foi feita consulta dos livros *How the Immune System Works 6th Edition* e *Fundamentos de Imunologia 2nd Edition*.

## 5. Definição de MAT

A apresentação clínica clássica das MATs consiste em AHMA e trombocitopenia. A AHMA é uma anemia hemolítica causada pela fragmentação mecânica dos eritrócitos, que ocorre quando estes passam por microtrombos ricos em plaquetas, existentes na microvasculatura. O resultado da fragmentação dos eritrócitos são esquizócitos que se destacam no esfregaço de sangue periférico. A nível laboratorial, a AHMA acompanha-se de níveis elevados de lactato desidrogenase (LDH), teste de Coombs direto negativo, haptoglobina diminuída e um aumento da bilirrubina indireta sérica. [1]

Histologicamente, o termo MAT descreve um padrão de lesão específico, correspondendo a modificações em pequenos vasos como arteríolas e capilares. Estas modificações consistem em endoteliose, espessamento da parede das arteríolas e capilares e presença de microtrombos plaquetares (Fig.1). Tudo isto pode levar a uma redução do lúmen dos vasos, o que pode conduzir a oclusão hialina. [1,2]

O SHU-MC e a PTT configuram-se, historicamente, como MATs primárias, diferenciando-se, assim, de certas condições sistémicas como infeções, neoplasias malignas, HTA maligna, doenças reumatismais ou gravidez, identificadas como causas secundárias de MAT. [2]



**Figura 1.** Padrão histológico de MAT. Observam-se capilares glomerulares ocluídos e distendidos por trombos. Adaptado de [46].

## 6. SHU infeccioso

### 6.1 SHU mediado por toxina Shiga

#### 6.1.1 Introdução

O termo SHU foi utilizado pela primeira vez em 1955, por Conrad von Gasser, para descrever uma série de cinco casos em crianças com a tríade clínica característica. [3]

No passado, recorreu-se à nomenclatura de SHU típico e de SHU atípico para classificar o SHU. O primeiro correspondia, assim, à forma que ocorria em conjunto com diarreia, habitualmente sanguinolenta, e que era derivada de infeções por bactérias produtoras de toxinas da família Shiga, nomeadamente, ECPTS. Já o SHU atípico englobava todas as outras causas, frequentemente não associadas a episódios de diarreia sanguinolenta. [3]

Atualmente, a terminologia preferida para a forma anteriormente denominada como típica é SHU mediado por toxina Shiga, sendo a causa predominante a infeção por ECPTS. [10]

O SHU associado à ECPTS (SHU-ECPTS) é de longe a forma de MAT mais comum e é responsável por praticamente 90 % dos casos de SHU em idade pediátrica, afetando principalmente a faixa etária abaixo dos 5 anos. Nos EUA e na Europa, a prevalência é de cerca de 2 a 3/100.000 crianças com menos de 5 anos, sendo a principal causa de lesão renal aguda nesta faixa etária. [11]

A maioria dos casos surge nos meses quentes de verão e os modos de transmissão incluem o consumo de alimentos contaminados (Fig.2), o banho em águas contaminadas e o contacto direto com animais ou com as suas fezes. [12]

A toxina Shiga (STX), descoberta por Kiyoshi Shiga em 1898 e isolada a partir da *Shigella dysenteriae* tipo 1 por Gerald T. Keusch em 1975, [3] é uma toxina bacteriana constituída por duas grandes subunidades, em que a subunidade A se liga de forma não covalente a um pentâmero formado por 5 subunidades B idênticas. [13]

Existem dois importantes subtipos de toxinas Shiga, a toxina Shiga 1 (STX1) e a toxina Shiga 2 (STX2), anteriormente conhecidas como toxinas Shiga-like, devido à sua semelhança com a toxina Shiga produzida pela *S. dysenteriae* tipo 1. A STX1 é fortemente homóloga da STX produzida pela *S. dysenteriae* tipo 1 e é homóloga à STX2 em 58%. [14]

Alguns serotipos de *E.coli*, como o *E. coli* O157:H7, ao conterem os genes que codificam as toxinas Shiga 1 e/ou 2, tornam-se produtoras desta toxina (ECPTS) constituindo, desta forma, uma ameaça para a saúde pública. As estirpes de ECPTS portadoras unicamente de STX2 são, habitualmente, mais agressivas e patogénicas do que as que produzem apenas STX1, [12,15] estando frequentemente associadas a diarreias sanguinolentas.

Um estudo realizado na Finlândia, durante um período de 16 anos, numa população pediátrica de 240 indivíduos infetados por ECPTS, dos quais 52 desenvolveram SHU, reforçou a ideia de que a presença de STX2 é fator de risco para o surgimento de SHU nestes doentes. [15]

Contrariamente ao que poderia ser esperado, os doentes com estirpes de ECPTS com capacidade de produzir STX2, para além de STX1, incorrem em menor risco de desenvolver SHU em relação àqueles com estirpes produtoras apenas de STX2, o que levanta a possibilidade do STX1 ser um fator protetor para o doente na presença de STX2. [16]

Tradicionalmente, o serotipo O157:H7 é considerado o mais patogénico de todos, com um risco de aparecimento de SHU a rondar os 10%, quando comparado com as outras estirpes não O157:H7, em que o risco é estimado à volta de 1%. [3] Todavia, surtos em grande escala, como o da Alemanha em 2011, com origem no serotipo O104:H4, [17] um serotipo menos associado ao SHU, e um surto em França, com origem no serotipo O26:H11 e devido ao consumo de queijo de vaca cru, [18] alertaram que as estirpes não O157:H7 são cada vez mais prevalentes.

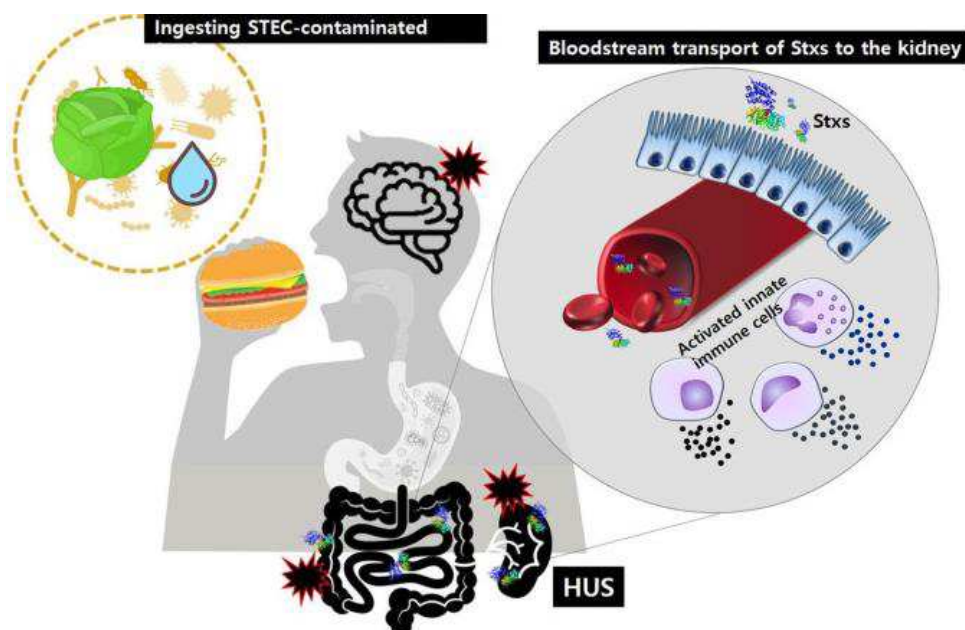
Adicionalmente, estudos recentes salientam a importância de uma vigilância mais rigorosa da vida animal, já que um número cada vez maior de animais se tem revelado um potencial reservatório de ECPTS. Aliás, até mesmo em espécies inusitadas, como marisco e peixe fresco, foi relatada a presença tanto de *E. coli* O157:H7 como de estirpes não O157:H7, o que enfatiza a necessidade de desenvolver novas táticas para prevenir e controlar as infeções por ECPTS, por via zoonótica. [4]

### **6.1.2 Fisiopatologia**

Após a lise bacteriana, a ECPTS liberta a toxina Shiga, que é translocada a partir do epitélio intestinal, ligando-se, posteriormente, a partir da sua subunidade B, ao recetor da toxina Shiga, na superfície celular designado por globotriaosilceramida (Gb3). [3] Este recetor é expresso no humano em células endoteliais, podócitos, células mesangiais, células epiteliais tubulares e glomerulares e em neurónios que se tornam, deste modo, células alvo para as STXs. [3,19]

Como os enterócitos normais não apresentam os recetores Gb3, pressupõe-se que esta translocação, através do epitélio intestinal, se dê com recurso a Gb3 expresso em células de Paneth. [19] Assim que a STX atravessa o epitélio intestinal para a corrente sanguínea, células que pertencem ao sistema imune inato (Figura 1), nomeadamente neutrófilos, vão funcionar como transportadores da toxina até aos órgãos-alvo, permitindo o surgimento de doenças como o SHU. É de salientar que tanto as células endoteliais glomerulares como as epiteliais tubulares apresentam elevados níveis do recetor Gb3 (Fig.2), o que, por si só, justifica a preferência da toxina por este órgão. [4]

A STX, que funciona como uma holotoxina, entra no citosol da célula hospedeira, conduzindo a um conjunto de respostas celulares, nas quais constam a inibição da síntese proteica (a STX modifica os ribossomas, inativando-os), a apoptose da própria célula, a autofagia e a produção de citocinas inflamatórias. [20] A STX reforça a sua toxicidade, ao promover a expressão de moléculas de adesão e quimiocinas inflamatórias que favorecem a adesão de leucócitos às células endoteliais, o que, por sua vez, contribui para um estado cada vez mais trombótico nestas células. [19]



**Figura 2.** Patogénese do SHU-ECPTS. No rim, a STX é transferida para células glomerulares e epiteliais tubulares, ricas no recetor Gb3. Adaptado de [4].

### 6.1.3 Manifestações Clínicas

É importante ter a noção de que nem todos os indivíduos infetados por ECPTS vão desenvolver sintomas. Na verdade, aproximadamente 75% dos indivíduos não manifestam qualquer clínica. [3]

A idade do doente é também um fator preponderante no surgimento do SHU-ECPTS. Além da maior prevalência na população pediátrica, que se julga poder estar relacionada com a existência de anticorpos anti-Shiga nos adultos e de uma expressão glomerular aumentada de recetores Gb3 nas crianças, [2] sabe-se que o risco diminui em adultos jovens, aumentando novamente, de forma acentuada, na população idosa. [3]

Depois da exposição, as infeções por ECPTS têm um período médio de incubação de 3 a 4 dias (pode ser de 1 a 10 dias), [3,21] sendo que os sintomas iniciais são frequentemente dor abdominal, acompanhada por diarreia aquosa, que se poderá tornar sanguinolenta em 70 a 80% dos doentes [19] e que persiste durante 3 a 5 dias. [22] A maioria dos indivíduos não apresenta febre. [21]

Clinicamente, pode constituir um desafio diferenciar numa fase inicial o SHU-ECPTS do SHU-MC, visto que um terço dos doentes com SHU-MC têm concomitantemente episódios de diarreia (Tabela 1) e aproximadamente 5% dos doentes com SHU-ECPTS não se apresentam com diarreia. [2]

O surgimento de SHU dá-se em média no dia 7, após o início dos sintomas. [22] Inicialmente, a apresentação do SHU pode caracterizar-se por sintomas de fadiga, dispneia, palidez e tonturas, associados a um quadro de oligúria. [21] Na admissão, os doentes tipicamente exibem a clássica tríade formada por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e LRA, sendo que esta última pode variar, desde meras anomalias do sedimento urinário assintomáticas até à evolução para doença renal crónica estadio 5 (DRC-5), que se traduz por uma taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. [19] A proteinúria é relatada em 30% dos doentes. De salientar a presença de hematúria em 26% dos doentes, de leucocitúria em 7% dos mesmos e de oligoanúria em até 50% dos casos (Tabela 1). [3]

Para além do envolvimento renal, esta microangiopatia trombótica pode acometer também de forma gravosa o Sistema Nervoso Central (SNC). Sensivelmente, um quarto dos doentes desenvolve sintomatologia do foro neurológico (nas crianças, este envolvimento pode variar entre os 10 e os 52%), [23] em média 4 dias após o início do quadro de SHU, sendo que convulsões e mesmo, em casos extremos, o coma são possíveis manifestações deste envolvimento (Tabela 1). [19] Pensa-se que este ataque ao SNC se deva não só à microangiopatia local, mas também à hiponatremia. [10] De facto, em estudos recentes, a



hiponatremia foi descrita como um preditor da mortalidade nestes doentes. Esta será secundária à ativação da hormona antidiurética derivada da hipovolémia que ocorre, nestes casos, pela desidratação. [24]

Outras manifestações extra-renais do SHU englobam o envolvimento intestinal, com a possível ocorrência de colite isquémica, em 10% dos doentes (Tabela 1), que pode culminar em perfuração e necrose com necessidade de cirurgia de resseção, [21] e o comprometimento cardíaco, mais raro, que ocorre em <10% dos indivíduos (Tabela 1). [3]

#### **6.1.4 Diagnóstico**

O diagnóstico precoce em qualquer forma de SHU é essencial, visto que se pretende mitigar a morbidade e mortalidade numa fase aguda e reduzir possíveis complicações crónicas.

O diagnóstico do SHU-TS passará, necessariamente, pela identificação da toxina ou de uma das variantes patogénicas de *E.Coli*. [3]

Atualmente, reconhece-se a utilização de métodos moleculares como o PCR em tempo real (qPCR) e o PCR Multiplex, como métodos mais profícuos na deteção dos genes de STX 1 e 2 nas fezes dos doentes, [21] permitindo um diagnóstico mais precoce (resultado disponível em horas), quando comparado com métodos mais tradicionais, como a utilização isolada de coproculturas para deteção variantes patogénicas de *E.Coli*, como é o *E. coli* O157:H7. É de ressaltar que este serotipo tem a peculiaridade de não ser capaz de fermentar o sorbitol sendo, assim, tradicionalmente identificado num meio de cultura contendo sorbitol, como é o meio de ágar MacConkey-sorbitol. [19]

Outro método para a deteção da infeção por ECPTS passa pelo recurso a imunoensaios enzimáticos (ELISA); todavia, a sensibilidade é mais baixa quando comparado com o PCR. [19] O diagnóstico serológico, nomeadamente a deteção de anticorpos anti-Lipopolissacarídeo (anti-LPS), poderá igualmente ser útil na identificação da infeção. [25]

Já a tríade clínica de SHU também se traduz em achados laboratoriais clássicos que são critérios para o diagnóstico de SHU. Posto isto, a trombocitopenia define-se por um número inferior a 150 000/mm<sup>3</sup> de plaquetas; já a anemia hemolítica microangiopática é caracterizada por anemia (com hemoglobina frequentemente < 8g/dl) acompanhada de um aumento nos níveis de LDH, haptoglobina diminuída, um aumento da bilirrubina sérica à custa da bilirrubina indireta e/ou esquizócitos nos esfregaços de sangue periférico, juntamente com um teste de Coombs negativo (permite distinguir das hemólises imunes com teste de Coombs positivo). [25] A lesão renal aguda, nestes doentes, é classificada de acordo com os *Acute Kidney Injury*

*Network criteria* (critérios AKIN) em estadio 1, 2 ou 3, sendo que a LRA, nos doentes que iniciem terapêutica substitutiva da função renal (TSFR), é classificada como um estadio 3. Estes critérios vão permitir estadiar a LRA a partir do valor de creatinina sérica e do débito urinário. Contudo, salienta-se o facto desta tríade não ser completa em todos os doentes com SHU. [21]

Um estudo recente, que incluiu 100 crianças, demonstrou que a hemoglobínúria é um marcador de dano glomerular com elevada sensibilidade (100%) e especificidade (85%) no diagnóstico de SHU, mediado por *E.Coli* produtora de STX2. Deste modo, o mesmo recomenda que os doentes infetados pela ECPTS sejam cuidadosamente monitorizados com tiras-teste de urina que constitui, assim, um método barato e fácil no diagnóstico precoce do SHU. [26]

### **6.1.5 Terapêutica**

O tratamento de suporte é idêntico nos doentes com SHU infeccioso, independentemente da etiologia deste. O reconhecimento precoce dos sintomas e a disponibilidade de uma unidade especializada, onde haja acesso a diálise aquando da entrada do doente, melhoram o prognóstico. [27]

Não havendo um tratamento específico para o SHU-TS, este passará por medidas de suporte que pretendem controlar a lesão renal aguda, possíveis distúrbios hidroeletrólíticos, hipertensão e anemia. [10]

Trabalhos realizados demonstram a importância da instituição antecipada de uma hidratação endovenosa com fluidos isotónicos (por exemplo o lactato de Ringer), idealmente logo que a sintomatologia de diarreia se inicie. [27] A fluidoterapia assume ainda um papel de maior relevância, se pensarmos que o início desta também está associada a uma diminuição do risco de desenvolver SHU em crianças infetadas com ECPTS [3] e a uma diminuição na duração do internamento, na necessidade de terapêutica de substituição renal e de implicações renais e neurológicas a longo prazo. Deve-se frisar a necessidade de um rigoroso controlo do volume intravascular numa fase aguda, [21] não descurando que, em caso de lesão renal aguda já instalada, há o risco de sobrecarga de fluído. [19,27]

Assim que euvolémicos, o objetivo será manter o balanço hídrico neutro nestes doentes. [28]

Cerca de 70% dos doentes necessitam de transfusões de eritrócitos, [27] sendo que esta necessidade parece estar correlacionada com a gravidade da lesão renal. [3] Existe receio em relação às transfusões de plaquetas, já que teoricamente acarretam o risco de agravar a

doença, ao propagarem o fenómeno trombótico. [19,28] Contudo, um estudo retrospectivo, realizado em crianças com SHU, não demonstrou um agravamento da doença nas crianças transfundidas com plaquetas, constatando apenas que os doentes que as receberam tinham predisposição para necessitar de uma diálise mais prolongada. [28]

Metade dos doentes com SHU-ECPTS necessitará de algum tipo de TSFR durante a fase aguda. [3,10] A TSFR mais utilizada nos doentes adultos é a hemodiálise, enquanto nas crianças a predileta é a diálise peritoneal. [19] Um estudo de coorte, que incluiu 927 crianças infetadas por ECPTS, demonstrou que a não administração de fluidoterapia intravenosa até ao dia 4 de doença está associada a um incremento no risco de necessitar de TSFR nos doentes que desenvolvem SHU. [29]

No que concerne o uso de terapêutica com plasma, na qual se inclui a plasmaferese, este procedimento não reúne consenso, mantendo-se a sua utilização controversa. [30] Alguns autores sugerem o uso de plasmaferese em doentes gravemente afetados, nomeadamente com comprometimento neurológico. [3,10] Contudo, Keenswijk *et al.* não conseguiram verificar uma diferença significativa no prognóstico renal dos doentes em que se adotou esta abordagem, quando comparados com os doentes que receberam tratamento de suporte. [30] A sociedade americana de aférese considera que não há dados suficientes que sustentem a plasmaferese, como abordagem de rotina nestes doentes, mas que esta poderá ser equacionada em casos severos de doença. [31] Assim, serão necessários novos estudos no que toca à eficácia da plasmaferese em indivíduos com SHU-TS, atendendo à ausência de unanimidade na sua utilização.

No que diz respeito ao uso do eculizumab, um anticorpo monoclonal humanizado, o seu benefício no tratamento do SHU-TS em idade pediátrica permanece incerto. Na idade adulta, o início do eculizumab associou-se a uma recuperação mais rápida e eficaz em indivíduos que desenvolveram SHU-TS, após um surto em Bordéus, França. [19] A informação contraditória que se tem na temática justifica a relevância de se efetuarem ensaios clínicos randomizados controlados, que avaliem a eficácia do eculizumab como terapêutica profilática, previamente ao desenvolvimento de sintomas críticos como, por exemplo, sintomas neurológicos derivados do SHU-TS. [32]

Um estudo, em que 8 crianças com SHU-ECPTS tratadas com eculizumab foram comparadas com 36 controlos que não receberam o anticorpo monoclonal, sugeriu a falta de eficácia deste na terapêutica da doença, concluindo que o eculizumab não pareceu melhorar o prognóstico renal a curto e médio prazo nestas crianças. [32] No entanto, inúmeros outros estudos alvitram a hipótese do eculizumab ter de facto um papel benéfico na abordagem do doente com envolvimento neurológico, no decorrer do SHU-ECPTS. [7-9]

Estes dados discordantes apoiam a realização de ensaios clínicos, como mencionado anteriormente.

Adicionalmente, os antibióticos parecem não ter utilidade no tratamento das infecções por ECPTS, devendo ser descontinuados, caso tenham sido iniciados empiricamente. Aliás, Michael *et al.* associaram o uso de certos antibióticos, como o cotrimoxazol ou os beta-lactâmicos, ao aumento de expressão e de libertação de STX e ao surgimento de SHU no contexto da infecção por ECPTS. [27] Será importante referir, de forma algo paradoxal, a existência de estudos realizados no Japão, que apontam para a vantagem do uso da fosfomicina na prevenção do SHU-ECPTS, se administrada nos primeiros dias após o início dos sintomas. [33]

### **6.1.6 Prognóstico renal**

A possibilidade de sequelas renais a longo prazo é um grande receio, tanto em crianças como em adultos.

Em indivíduos adultos, é relatada a necessidade de diálise, à altura da alta, em 14% dos doentes que tinham necessitado da mesma numa fase aguda da doença. [3] Traveret *et al.* observaram igualmente, após 1 ano, a diminuição da TFG em 47% dos doentes, hipertensão de novo em 25% e proteinúria em 27%. [3]

Teoriza-se que, após o quadro de SHU-TS, a redução do número de nefrónios irá fomentar fenómenos compensatórios de hiperfiltração, glomeruloesclerose e fibrose tubulo-intersticial. [3]

Nos doentes com evolução para DRC, uma dieta pobre em sódio, uma redução no consumo de proteínas e o recurso a inibidores da enzima da conversão da angiotensina, caso ocorra hipertensão arterial ou proteinúria, parecem atrasar a progressão da doença. [19]

Já nas crianças, ainda que a taxa de mortalidade na fase aguda do SHU-ECPTS seja inferior a 3% e que a TFG retorne ao normal na maioria destes doentes, o seguimento revelou lesão renal irreversível em 30 a 50% deste grupo. [19] Nesta faixa etária são descritos como sendo fatores de risco para sequelas renais, a leucocitose no início da doença, as manifestações extra-renais e a necessidade de recorrer a fármacos anti-hipertensores durante a fase aguda. [10]

## 7. SHU mediado por Complemento

### 7.1 Introdução

O sistema de complemento é um elemento essencial do sistema imune inato e desempenha um importante papel na proteção do hospedeiro contra potenciais agentes patogénicos. Consiste numa complexa série de proteínas plasmáticas responsáveis pela produção de vários efeitos biológicos associados com a resposta imunológica humoral, tais como: a opsonização, a quimiotaxia, a imunoaderência, a lise celular e a interação com outros sistemas (cininas, coagulação e fibrinólise) que justificam o seu relevo no processo inflamatório. [34,35]

As proteínas que constituem este sistema são sintetizadas sobretudo no fígado, mas também pelos monócitos, macrófagos tecidulares e fibroblastos. O processo inflamatório estimula ainda mais esta síntese, através de citocinas como a IL-1, a IL-6 e o IFN- $\gamma$ . Inicialmente, estas proteínas estão inativas, contudo, após a ativação do sistema, são convertidas por proteólise em proteases que têm a capacidade de ativarem o elemento seguinte da cadeia, estabelecendo-se, assim, uma cascata de ativação. [34,35]

Existem três vias de ativação distintas: a via clássica, que é ativada por complexos anticorpo-antígeno; a via da lectina em que o protagonista é uma proteína designada por lectina de ligação à manose (mannose-binding lectin), que reconhece estruturas carbo-hidratadas na parede de agentes bacterianos, e a via alternativa iniciada por certos produtos e componentes bacterianos, alguns vírus, proteínas de fase aguda e enzimas proteolíticas. A via alternativa caracteriza-se por não necessitar da intervenção do anticorpo, contrariamente à via clássica, e distingue-se das restantes por ser sempre ativada na circulação por hidrólise espontânea de C3. Em qualquer uma destas vias ocorrem três fases (a fase de iniciação, a fase de amplificação e a fase de ataque à membrana) e todas terminam na formação de C3 convertases. [34,35]

Na via alternativa (Fig.3), moléculas de C3 plasmáticas, na sua forma inativa, são clivadas em C3a e em C3b. O C3b pode ligar-se a superfícies ativadoras ou a superfícies não-ativadoras. Caso se ligue a uma não-ativadora, fatores reguladores como o fator H do complemento (CFH) e o fator I do complemento (CFI) vão inativar o próprio C3b. Contudo, quando se liga a uma ativadora como, por exemplo, as paredes de bactérias, leveduras e parasitas, a sua suscetibilidade aos fatores reguladores fica francamente diminuída. É de observar que a molécula de C3b é muito reativa e pode-se ligar a grupos amino ou hidroxila, que são comuns

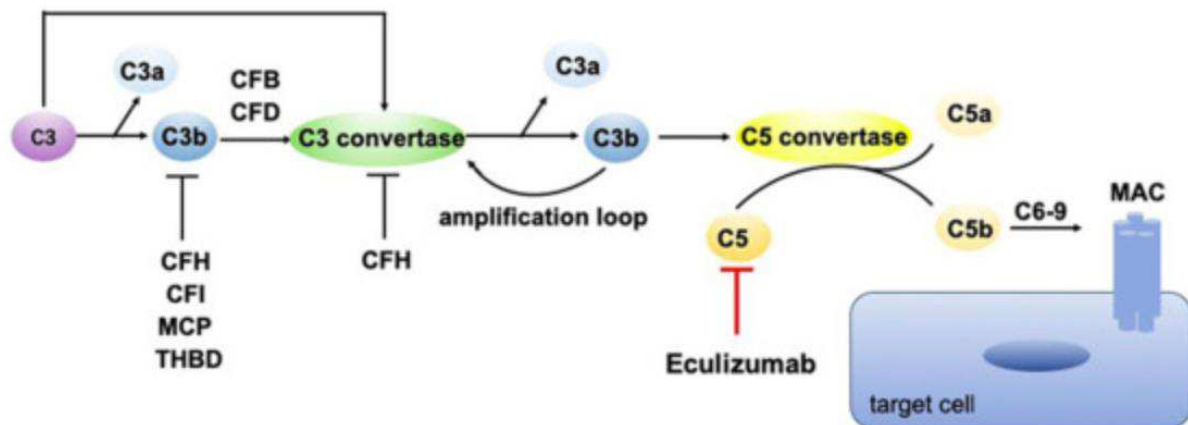
nas superfícies antigénicas estranhas. Nestas superfícies, o C3b pode ajudar a ativar sem constrangimentos a via alternativa do complemento. [34,35]

O C3b intervém na formação da C3bBb (C3 convertase da via alternativa), cuja atividade é estabilizada pela Properdina, que pode ser encontrada em superfícies com baixo teor de ácido siálico, como são as superfícies antigénicas. Esta convertase da via alternativa estabilizada continua a clivar novas moléculas de C3 em C3a e C3b, contribuindo para a amplificação da cascata do complemento. Por sua vez, a C3bBb dará origem à C5 convertase da via alternativa (C3bBb3b), responsável por iniciar a fase de ataque à membrana celular. [34]

De modo a prevenir a excessiva ou inapropriada ativação do complemento nas células do hospedeiro, a via alternativa é regulada por um conjunto de proteínas reguladoras do complemento, nas quais se destacam o fator H do complemento (CFH), o fator I do complemento (CFI) e a proteína cofator de membrana (MCP) também conhecida como CD46, entre outras. [36]

Sabe-se que o SHU-MC está associado a uma disfunção do sistema de complemento, graças a variantes herdadas que desativam a função em genes que codificam proteínas reguladoras do complemento (CFH, CFI, MCP) (Fig.3) ou a variantes que promovem ganho de função em proteínas ativadoras da via alternativa, como são o C3 e o Fator B do complemento (CFB). Até à data, mais de 500 variantes nestes 5 genes do complemento foram identificadas em doentes com SHU-MC, aproximadamente metade destas foi localizada no CFH. [37] É de salientar que estas variantes não implicam, necessariamente, o desenvolvimento do SHU, sendo que a penetrância da doença é extremamente variável. [37] Esta pode ser superior em indivíduos que possuem variantes em mais do que um dos genes referidos anteriormente. [12]

De facto, determinar se uma variante num dos genes supramencionados é patogénica ou não, é de extrema importância, dado que afeta o prognóstico destes doentes com SHU-MC, sendo este o fator mais fidedigno na determinação do risco de recorrência de SHU, após a descontinuação do tratamento com Eculizumab. Este risco é inferior aos 10% nos doentes sem estas variantes, podendo ir dos 30 aos 60% nos portadores. [37]



**Figura 3.** Ativação da via alternativa do Sistema de Complemento. Adaptado de [62]

Outro mecanismo possível para esta disfunção do sistema de complemento é a presença de autoanticorpos adquiridos contra algumas proteínas do complemento, especialmente contra o CFH.

Os autoanticorpos contra o CFH são detetados em 5-13% da população em estudos europeus e em até 56% da população com SHU-MC na Índia. [37] Em estudos prévios, a maioria dos doentes com estes autoanticorpos e, simultaneamente, SHU-MC tinham uma deleção homocigótica dos genes CFHR1 e/ou CFHR3 (genes que codificam proteínas relacionadas com o fator H), [37] o que sugere o papel patogénico destas deleções no desenvolvimento destes autoanticorpos que se ligam ao domínio C-terminal do Fator H, prejudicando a capacidade de inibição do C3b que o CFH possui e contribuindo para um défice adquirido desta proteína reguladora. [12]

Um estudo realizado no Egito, em crianças com critérios de SHU, equacionou a possibilidade da severidade do SHU-MC nestes doentes ser proporcional aos títulos de autoanticorpos. A gravidade da doença foi medida através da contagem de plaquetas (mais baixa nos doentes com autoanticorpos), níveis de LDH (mais altos nos doentes com os autoanticorpos) e necessidade de diálise. Contudo, são necessários mais estudos que esclareçam a importância destes autoanticorpos como marcadores de magnitude da doença no SHU-MC. [12] Um estudo de coorte prospetivo, que incluiu 436 crianças com SHU-MC, associado a autoanticorpos contra o CFH, e que as acompanhou durante um período de 12 anos, relatou sequelas graves a longo prazo nestes doentes, em termos de hipertensão arterial mascarada, hipertrofia ventricular esquerda e proteinúria. [38] Outro estudo recente sugere que a infeção

por SARS-CoV-2, que só por si pode provocar dano microvascular, incluindo microangiopatia trombótica, pode ser desencadeadora de MAT-MC associado a estes autoanticorpos. [39] A terapêutica imunossupressora confere uma excelente resposta nestes indivíduos, inclusive a nível da preservação da função renal. [38]

## **7.2 Epidemiologia**

O SHU-MC é uma doença muito rara. Na Europa, tem uma prevalência estimada nos adultos de 2/1.000.000 e, nas crianças, de 3/1.000.000. A distribuição por género parece ser semelhante. [40]

## **7.3 Fisiopatologia**

No SHU-MC, o elevado nível de ativação da via alternativa do complemento leva à deposição do complemento nas células endoteliais, espessamento das arteríolas e capilares e ingurgitamento e descolamento do endotélio. Como resultado, proteínas e infiltrados celulares como neutrófilos e plaquetas aglomeram-se na superfície celular, favorecendo um fenótipo pró-trombótico que fomenta a possível isquémia de órgão, na qual se enquadra a falência renal. [41] A existência de trombos na microvasculatura (Fig.1) conduz a uma trombocitopenia de consumo, impede o fluxo de sangue, promovendo a lesão dos eritrócitos com resultante anemia hemolítica microangiopática. [12,42]

O glomérulo renal é uma área onde habitualmente ocorre ativação do complemento e em que complexos imunes se depositam (o que justifica o envolvimento preferencialmente renal no SHU-MC), sendo desta forma vulnerável a estas alterações no sistema de complemento. [42] Os capilares glomerulares estão geralmente obstruídos por trombos de plaquetas e fibrina (Fig.1).



## 7.4 Manifestações clínicas

A semelhança clínica entre a forma mediada por complemento e outras formas de MAT pode dificultar o diagnóstico. O quadro típico que prevalece nestes doentes, tal como acontecia no SHU-TS, é a tríade característica de trombocitopenia, LRA e AHMA.

A nível renal, o envolvimento deste órgão manifesta-se através de um conjunto de complicações que incluem LRA, como mencionado anteriormente, mas também proteinúria, hematúria e hipertensão arterial (HTA), (Tabela 1) [27] que é exponenciada pela hiperreninémia derivada da MAT renal. [43]

Manifestações extra-renais são relatadas em 20% dos casos, podendo acontecer numa fase precoce ou mais tardia do curso da doença. [27] Estas abrangem sintomas neurológicos, como convulsões, que podem ocorrer tanto na presença como na ausência de HTA. [27] Hemiparésias, encefalopatia e défices neurológicos focais (Tabela 1) [43] são também descritos sintomas oculares (apesar de raros), como redução da acuidade visual e edema do disco óptico. Foi também descrito envolvimento cardíaco, pulmonar, dermatológico e do foro gastrointestinal (Tabela 1). [43]

**Tabela 1.** Sumário das principais manifestações renais e extra-renais do SHU-TS e da MAT-MC (SHU-MC).

Manifestações clínicas	SHU-TS	MAT-MC
<b>Renais</b>	Oligoanúria em até 50% dos doentes; proteinúria em 30% dos doentes; hematúria em 26%; leucocitúria em 7%. [3]	Oligoanúria; proteinúria ou hematúria em 80% dos doentes. Em 20% dos casos a função renal está preservada. [1,27]
<b>Neurológicas</b>	Convulsões; encefalopatia ou coma em 25% dos doentes. [23]	Convulsões; hemiparésias e défices neurológicos focais em 20% dos doentes. [27,43]
<b>Gastrointestinais</b>	Colite isquêmica em 10% dos doentes. [21]	Diarreia sanguinolenta, dor abdominal; vômitos e pancreatite em 25% dos doentes [2,40]
<b>Cardiovasculares</b>	Isquemia miocárdica e arritmias secundárias em <10% dos doentes. [3]	Miocardite; doença arterial coronária e cardiomiopatia em 10% dos doentes. [43]

SHU-TS: Síndrome hemolítico urémico mediado por toxina Shiga; MAT-MC:Microangiopatia trombótica mediada por complemento; GI: Gastrointestinais

## 7.5 Diagnóstico

O diagnóstico de MAT-MC revela-se desafiante, implicando excluir outras causas importantes de MAT. Aliado a isto, um atraso no diagnóstico pode acarretar um pior prognóstico. [44]

Efetivamente, para o surgimento da maioria dos casos de MAT-MC, são necessárias certas situações que possam despoletar este quadro como, por exemplo, infeções, cirurgias ou a gravidez, servindo como *trigger events* de ativação do complemento em indivíduos geneticamente predispostos.

Como mencionado anteriormente, os portadores de variantes patogénicas em genes que regulam o sistema de complemento, como são o CFH, MCP e CFI, não vão necessariamente manifestar a doença, visto que a penetrância genética é incompleta. [37] Contudo, estes indivíduos, no decorrer da sua vida, mesmo numa fase mais avançada da vida adulta, poderão estar expostos a eventos como infeções, neoplasias e doenças autoimunes como o Lúpus Eritematoso Sistémico (LES), [43] catalisadores da ativação do sistema de complemento, que funcionam, assim, como condições amplificadoras do complemento, [45] que permitem desencadear o início de um quadro de MAT-MC. [2]

Efetivamente, não existe um teste rápido de rastreio que permita fazer o diagnóstico de MAT-MC, sendo este um diagnóstico inicialmente de exclusão que, posteriormente, poderá ser confirmado com um estudo genético. [2] De facto, testar certos genes do complemento pode ajudar a determinar a causa da MAT, fornecer informação relativamente ao possível risco de uma recorrência, tanto no rim nativo como após transplante renal, guiar a decisão terapêutica e auxiliar no aconselhamento genético de familiares diretos. [45] Entre os genes que devem ser abrangidos por esta testagem constam: o CFH, o CFI, o MCP, o CFB e o C3. [2]

Embora a testagem do complemento tenha as vantagens referidas anteriormente, existem algumas limitações que condicionam a sua utilização visto que, como os resultados podem demorar semanas a serem obtidos, acabam por não ser práticos numa fase aguda da doença. [1] Além disso, não vão ser encontradas mutações em todos os doentes em que se presume que a causa da sua MAT seja uma anomalia no sistema de complemento. Em até 50% destes doentes não é identificada qualquer alteração, concluindo-se, assim, que um resultado negativo não implica a inexistência de doença. [1]

## **7.6 Terapêutica**

### **7.6.1 Terapêutica com plasma**

No que concerne o tratamento do SHU-MC, atualmente, a terapêutica com plasma que inclui a plasmaferese e as infusões de plasma, não é considerada de primeira linha.

Apesar de ser uma opção válida na abordagem da PTT, ao substituir a ADAMTS13 no soro e ao remover os autoanticorpos e os consideráveis multímeros de FVW da circulação, [46] no SHU-MC, esta não responde à causa essencial da doença que é a disfunção do complemento. [42] A informação existente na temática relata um mau prognóstico em doentes com SHU-MC tratados com plasma. [27] Esporadicamente, nas situações em que a terapêutica de primeira

linha estiver indisponível no imediato ou em doentes com autoanticorpos contra o CFH, pode ser equacionado a utilização de plasma como tratamento padrão. [27,42]

Assim, a plasmaferese como tratamento paradigmático fará apenas sentido, numa fase inicial da abordagem ao doente, em que ainda não foi feito o diagnóstico de MAT-MC, e é necessário excluir a PTT como sendo a causa da MAT [47]

## 7.6.2 Anticorpos Monoclonais

### Eculizumab

Presentemente, a terapêutica de eleição para os casos confirmados de SHU-MC são os anticorpos monoclonais, sendo o mais utilizado o Eculizumab. O Eculizumab, um anticorpo monoclonal humanizado contra o componente terminal C5, foi aprovado em 2011 [48] e gerou uma transfiguração na abordagem a estes doentes, tornando-se a referência no seu tratamento.

Efetivamente, ao impedir a clivagem do componente C5 no componente proinflamatório C5a e no componente C5b, o Eculizumab impossibilita a formação do componente lítico C5b-9 e, por conseguinte, a fase de ataque à membrana. [40] Assim, em doentes com mutações nos genes reguladores do complemento como o CFH, o CFI, o CFB ou o C3, o uso deste anticorpo monoclonal tornou-se a intervenção terapêutica de excelência para o tratamento da doença em fase aguda, mas também na prevenção de recorrências da mesma. [42]

Adicionalmente, comparando com a terapêutica com plasma, diversos ensaios clínicos controlados apontam para a superioridade do Eculizumab, tanto ao nível da eficácia como do seu perfil de segurança. [42]

Raina *et al.* sugerem que, mesmo nos casos em que não se iniciou precocemente o Eculizumab, se verifica uma melhoria da função renal, após a introdução e utilização prolongada deste anticorpo monoclonal. [42]

Na MAT associada à gravidez, demonstrou-se que o Eculizumab é capaz de melhorar o prognóstico renal. [27] O seu uso parece ser seguro para a grávida, não possuindo igualmente efeito teratogénico no feto, apesar de ter sido detetado num terço de amostras de sangue do cordão umbilical. [49] Neste contexto, a duração do tratamento com o Eculizumab ainda não é consensual, mas julga-se que este só deve ser descontinuado após regularização dos parâmetros renais e hematológicos. [27]

Contudo, ao bloquear a cascata de complemento, o Eculizumab torna os doentes mais vulneráveis à infecção por bactérias encapsuladas, entre as quais se destaca a *Neisseria meningitidis*. Deste modo, é estritamente necessário proteger estes indivíduos contra a doença meningocócica, através da vacinação que deve ser realizada idealmente pelo menos duas semanas antes de se iniciar o tratamento com o Eculizumab. [42] Indivíduos com infeções meningocócicas ativas ou não resolvidas não devem ser tratadas com Eculizumab. [42] Quando se inicia de forma imediata o Eculizumab em doentes sem vacinação meningocócica, profilaxia antibiótica deverá ser realizada. [47]

Além disso, são também descritos casos de hepatotoxicidade com o Eculizumab. [27]

A duração ideal do tratamento com o Eculizumab, assim como as situações em que este pode ou não ser descontinuado, permanecem incertas e controversas. [1] Não obstante, na tomada desta decisão, será fulcral ter em atenção determinados aspetos que podem influenciar a recidiva do SHU-MC, nomeadamente, a idade do doente, a recuperação da função renal, a presença de envolvimento extra-renal e o resultado do estudo genético do indivíduo (por exemplo: nos portadores de variantes patogénicas de alto risco, como as variantes CFH, deve ser tido em conta o elevado risco de recidiva). Deste modo, e de forma extremamente cautelosa, poderá ser equacionado suspender o Eculizumab em doentes tratados por um período superior a doze meses em que não tenham ocorrido novos episódios e que tenham recuperado completamente a função renal. [40,47]

O elevado custo do tratamento, os possíveis efeitos a longo prazo, ainda que pouco estudados, e o risco infeccioso podem favorecer a decisão de interromper o fármaco, [27] todavia, é impreterível retomar a terapia em caso de recaída. [50] Trabalhos anteriores sugerem um risco de recidiva de MAT, após cessação do Eculizumab, substancialmente mais alto em doentes com variantes patogénicas nos genes do complemento do que em doentes sem estas mutações. Assim, esta população de indivíduos tem de ser particularmente monitorizada, quando se ponderar parar a administração de Eculizumab. [42]

## **Ravulizumab**

Com o objetivo de obter um bloqueio do complemento mais duradouro, mas mantendo simultaneamente os benefícios clínicos e o perfil de segurança do Eculizumab, foi produzido a partir deste, modificando 4 aminoácidos, outro anticorpo monoclonal contra o componente terminal C5, o Ravulizumab. O Ravulizumab foi recentemente aprovado, em 2022, tanto nos Estados Unidos da América como na Europa, devendo ser considerado em doentes não tratados com inibidor do complemento e doentes tratados com Eculizumab durante um período mínimo de 3 meses. [5,51]

A semivida maior do Ravulizumab permite que este seja apenas administrado de 8 em 8 semanas (4 em 4 nos indivíduos com peso inferior a 20 Kg), diferentemente do Eculizumab que implica uma toma de duas em duas semanas. No adulto com peso entre os 60 kg e os 100 kg, o Ravulizumab deve ser iniciado com uma dose de carga única de 2700 mg ev, seguida de uma dose de manutenção de 3300 mg ev, administrada de 8 em 8 semanas, começando duas semanas após a dose de carga. Já o Eculizumab, em doentes com peso >40 Kg deve ser iniciado com 900 mg iv, uma vez por semana, durante 4 semanas, seguindo-se uma dose de 1200 mg iv na quinta semana, sendo que, a partir desta altura, a mesma dose passa a ser dada como dose de manutenção, a cada duas semanas. [48,51]

Em termos de eficácia, ambos demonstraram ter um impacto marcadamente positivo no prognóstico dos doentes, no qual se inclui a função renal. Estudos clínicos comparativos recentes não relatam diferenças na eficiência de ambos os fármacos. [51]

Posto isto, a toma mais espaçada do Ravulizumab (7 vezes ao ano, contra 26 no caso do Eculizumab) tem potencial, não só para reduzir constrangimentos associados à terapêutica como o custo do tratamento, mas também para melhorar a qualidade de vida, tanto do doente que irá ser puncionado menos vezes e passará menos tempo no Hospital, como do cuidador. [6,51] O Ravulizumab é, assim, capaz de promover uma maior adesão terapêutica. [6]

Quanto às reações adversas, as mais associadas ao Ravulizumab são diarreia e cefaleias, ambas relatadas em >30% dos casos. [6]

Refira-se que é expectável que, num futuro não muito distante, a patente do Eculizumab expire, o que poderá permitir o surgimento de biossimilares mais baratos. [48]

## **Novos anticorpos monoclonais**

O Crovalimab é um anticorpo monoclonal emergente que se administra de forma subcutânea, de 4 em 4 semanas, sendo capaz de inibir de forma completa o componente terminal C5. Foi já utilizado em doentes com hemoglobinúria paroxística noturna, estando em curso ensaios clínicos que pretendem atestar a sua eficácia também no SHU-MC. [5,27]

### 7.6.3 Transplante Renal

Doentes que evoluam para DRC-5 podem ser candidatos a transplante renal, mas só 6 meses após o início da diálise e caso estejam sem manifestações extra-renais. [1,52] No passado, antes do surgimento do Eculizumab, o transplante renal estava contraindicado nestes doentes por causa do elevado risco de recidiva da doença. Contudo, os progressos verificados na compreensão da fisiopatologia e o surgimento de terapia anti-complemento permitiram efetuar com sucesso o transplante. [53]

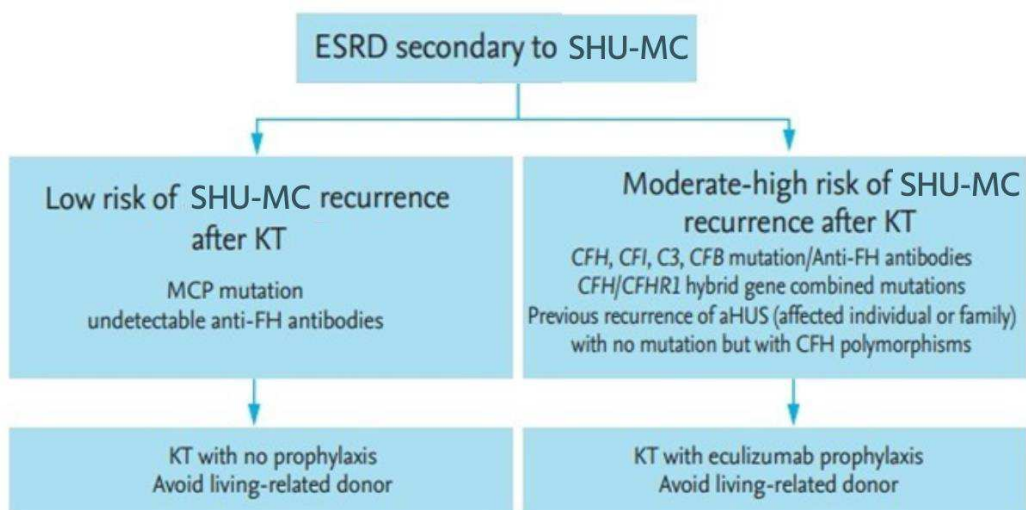
Antes do mesmo, com o objetivo de determinar o risco de recorrência pós-transplante, será imprescindível determinar em todos os doentes se existem mutações nos genes codificadores de proteínas que regulam o complemento (C3, CFB, CFI, MCP, CFH, entre outras), assim como a existência de autoanticorpos contra o CFH. Há variantes com pior prognóstico, que conferem um elevado risco de recidiva, nas quais se destacam variantes patogénicas CFH, CFB e C3. Variantes CFI e variantes de significado clínico incerto correlacionam-se com um risco médio de recidiva, enquanto mutações MCP estão, geralmente, associadas a um melhor prognóstico, com baixo risco de recidiva após transplante (Fig.4). [52,53]

Nos doentes em que há um risco elevado ou médio de recidiva, é imperioso efetuar profilaxia com Eculizumab (Fig.4), que reduz substancialmente a taxa de falência de transplante.

No caso daqueles que são portadores de mutações que conferem um elevado risco, a terapêutica com Eculizumab não deverá ser descontinuada, devendo ser mantida *ad aeternum*. [40,52] Já os doentes com baixo risco de recidiva não irão precisar de medidas profiláticas. [45,52]

Em relação ao dador de rim, sublinha-se que a transplantação está contraindicada em dadores vivos familiares do doente, quando a mutação no recetor não está identificada ou quando estes mesmos dadores possuem a mesma mutação do recetor. [52,53]

Após o transplante, pode-se colocar como hipótese a recorrência do SHU-MC, em indivíduos com LRA, de acordo com os critérios AKIN, sobretudo se acompanhados de trombocitopenia e de anemia hemolítica. Supervisionar outra sintomatologia como, por exemplo, manifestações neurológicas, cardiovasculares ou gastrointestinais é necessário, na medida em que também podem estar presentes nas recidivas. [53]



**Figura 4.** Estratificação do risco de recorrência de SHU-MC em doentes submetidos a transplante renal. Adaptado de [45].

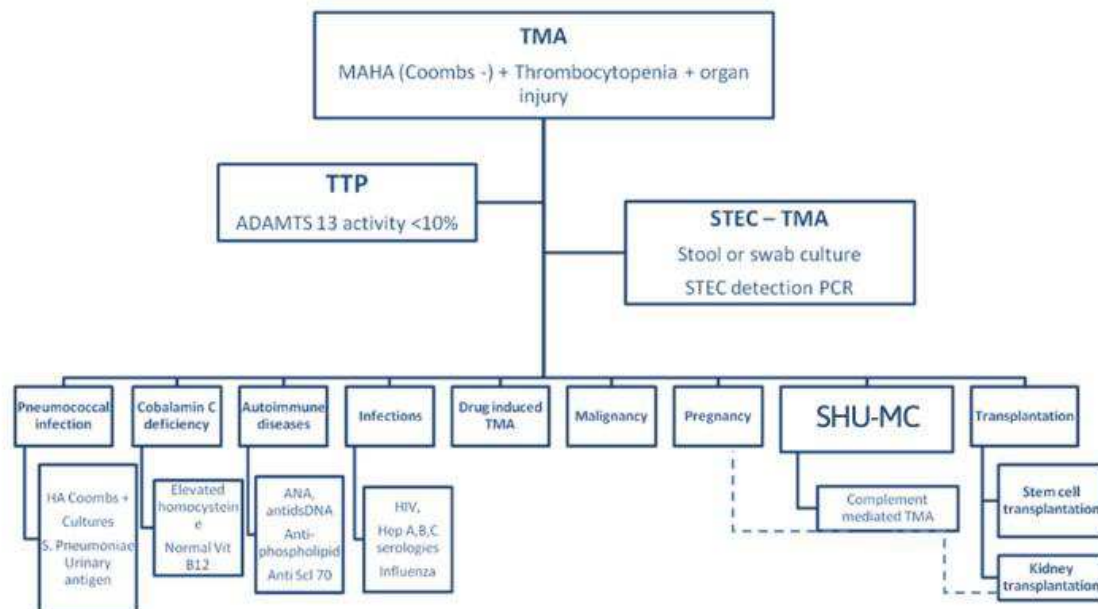
## 7.7 Prognóstico renal

No caso do SHU-MC, o prognóstico vai depender da mutação genética apresentada por cada indivíduo. Os portadores de variantes patogênicas CFH têm o pior prognóstico, com um risco associado de 50 a 70% de evoluir para DRC-5 ao fim de 1 ano após o início da doença. Mutações em outros genes do complemento, como o CFI e o C3, são também gravosas. Em contrapartida, doentes com mutações MCP têm muito melhor prognóstico, sendo que 80% destes não necessita de realizar diálise. [1,53]

O surgimento de terapêutica bloqueadora de complemento permitiu melhorar de forma relevante a TFG, propiciou a interrupção de diálise e melhorou de forma global a qualidade de vida neste conjunto de indivíduos. Mesmo que o seu início não seja tão precoce, o uso prolongado de Eculizumab e Ravulizumab pode permitir a recuperação da função renal. [42]



## 8. Diagnósticos Diferenciais de SHU



**Figura 5.** Diferentes etiologias de MAT. Adaptado de [40].

Como explicitado previamente, apesar de toda a evolução científica, o SHU-MC mantém a classificação de MAT primária. A PTT é igualmente classificada como MAT primária. Esta classificação é relevante, uma vez que permite realizar o diagnóstico diferencial com MATs que surgem secundariamente a quadros sistêmicos. [54]

Como diagnóstico diferencial dentro das MATs primárias, destaca-se a PTT. Nesta há predomínio de sintomatologia neurológica, ao invés de renal como no SHU, e a trombocitopenia persistente e AHMA são acompanhadas por um défice severo, geralmente inferior a 10% do que seria suposto, na atividade da enzima ADAMTS13, [1,42] uma protease com função de clivar o fator de von Willebrand (FVW). Este défice pode ser congénito ou provocado por autoanticorpos contra a enzima. [1]

Em doentes em que é feito o diagnóstico presuntivo de PTT e, de modo a preservar a vida do mesmo, deve ser iniciado tratamento urgente com plasmaferese e glucocorticoides enquanto se aguarda os resultados da atividade da enzima ADAMTS13. [1] Este diagnóstico é auxiliado

pelo score PLASMIC, uma ferramenta que inclui 7 elementos, desenvolvida para identificar os doentes com MAT que mais provavelmente teriam PTT e que, assim, beneficiariam de plasmaferese. [55]

Salienta-se a importância da idade para se efetuar o diagnóstico nestes doentes com um quadro de MAT. Deste modo, numa faixa etária pediátrica, o principal diagnóstico diferencial de SHU-MC continua a ser o SHU-ECPTS, enquanto que em adultos a PTT e a MAT secundária são diagnósticos plausíveis. [1]

Outro diagnóstico diferencial pertinente é a coagulação intravascular disseminada (CID) que pode mimetizar uma MAT, por exemplo em casos de doentes internados em unidades de cuidados intensivos, e que se caracteriza por estudos da coagulação anormais. Esta coagulopatia traduz-se num aumento do Tempo de Protrombina e do Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada, fazendo a distinção com o SHU, no qual os perfis de coagulação dos doentes são normais. [41]

No surgimento de MAT, pode estar implicada a utilização de certos agentes farmacológicos, nos quais se incluem drogas usadas no contexto da quimioterapia, como a Gemcitabina, a Cisplatina, o Docetaxel e a Mitomicina C; [46,56] inibidores da calcineurina como o Tacrolimus e a Ciclosporina, que são utilizados, por exemplo, como imunossuppressores no contexto de transplantação renal e que podem propiciar hialinose arteriolar, com conseqüente oclusão luminal [42,46] e antiagregantes plaquetares, pertencentes ao grupo das tienopiridinas, como o Clopidogrel e a Ticlopidina. [46] A terapia com Quinina pode levar à formação de autoanticorpos contra as glicoproteínas plaquetares, culminando também em MAT. Quando se cessa o fármaco, o risco de ressurgimento da MAT é muito baixo. [37]

Outra MAT, ainda não descrita, é a associada a defeitos no metabolismo da cobalamina (vitamina B12). A doença da Cobalamina C é a forma mais comum de alteração no metabolismo da cobalamina. É herdada de forma autossômica recessiva e é causada por mutações no gene MMACHC. [27] Habitualmente, surge nos primeiros meses de vida, devendo constar como diagnóstico diferencial em crianças com menos de 1 ano que se apresentem com MAT, visto que existe terapêutica dirigida que lhes pode salvar a vida. [27]

Esta MAT caracteriza-se por hiperhomocisteinemia, acompanhada de baixos níveis de metionina. Considera-se que a mesma pode surgir neste grupo de doentes, devido aos altos níveis de homocisteína, capazes de lesar o endotélio do rim. [2]

Clinicamente, estas crianças podem apresentar défices de crescimento, tónus muscular anormal, neutropenia e anemia megaloblástica. Nas situações mais raras, em que a doença

da Cobalamina C se manifesta em crianças mais velhas ou na idade adulta, os sintomas neurológicos são dominantes. [27]

O tratamento destes doentes vai consistir na administração de hidroxicobalamina parentérica e de betaína, que vai fomentar a conversão de homocisteína em metionina. [2] A terapêutica anti-complemento não se demonstrou eficaz. [2]

São relatados casos de MAT que ocorrem *de novo* em doentes que receberam transplantes de rim, normalmente 3 a 6 meses após o transplante, [45] ou mesmo após transplante de outros órgãos sólidos, como o fígado, o pâncreas, os pulmões e o coração. [45] O mecanismo por trás da MAT, nestas situações é, possivelmente, multifatorial, [45] abrangendo o uso de imunossuppressores (por exemplo, os inibidores da calcineurina e os inibidores mTor), como referido anteriormente; infeções como o HIV, o parvovirus B19 ou o SARS-COV-2 [57] e rejeição aguda mediada por anticorpos. [27] Transplantes de medula óssea são também descritos como sendo desencadeadores, tendo a MAT uma alta taxa de mortalidade, nestes casos em que a etiologia não é clara. Já se formulou a hipótese de uma forma vascular de Doença do Enxerto contra o Hospedeiro ser a causa de MAT, atendendo a que estamos perante um grupo de indivíduos em que há uma elevada prevalência deste tipo de condição. [2]

O aparecimento de MAT pode aparecer em indivíduos, associada a uma doença autoimune sistémica, sobretudo o LES, mas também juntamente com a Síndrome Dos Anticorpos Antifosfolipídicos (SAAF), a Esclerodermia (esclerose sistémica) ou, ainda, a Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte e a Púrpura de Henoch-Schoenlein. [45]

No LES, patologia na qual a formação de complexos imunes, seguida da ativação do sistema de complemento representam mecanismos agressores para os órgãos, especialmente o rim, associa-se a sincronicidade de MAT e de nefrite lúpica a um pior desfecho renal e a uma sobrevivência global mais baixa. [45] De enfatizar que, em indivíduos com LES e em que a função renal se está rapidamente a deteriorar, deve-se suspeitar imediatamente da ocorrência de MAT, sendo que, nesta população, a MAT aparece sistematicamente associada a nefrite lúpica e o diagnóstico é histológico. [58]

Na Esclerodermia, pode acontecer um fenómeno denominado como crise renal esclerodérmica, em 10 a 15% dos doentes, caracterizado por hipertensão grave e LRA. [46] Nesta patologia, é comum a biópsia renal mostrar MAT, acometendo mais a vasculatura do que o glomérulo. [46]

Já no SAAF, aproximadamente 30% dos casos se complica com MAT renal, resultando numa mortalidade estimada de 36%. [2]

Parece não haver unanimidade em relação ao tratamento da MAT secundária a doenças autoimunes sistémicas. A melhor abordagem terapêutica parece passar por um controlo da doença de base e os tratamentos habitualmente utilizados, como é o caso da plasmaferese parecem não ter eficácia marcada. [58] Os resultados de um trabalho recente, que teve como amostra doentes em França, reforçaram a ideia prévia, aconselhando o início precoce fármacos imunossuppressores aquando dos *flares* das doenças autoimunes.

A HTA muito severa, também conhecida como HTA maligna ou emergência hipertensiva, pode, igualmente, manifestar-se juntamente com a MAT em até 50% dos doentes, contudo, não há consenso se é de facto a HTA que precipita a MAT ou se, por outro lado, é a HTA que é uma consequência da própria MAT. [46] A HTA severa pode levar a dano endotelial e a alterações graves na vasculatura renal, portanto, urge controlar de forma agressiva a tensão arterial a fim de prevenir a lesão renal.

Um *trigger* muito debatido é a gravidez. A gravidez e o período do puerpério são momentos de alto risco tanto para o surgimento de MAT-MC, como para o aparecimento da PTT. [2] A gravidez é uma situação estimuladora do sistema de complemento [46] e as mulheres com anomalias neste sistema, incluindo mutações no CFH e CFI, [27] estão mais predispostas. Trabalhos recentes identificaram, inclusivamente, mutações em genes do sistema de complemento, em mais de 50% das doentes com MAT, associada à gravidez. [37,45]

A MAT relacionada com a gravidez, que ocorre geralmente em períodos pós-parto, [45] é responsável por 7% de todos os casos de MAT-MC e de 20% de todos os casos de MAT-MC no sexo feminino. [27] A hipótese de MAT-MC é reforçada se, após o parto, a MAT acabar por não melhorar, ultrapassando a duração de 72 horas. Esta janela temporal é considerada suficiente para a resolução de outras condições que mais frequentemente causam MAT associada à gravidez, [37] como a pré-eclampsia, a eclampsia e a síndrome HELPP. [27] Esta última manifesta-se por um quadro de hemólise, elevação das transaminases e trombocitopenia, tendo surgido relatos recentes do papel da ativação do complemento na sua patogénese. [37,46]

As condições que mimetizam MAT na gravidez são ameaçadoras de vida para a mãe e para o feto; logo, é urgente iniciar uma terapêutica adequada, já que esta é crucial na sobrevivência e no bom prognóstico nestas doentes. [2] A nível renal, na MAT associada à gravidez, é relatado um quadro desfavorável em que 41% a 71% das doentes necessitam de diálise. [49] Este quadro está associado a um mau prognóstico na ausência de tratamento específico, com 53% das doentes a atingir DRC-5. É de acrescentar que a MAT associada à gravidez pode, inclusivamente, apresentar-se com necrose cortical renal irreversível. [49]

A MAT associada às neoplasias pode ser causada por estas ou derivada de agentes utilizados na quimioterapia. [2] As neoplasias podem estimular o surgimento da MAT através de inúmeros mecanismos, como metástases microvasculares sistémicas e invasão da medula óssea. [59]

Conjetura-se que nos carcinomas disseminados, células embólicas tumorais possam deteriorar diretamente os eritrócitos. [2]

Foram reportados casos de MAT associados a carcinoma gástrico, do cólon, dos ovários, assim como a linfomas e a leucemias. [27] O tratamento da neoplasia de base pode culminar na resolução da MAT, contudo, realça-se que uma recidiva do carcinoma pode contribuir para o reaparecimento da MAT. [27] Nas situações em que se suspeite que são os agentes quimioterápicos os causadores da MAT, está preconizada a interrupção dos mesmos. [2]

Por fim, existe outra situação de MAT associada a um agente infeccioso de importante menção, é o caso da MAT associada ao *Streptococcus Pneumoniae* (MAT-SP).

Estima-se que a MAT-SP, uma complicação grave da doença pneumocócica invasiva (DPI), corresponde a 5% de todos os casos de MAT em idade pediátrica, [40] surgindo em cerca de 0,5% dos casos após infeção por *S.pneumoniae*, com uma mortalidade na fase aguda superior à do SHU-TS. [28] Além disto, a população afetada é geralmente também mais nova que no SHU-TS (prevalência da doença mais alta abaixo dos 2 anos de idade).

Normalmente, ocorre no contexto de um quadro de pneumonia, podendo também acontecer juntamente com meningite, sinusite ou otite. [2]

A nível renal, calcula-se que 75% dos doentes com MAT-SP vão necessitar de diálise, como TSFR, e que um terço acabe por desenvolver DRC-5. De facto, são doentes que, aliado ao maior compromisso, não só renal, mas também hematológico e neurológico, têm um internamento hospitalar mais prolongado e maior propensão para disfunção renal, devido a necrose cortical renal irreversível. [27,60].

Relativamente à fisiopatologia do MAT-SP, existe um modelo primordial que relata que o que está na base do desenvolvimento de MAT nestes doentes é a capacidade das estirpes de *S.pneumoniae* em produzir neuroaminidase, que tem a função de clivar o ácido neuramínico (um ácido siálico), removendo-o das células do endotélio glomerular, das células renais epiteliais e dos eritrócitos. Como resultado, o antigénio de Thomsen–Friedenreich (antigénio T) passa, ao contrário do que é suposto, a estar assim exposto nas células supramencionadas destes doentes. [2,27] Anticorpos IgM pré-formados vão reagir com este antigénio críptico nas células, resultando em agregação plaquetar e lesão endotelial. Esta cascata de eventos culmina ultimamente no aparecimento de MAT. [2]

Contudo, apesar de parecer claro que a neuroaminidase produzida pelo *S.pneumoniae* tem um papel fulcral no desenvolvimento de MAT nestes doentes, a fisiopatologia exata parece não estar totalmente estabelecida, havendo até observações que apontam contra o suposto papel patogénico do antigénio T. A verdade é que, até agora, nenhum trabalho mostrou que os anticorpos anti-T, formados em resposta ao antigénio de Thomsen–Friedenreich, fossem, efetivamente, capazes de provocar a hemólise nos doentes com eritrócitos, que expressavam o antigénio referido. Ademais, a MAT-SP pode ocorrer em crianças com apenas alguns meses, altura na qual a presença de uma quantidade tão elevada de anticorpos IgM pré-formados parece improvável. [61]

Scobell *et al.* sugerem o papel da exagerada ativação da via alternativa do complemento na fase aguda da doença, sendo que doentes portadores de mutações em genes reguladores desta via estão mais suscetíveis ao surgimento de MAT, no contexto da infeção por este agente. No entanto, a informação que há sobre doentes com estas características, que desenvolvem MAT-SP, é ainda bastante limitada. [61] Finalmente, outro mecanismo proposto consiste na presença de proteínas existentes na superfície bacteriana (pneumococci surface proteins-PspC), que são capazes de se ligar ao plasminogénio humano. Este é convertido em plasmina, que fomenta a degradação do fibrinogénio e leva a lesão nas células do endotélio. [61]

Nestes doentes está indicado o tratamento de suporte que inclui a terapêutica de substituição da função renal, aliado ao início da antibioterapia empírica para a DPI. [28]

Comumente, evita-se utilizar substituições de plasma, já que se receia que este, ao conter anticorpos IgM, poderá piorar a condição dos doentes. [2,40]

Por agora, o real benefício da terapêutica inibidora de complemento, por exemplo com o eculizumab, é incerto e não há indicadores suficientes que apontem para o seu uso empírico. [61]

É importante reforçar que os mecanismos fisiopatológicos das MATs secundárias ainda não são totalmente compreendidos e que em alguns casos, apesar da ausência de mutações no sistema de complemento, o mesmo parece continuar a desempenhar um papel significativo. [1,2] Atualmente, desconhece-se se é o conjunto destes distúrbios que provoca a MAT ou se, simplesmente, estes têm traços clínicos que se sobrepõem aos da MAT, cuja patogénese aparenta ser multifatorial. [27]

## 9. Conclusão

O síndrome hemolítico urémico é uma entidade extremamente rara, que se caracteriza por um padrão histológico de microangiopatia trombótica, afetando de forma mais veemente o rim. Embora haja este tropismo renal, o SHU pode ter um envolvimento multissistémico, sendo responsável por morbidade e mortalidade consideráveis. Deste modo, torna-se emergente abordar e tratar da forma mais precoce os indivíduos afetados. No entanto, o diagnóstico de envolvimento renal no SHU mostra-se complexo, baseando-se, muitas vezes, em critérios clínicos presuntivos, devido à ausência de condições para a realização da biópsia renal diagnóstica. O possível envolvimento multiorgânico tornam o SHU num desafio para diversas especialidades médicas como a Nefrologia, a Hematologia, a Neurologia e a Medicina Interna.

Nos últimos 20 anos, intensificaram-se esforços para clarificar a fisiopatologia do SHU, o que permitiu aumentar a compreensão sobre as diferentes variantes patogénicas que intervêm na génese da doença, ao desregular o sistema de complemento. Diversos trabalhos realizados foram também fulcrais para esmiuçar outros tipos de MAT, não tão debatidos, e outrora apenas catalogados como SHU atípico.

Finalizada esta revisão e, atendendo a que o SHU pode acometer indivíduos de qualquer género e idade, tanto a forma mediada pela toxina Shiga, como a forma mediada pelo complemento, é verosímil afirmar que urge ampliar o conhecimento sobre o espectro de mutações genéticas adquiridas ou hereditárias, bem como a rapidez e acessibilidade ao estudo genético diagnóstico. Uma melhor caracterização do espectro genético da doença permitirá mitigar o número de doentes em estadios mais avançados de doença renal, minorando, assim, o recurso à diálise e ao transplante renal.

Relativamente ao tratamento, o intuito passará sempre por melhorar a sobrevida do doente, impedindo a evolução para DRC. De facto, o surgimento do Eculizumab revolucionou a abordagem terapêutica dirigida a estes doentes, melhorando de forma excecional o seu prognóstico, permitindo até que indivíduos afetados pelo SHU sejam candidatos a transplante renal com sucesso. Os avanços terapêuticos recentes permitiram o desenvolvimento de formulações de longa duração (com maior comodidade para o doente) e a introdução de agentes biossimilares (com conseqüente controlo do custo terapêutico). A principal lacuna persiste, ainda, na definição de prescrição individualizada da terapêutica bloqueadora de complemento, bem como da sua duração óptima, uma vez ultrapassada a fase de ativação do complemento. Serão necessários ensaios clínicos desenvolvidos para responder a esta problemática, num futuro próximo.

## **10. Agradecimentos**

À minha coorientadora, Dra. Catarina Romãozinho, pelo total apoio e pela disponibilidade incondicional.

Ao Professor Doutor Rui Alves, por me ter acompanhado na elaboração do trabalho final.

Aos meus pais e à minha irmã, pelo carinho e pela motivação.

Aos meus amigos que, com o seu companheirismo, facilitaram a minha caminhada.



## 11. Referências

1. Manrique-Caballero CL, Peerapornratana S, Formeck C, Del Rio-Pertuz G, Gomez Danies H, Kellum JA. Typical and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in the Critically Ill. *Crit Care Clin.* 2020;36(2):333-356.
2. Thompson GL, Kavanagh D. Diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy. *Int J Lab Hematol.* 2022;44 Suppl 1(Suppl 1):101-113.
3. Travert B, Rafat C, Mariani P, et al. Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: Specificities of Adult Patients and Implications for Critical Care Management. *Toxins (Basel).* 2021;13(5):306.
4. Kim JS, Lee MS, Kim JH. Recent Updates on Outbreaks of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* and Its Potential Reservoirs. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:273. Published 2020 Jun 4.
5. Legendre C, Rebecca-Sberro-Soussan, Zuber J. Ravulizumab for the Treatment of aHUS in Adults: Improving Quality of Life. *Kidney Int Rep.* 2021;6(6):1489-1491.
6. Barbour T, Scully M, Ariceta G, et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Long-Acting Complement C5 Inhibitor Ravulizumab for the Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Adults. *Kidney Int Rep.* 2021;6(6):1603-1613.
7. Weber B, Chan D, Hammer S. Eculizumab Use in a Temporarily Dialysis-Dependent Patient With Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Hemolytic Uremic Syndrome With Neurological Complications. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2022;27(1):90-95.
8. Percheron L, Gramada R, Tellier S, et al. Eculizumab treatment in severe pediatric STEC-HUS: a multicenter retrospective study. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(8):1385-1394.
9. Konopasek P, David J, Marejkova M, Simankova N, Vondrak K, Zieg J. The Czech Experience with Eculizumab in Severe Paediatric Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*-Associated Haemolytic Uremic Syndrome Patients. Die tschechische Erfahrung mit Eculizumab bei Patienten mit schwerem pädiatrischem STEC-HUS. *Klin Padiatr.* 2022;234(1):48-51.

10. Luna M, Kamariski M, Principi I, Bocanegra V, Vallés PG. Severely ill pediatric patients with Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS) who suffered from multiple organ involvement in the early stage. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(6):1499-1509.
11. Ardissino G, Salardi S, Colombo E, et al. Epidemiology of haemolytic uremic syndrome in children. Data from the North Italian HUS network. *Eur J Pediatr.* 2016;175(4):465-473.
12. Milner JB, Alves RMB. Síndrome hemolítico urémico. Diss. 2014.
13. Melton-Celsa AR. Shiga Toxin (Stx) Classification, Structure, and Function. *Microbiol Spectr.* 2014;2(4):10.1128/microbiolspec.EHEC-0024-2013.
14. Jackson MP, Newland JW, Holmes RK, O'Brien AD. Nucleotide sequence analysis of the structural genes for Shiga-like toxin I encoded by bacteriophage 933J from *Escherichia coli*. *Microb Pathog.* 1987;2(2):147-153.
15. Bai X, Ylinen E, Zhang J, et al. Comparative Genomics of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Strains Isolated from Pediatric Patients with and without Hemolytic Uremic Syndrome from 2000 to 2016 in Finland. *Microbiol Spectr.* 2022;10(4):e0066022.
16. Ardissino G, Possenti I, Vignati C, et al. Is Shigatoxin 1 protective for the development of Shigatoxin 2-related hemolytic uremic syndrome in children? Data from the Italkid-HUS Network. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(10):1997-2001.
17. Frank C, Werber D, Cramer J. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104: H4 outbreak in Germany. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1771–1780.
18. Minary K, Tanne C, Kwon T, et al. Outbreak of hemolytic uremic syndrome with unusually severe clinical presentation caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O26:H11 in France. *Arch Pediatr.* 2022;29(6):448-452.
19. Joseph A, Cointe A, Mariani Kurkdjian P, Rafat C, Hertig A. Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Narrative Review. *Toxins (Basel).* 2020;12(2):67.

20. Lee KS, Jeong YJ, Lee MS. Escherichia coli Shiga Toxins and Gut Microbiota Interactions. *Toxins (Basel)*. 2021;13(6):416.
21. Bruyand M, Mariani-Kurkdjian P, Gouali M, et al. Hemolytic uremic syndrome due to Shiga toxin-producing Escherichia coli infection. *Med Mal Infect*. 2018;48(3):167-174.
22. Freedman SB, Eltorki M, Chui L, et al. Province-Wide Review of Pediatric Shiga Toxin-Producing Escherichia coli Case Management. *J Pediatr*. 2017;180:184-190.e1.
23. Costigan C, Raftery T, Carroll AG, et al. Neurological involvement in children with hemolytic uremic syndrome. *Eur J Pediatr*. 2022;181(2):501-512.
24. Castellano-Martínez A, Roldan-Cano V, Rodríguez-González M. Factors associated with the development of renal sequelae in a series of cases with Shiga toxin hemolytic-uremic syndrome. Factores asociados al desarrollo de secuelas renales en una serie de casos con síndrome hemolítico-urémico por toxina Shiga. *Med Clin (Barc)*. 2021;157(9):449-450.
25. Balestracci A, Meni Battaglia L, Toledo I, et al. Diagnostic sensitivity of extended renal and hematologic criteria to define hemolytic uremic syndrome. Sensibilidad diagnóstica de la ampliación de los criterios hematológicos y renales para la definición de síndrome urémico hemolítico. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(4):238-244.
26. Capone V, Mancuso MC, Tamburini G, Montini G, Ardissino G. Hemoglobinuria for the early identification of STEC-HUS in high-risk children: data from the ItalKid-HUS Network. *Eur J Pediatr*. 2021;180(9):2791-2795.
27. Michael M, Bagga A, Sartain SE, Smith RJH. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2022;400(10364):1722-1740.
28. Walsh PR, Johnson S. Treatment and management of children with haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child*. 2018;103(3):285-291.
29. McKee RS, Schnadower D, Tarr PI, et al. Predicting Hemolytic Uremic Syndrome and Renal Replacement Therapy in Shiga Toxin-producing Escherichia coli-infected Children. *Clin Infect Dis*. 2020;70(8):1643-1651.

30. Keenswijk W, Raes A, De Clerck M, Vande Walle J. Is Plasma Exchange Efficacious in Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome? A Narrative Review of Current Evidence. *Ther Apher Dial.* 2019;23(2):118-125
31. Genest DS, Patriquin CJ, Licht C, John R, Reich HN. Renal Thrombotic Microangiopathy: A Review [published online ahead of print, 2022 Dec 9]. *Am J Kidney Dis.* 2022;S0272-6386(22)01056-3.
32. Monet-Didailler C, Chevallier A, Godron-Dubrasquet A, et al. Outcome of children with Shiga toxin-associated haemolytic uraemic syndrome treated with eculizumab: a matched cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(12):2147-2153.
33. Kakoullis L, Papachristodoulou E, Chra P, Panos G. Shiga toxin-induced haemolytic uraemic syndrome and the role of antibiotics: a global overview. *J Infect.* 2019;79(2):75-94.
34. Sompayrac L. *How the Immune System Works.* 6th ed. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell, 2019.
35. Arosa FA, Cardoso EM, Pacheco FC. *Fundamentos De Imunologia.* 2nd ed. Porto: Lidel, 2007.
36. Reis ES, Mastellos DC, Hajishengallis G, Lambris JD. New insights into the immune functions of complement. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(8):503-516.
37. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V. Thrombotic microangiopathy in aHUS and beyond: clinical clues from complement genetics. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(8):543-553.
38. Puraswani M, Khandelwal P, Saini H, et al. Clinical and Immunological Profile of Anti-factor H Antibody Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Nationwide Database. *Front Immunol.* 2019;10:1282.

39. Khandelwal P, Krishnasamy S, Govindarajan S, et al. Anti-factor H antibody associated hemolytic uremic syndrome following SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(9):2151-2156.
40. Azevedo A et al. Portuguese consensus document statement in diagnostic and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Port J Nephrol Hypert.* 2018; 32(3):211-32.
41. Kuroki Y, Mitsuiki K, Nakagawa K, et al. Late renal recovery after treatment over 1 year post-onset in an atypical hemolytic uremic syndrome: a case report. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):236.
42. Raina R, Krishnappa V, Blaha T, et al. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Ther Apher Dial.* 2019;23(1):4-21.
43. Raina R, Vijayvargiya N, Khooblall A, et al. Pediatric Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Advances. *Cells.* 2021;10(12):3580.
44. Mittal K, Cheema R, Mahajan V, et al. Challenges in management of atypical hemolytic uremic syndrome: Bottle neck in resource limited settings. *Transfus Clin Biol.* 2022;29(1):98-100.
45. Lee H, Kang E, Kang HG, et al. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Korean J Intern Med.* 2020;35(1):25-40.
46. Gallan AJ, Chang A. A New Paradigm for Renal Thrombotic Microangiopathy. *Semin Diagn Pathol.* 2020;37(3):121-126.
47. Tseng MH, Lin SH, Tsai JD, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome: Consensus of diagnosis and treatment in taiwan [published online ahead of print, 2022 Oct 30]. *J Formos Med Assoc.* 2022;S0929-6646(22)00390-4.

48. Levy AR, Chen P, Johnston K, Wang Y, Popoff E, Tomazos I. Quantifying the economic effects of ravulizumab versus eculizumab treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Med Econ.* 2022;25(1):249-259.
49. Fakhouri F, Scully M, Provôt F, et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood.* 2020;136(19):2103-2117.
50. Naranjo Muñoz J, Garcia Garcia-Doncel A, Montero Escobar ME, Villanego Fernandez F, Millán Ortega I, Ceballos Guerrero M. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. How long should we maintain it?. Eculizumab en el síndrome hemolítico urémico atípico. Hasta cuándo mantenerlo?. *Nefrologia (Engl Ed).* 2019;39(4):440-442.
51. Tomazos I, Hatswell AJ, Cataland S, et al. Comparative efficacy of ravulizumab and eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome: An indirect comparison using clinical trial data. *Clin Nephrol.* 2022;97(5):261-272.
52. Figueiredo AC et al. New perspectives on the approach to patients with atypical Hemolytic Uremic Syndrome candidates for renal transplantation. *Port J Nephrol Hypert* 2021; 35(3): 186-191.
53. Java A. Peri- and Post-operative Evaluation and Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) in Kidney Transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27(2):128-137.
54. Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):312-322.
55. Paydary K, Banwell E, Tong J, Chen Y, Cuker A. Diagnostic accuracy of the PLASMIC score in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura: A systematic review and meta-analysis. *Transfusion.* 2020;60(9):2047-2057.

56. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood*. 2015;125(4):616-618.
57. Bascuñana A, Mijaylova A, Vega A, et al. Thrombotic Microangiopathy in a Kidney Transplant Patient With COVID-19. *Kidney Med*. 2021;3(1):124-127.
58. Martis N, Jamme M, Bagnis-Isnard C, et al. Systemic autoimmune disorders associated with thrombotic microangiopathy: A cross-sectional analysis from the French National TMA registry: Systemic autoimmune disease-associated TMA. *Eur J Intern Med*. 2021;93:78-86.
59. Thomas MR, Scully M. Microangiopathy in Cancer: Causes, Consequences, and Management. *Cancer Treat Res*. 2019;179:151-158.
60. Gülhan B, Özaltın F. Hemolytic Uremic Syndrome in Children. *Turk Arch Pediatr*. 2021;56(5):415-422.
61. Scobell RR, Kaplan BS, Copelovitch L. New insights into the pathogenesis of Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(9):1585-1591.
62. Liu Q, Qi HM. Evolution in the diagnosis and treatment of hemolytic uremic syndrome. *Asian J Surg*. 2023;46(2):919-921.