

JOÃO VICTOR CANTU CARDOSO

**SÍNDROME HEMOLÍTICO URÊMICO NA POPULAÇÃO
PEDIÁTRICA: UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina**

2023

JOÃO VICTOR CANTU CARDOSO

JOÃO VICTOR CANTU CARDOSO

**SÍNDROME HEMOLÍTICO URÊMICO NA POPULAÇÃO
PEDIÁTRICA: UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como
requisito para a conclusão do Curso de
Graduação em Medicina.**

Coordenador do curso: Prof. Dr. Edevard José de Araújo

Professora Orientadora: Prof. Me. Denise Bousfield da Silva

Professora Coorientadora: Prof. Me. Nilzete Liberato Bresolin

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2023

Ficha de identificação da obra

CANTU CARDOSO, JOÃO VICTOR

SÍNDROME HEMOLÍTICO URÊMICO NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA : UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA /JOÃO VICTOR CANTU CARDOSO ; orientadora, DENISE BOUSFIELD DA SILVA, coorientadora, NILZETE LIBERATO BRESOLIN , 2023.

47 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Medicina, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Medicina. 2. Síndrome Hemolítico Urêmico. 3. SHU. I. BOUSFIELD DA SILVA, DENISE .II. LIBERATO BRESOLIN , NILZETE . III. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Medicina. IV. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à minha mãe, por todo o suporte feito durante esta jornada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha querida mãe por todo o suporte fornecido durante toda essa jornada. Nada disso teria sido possível sem o seu apoio.

Agradeço, também, à professora Denise, por ter se disponibilizado como orientadora e ter me dado todo o suporte necessário para a elaboração deste trabalho. Seu papel foi imprescindível.

Agradeço, também, à professora Nilzete, que se prestou a se colocar como coorientadora, revisando o trabalho e, também, dando seu feedback em vários pontos da elaboração do trabalho.

Por último, agradeço à equipe da coordenação do curso, especialmente ao coordenador professor Edvard e ao Lucas, que me guiaram durante momentos difíceis na conclusão do curso.

**SÍNDROME HEMOLÍTICO URÊMICO NA POPULAÇÃO
PEDIÁTRICA: UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA**
***HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME IN THE PEDIATRIC
POPULATION: A NARRATIVE REVIEW OF THE LITERATURE***

João Victor Cantu Cardoso¹

Denise Bousfield da Silva²

Nilzete Liberato Bresolin³

1. Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Florianópolis-SC, Brasil. E-mail: joao.cantu10@gmail.com

2. Professora Adjunta da Universidade Federal de Santa Catarina. Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal de Santa Catarina / Florianópolis-SC, Brasil. E-mail: denisebousfield@uol.com.br

3. Professora Adjunta da Universidade Federal de Santa Catarina. Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal de Santa Catarina / Florianópolis-SC, Brasil. E-mail: nilzete.bresolin@hotmail.com

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo a produção de uma revisão narrativa dos estudos publicados sobre síndrome hemolítico urêmico (SHU) na população pediátrica. Foi realizada análise da literatura disponível nas bases de dados *PubMed e Scielo*, com enfoque descritivo, abordando aspectos históricos, fisiopatológicos, diagnósticos, terapêuticos e prognósticos da SHU. Os sinais clássicos da doença incluem anemia hemolítica por microangiopatia trombótica (MAT), disfunção renal e trombocitopenia. Atualmente, com os avanços no entendimento da fisiopatologia e etiopatogenia da SHU, o Grupo Internacional de Síndrome Hemolítico Urêmico no ano de 2016 propôs classificá-la com base em sua etiologia. A SHU foi então categorizada em 4 tipos, ou seja, induzida por infecção, com doenças ou condições coexistentes, devido ao distúrbio de deficiência da cobalamina C, e devido à desregulação da via alternativa do sistema de complemento e mutação no gene diacilglicerol quinase épsilon (DKGE). O perfil de pacientes com SHU associado à toxina Shiga é diferente daqueles com a doença por desregulação do sistema de complemento. O tratamento, na maioria dos casos, envolve medidas de suporte. Na última década grande número de estudos possibilitaram compreensão maior da patogênese da SHU, permitindo assim, a introdução de medicamentos inovadores que inibem a via terminal do complemento para casos específicos. O prognóstico da SHU geralmente é favorável. Entretanto, em até 25% dos casos podem ocorrer sequelas, sendo hipertensão, proteinúria e doença renal crônica as mais frequentes.

Palavras-chave: Síndrome hemolítico urêmico; Toxina Shiga; *E. coli* produtora de toxina Shiga; Trombocitopenia; Anemia hemolítica; Microangiopatia trombótica

ABSTRACT

This paper aims to conduct a narrative review of published studies about hemolytic uremic syndrome (HUS) on the pediatric population. A thorough analysis of the available literature on data bases like PubMed and Scielo were performed with a descriptive focus, discussing topics that include features such as history, pathophysiology, diagnosis, therapeutic options and prognosis of HUS. The disease's classic signs include hemolytic anemia due to macroangiopathic thrombosis, thrombocytopenia and kidney failure. Currently, with advances in the understanding of pathophysiology and etiopathogenesis of HUS, the HUS International Group, in 2016, proposed to classify the disease in 4 main groups: induced by infection, associated to another disease or existing comorbidities, due to cobalamin C deficiency and associated to complemente system dysregulation and mutation in the diacylycerol kinase épsilon (DKGE) gene. The profile of patients with Shiga-mediated HUS is different of those with complemente dysregulation. Treatment, in most cases, involve supportive care. In the last decade, an increase in the number of studies made possible to understand the pathogenesis of HUS in more detail, making it possible to introduce more modern medication, that acts in the terminal pathway of the complemente system. The prognosis os HUS is usually favorable. However, up until 25% of cases can develop unfavorable outcomes, of which hypertension, proteinúria and chronic kidney disease are the most common.

Keywords: Hemolytic uremic syndrome, Shiga toxin, Shiga-toxin *E. coli*; Thrombocytopenia; Hemolytic anemia; Thrombotic microangiopathy

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SHU	Síndrome Hemolítico Urêmico
SHU-Stx	SHU mediadas por toxina Shiga
SHU-não-Stx	SHU não-mediado por toxina Shiga
STEC	<i>E.coli</i> produtora de toxina Shiga
GB3	Globotriaosilceramida
PSP	Proteínas da superfície do pneumococo
Fator T	Antígeno Thomsen-Friedenreich
NF-KB	Fator Nuclear Kappa B
PECAM-1	Molécula-1 de Adesão Celular Endotelial a Plaquetas
vWF	Fator de Von Willebrand
CFH	Fator de complemento H
CFI	Fator de complemento I
CFB	Fator de complemento B
DKGE	Diacilglicerol quinase épsilon
PLG	Plasminogênio
DAG	Diacilglicerol
LDH	Lactato desidrogenase
IRA	Injúria renal aguda
TGI	Trato gastrointestinal
SNC	Sistema nervoso central
AVE	Acidente vascular encefálico
ITU	Infecção de trato urinário
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PTT	Púrpura trombocitopênica trombótica
CIVD	Coagulação intravascular disseminada
TAP	Tempo de ativação da protrombina
TTPA	Tempo da tromboplastina parcial ativada
STX	Toxina Shiga
MAT	Microangiopatia trombótica
LRA	Lesão Renal Aguda

SUMÁRIO

RESUMO	vii
ABSTRACT	viii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	ix
1.INTRODUÇÃO	1
2.OBJETIVOS	3
3.MÉTODO.....	3
4.CLASSIFICAÇÃO.....	4
5.EPIDEMIOLOGIA.....	5
6.SHU ASSOCIADA À INFECCÕES	6
7. FISIOPATOLOGIA E ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS DA SHU	9
8. QUADRO CLÍNICO, DIAGNÓSTICO E ABORDAGEM DO PACIENTE COM SHU..	12
9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	15
10.TRATAMENTO.....	17
11.PROGNÓSTICO.....	22
12. SHU EM ADULTOS VERSUS SHU EM CRIANÇAS.....	24
13.CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
REFERÊNCIAS	27

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome Hemolítico Urêmico (SHU) é uma microangiopatia trombótica (MAT) que afeta principalmente os rins, mas não é incomum determinar comprometimento de outros órgãos e sistemas. A lesão histológica característica da SHU consiste no espessamento da parede dos vasos, com edema e descolamento das células endoteliais da membrana basal e acúmulo desse material no subendotélio. Na SHU, os microtrombos estão confinados principalmente aos rins e, portanto, a insuficiência renal é a característica dominante.¹

Historicamente, o termo “síndrome hemolítico urêmico” foi utilizado pela primeira vez no ano de 1954 por Gasser. Em 1927, Adam reportou pela primeira vez que a epidemiologia de gastroenterites em crianças estava associada com um tipo especial de bactéria. Observações subsequentes identificaram diarreia complicada por púrpura, anúria e sinais neurológicos, com autópsia demonstrando presença de trombose capilar e arteriolar, além de oclusão glomerular por trombos de fibrina.¹

Posteriormente, a bactéria *E. coli* O111:B4 foi considerada como agente causal na maioria dos casos. Mais estudos demonstraram que um agente filtrado, isolado das fezes dessas crianças era letal em ratos. Esses achados levantaram a hipótese de que uma toxina, liberada por um microrganismo, poderia induzir a necrose hemorrágica da mucosa do trato gastrintestinal (TGI) e, uma vez absorvida na corrente sanguínea, poderia causar danos a outros órgãos. Muitos anos após, outros autores notaram que a *E. coli* isolada de casos de diarreia em humanos, produzia uma toxina muito similar à da *Shigella dysenteriae* tipo 1 (toxina Shiga (Stx)).¹

Em 1978, Koster et al sugeriram que a circulação da toxina era a causa da colite, hemólise e disfunção renal dos pacientes com evidência de infecção por *S. dysenteriae* tipo 1.² Alguns anos depois, um estudo caso controle observou forte associação entre colite hemorrágica e ingestão de bifés infectados por *E. coli* O157:H7 de uma rede de *fast food*. Mais estudos, posteriormente mostraram, aumento na atividade da *toxina Shiga* (Stx) em amostras fecais e aumento de anticorpos neutralizadores de Stx no sangue de crianças com infecção por *E. coli* O157:H7 e SHU associada à diarreia.¹

A SHU é caracterizada clinicamente pela tríade clássica, anemia hemolítica, trombocitopenia e injúria renal aguda. A doença pode se manifestar como insuficiência renal progressiva associada a quadro clínico hematológico de hemólise, devido a MAT

(vista no exame histopatológico) que promove o rompimento das hemácias ao se chocarem com trombos na circulação microvascular.³

A etiopatogenia da SHU sofreu muitos avanços em seu entendimento nas últimas décadas e hoje temos bem documentado inúmeros fatores associados ao surgimento da doença. Pode ser classificada em diversos subtipos, baseado na etiopatogenia da síndrome.⁴

Ao longo dos anos, foram realizados progressos significativos na compreensão da fisiopatologia e na melhora do tratamento da SHU em crianças, porém, alguns desafios permanecem, especialmente na distinção da SHU típica, da atípica e na adaptação dos tratamentos em conformidade.

2. OBJETIVO

Descrever e sumarizar os principais tópicos sobre síndrome hemolítico urêmico, focando nos pilares da doença e nas últimas atualizações da literatura neste tema.

3. MÉTODO

Durante a realização deste trabalho, foi realizada busca ativa e seleção de artigos científicos nas bases de dados PubMed e Scielo, com posterior análise do conteúdo e síntese dos achados mais relevantes. Foi dado enfoque em artigos publicados nos últimos anos, visando a coleta de informações atualizados a respeito do tema na literatura.

4. CLASSIFICAÇÃO

Antigamente, a SHU era classicamente dividida entre SHU diarreia-positivo e SHU diarreia-negativa. Esses termos foram utilizados dentro de um contexto em que era necessário separar os casos mais comuns de SHU, ou seja, aqueles associados à infecção por *E. coli* produtora de toxina Shiga (STEC) e que quase sempre eram acompanhados de diarreia, diferindo dos casos mais incomuns de SHU, que geralmente não eram acompanhados de diarreia e que poderiam ter vários fatores associados à sua etiopatogenia. Foram também usados termos como SHU típica, para se referir aos quadros associados à infecção por STEC, e SHU atípica para o restante dos casos. Essa nomenclatura apresentava alguns problemas e muitas vezes ocasionava dúvidas no estabelecimento do diagnóstico preciso, pois alguns pacientes com SHU atípica apresentavam-se com quadro de diarreia. Portanto, a SHU foi se mostrando uma entidade clínica mais complexa ao passar dos anos, com vários avanços sendo observados no entendimento de sua fisiopatologia.⁵

Hoje, com os avanços no entendimento da fisiopatologia e etiopatogenia das várias apresentações da SHU, o Grupo Internacional de Síndrome Hemolítico Urêmico no ano de 2016 propôs classificá-la com base em sua etiologia.⁴

Então, a doença passa a ser categorizada em 4 tipos, ou seja, SHU induzida por infecção (principalmente *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, Influenza A e Vírus da imunodeficiência Humana - HIV), SHU com doenças ou condições coexistentes (transplante de medula óssea ou de órgãos sólidos, malignidade, doenças autoimunes, drogas e hipertensão maligna), SHU devido ao distúrbio de deficiência da cobalamina C e SHU devido à desregulação do sistema complemento e mutação no gene diacilglicerol quinase épsilon (DKGE).⁴

5. EPIDEMIOLOGIA

A epidemiologia da SHU varia, na dependência do subtipo que está sendo estudado. Apesar da classificação oficial ter sido descrita, alguns trabalhos ainda usam a terminologia, SHU mediada por toxina Shiga (SHU-Stx) e não-mediada a toxina Shiga (SHU-não-Stx). Deste modo, não é incomum encontrar-se dados na literatura que utilizem tais termos. A SHU-Stx ficaria, na terminologia mais recente, como SHU induzida por infecção, especificamente por STEC, enquanto, a SHU-não-Stx engloba todas os casos de SHU induzidos por infecção (com exceção da STEC), SHU com doenças e condições pré-existentes, SHU devido à deficiência de cobalamina C e SHU devido à desregulação do sistema complemento e mutação no gene DKGE. Serão utilizados nesta seção os termos SHU-Stx e SHU-não-Stx, considerando que foi desta forma que a literatura categorizou os dados epidemiológicos.⁶

A SHU-não-Stx é menos comum, compõe 5-10% dos casos registrados e ocorre com maior frequência em pacientes adultos.⁶ Um estudo americano mostrou que a incidência de SHU-não-Stx representa um décimo das de SHU-Stx, o que corresponde a 2 casos por ano a cada 1.000 pessoas.⁷

A SHU-Stx compõe 70% dos casos na América do Norte e na Europa Ocidental e a SHU-Stx é secundária a infecção de *E. coli* sorotipo O157:H7, apesar de outras linhagens de *E. coli* também poderem causar SHU-Stx.⁸ A incidência de SHU-Stx é estimada em 2,1 casos por 100.000 pessoas por ano, com um pico de incidência em crianças menores de 5 anos (6,1 a cada 100.000/ano).⁶ A doença tem tendência de acompanhar as flutuações sazonais de infecções por *E. coli*, com um pico de incidência em meses mais quentes (entre junho e setembro, em estudos americanos).⁹ Nos Estados Unidos da América (EUA), aproximadamente 70.000 doenças e 60 mortes são anualmente atribuídas à SHU-Stx.⁹ Outros estudos mostram que na Argentina e no Uruguai, as infecções por *E. coli*, são endêmicas e a SHU-Stx é uma causa comum de falência renal aguda em crianças, com incidência de 10,5 por 100.000/ano.¹⁰

6. SHU ASSOCIADA ÀS INFECÇÕES

A *E. coli* produtora de toxina Shiga é comumente denominada de STEC (*Shiga toxin E. coli*). Ela e seus subtipos são os que podem desencadear o quadro clínico da SHU. As STECs podem produzir 2 tipos de toxinas Shiga, Shiga1 e Shiga 2. Essas toxinas são originalmente derivadas da *Shigella dysenteriae* sorotipo 1. A infecção por STEC é uma das principais causas de SHU adquiridas infecciosas.¹¹

As infecções de STECs podem assumir dois cursos, dependendo do subtipo de toxina produzida. STECs que produzem a toxina Shiga 2, independente de produzir a toxina Shiga 1 ou não, geralmente causam diarreia sanguinolenta. Já as STECs que produzem a toxina Shiga 1, mas não produzem a toxina Shiga 2, tipicamente não causam diarreia sanguinolenta. A toxina Shiga 2 é muito mais potente e mais frequentemente associada com pacientes graves, incluindo os que possuem maior risco de evoluir para SHU.¹¹

A toxina Shiga causa sua virulência ligando-se a uma estrutura de globotriaosilceramida (GB3), presente na membrana das células. Uma subunidade A enzimaticamente ativa a toxina entra na célula exercendo sua patogenicidade via inibição da síntese proteica. O mecanismo para a produção do quadro clínico é via microangiopatia mediada pela toxina circulante, atuando sistemicamente.¹²

A lesão microangiopática mediada pela toxina Shiga leva a um estado pró-trombótico, manifestando-se como trombos intravasculares. Isso ocorre pelo aumento de diversos mediadores, como D-dímeros, fragmento de ativação de protrombina 1 + 2, fator ativador plaquetário, fator de von Willebrand cisalhado, entre outros. A LRA pode ser resultado da oclusão de arteríolas aferentes devido ao surgimento de microtrombos intravasculares.¹³

Após a exposição a alimentos contaminados, o tempo de incubação da STEC é em média três dias.¹⁴ A partir de então, as infecções com STECs de alto risco (todas as *E. coli* O157 ou qualquer outra *E. coli* que produza toxina Shiga 2) começam com quadro de diarreia, que se torna sanguinolenta dentro de um a três dias. No entanto, é importante lembrar que 15-20% das infecções com *E. coli* O157:H7 podem não determinar diarreia.¹⁵

Nos quadros que cursam com diarreia, esta pode ser precedida de sintomas gastrointestinais, como dor abdominal, vômitos e febre. Usualmente a diarreia

permanece em média de sete dias. A progressão para SHU acontece 5-13 dias após o início da diarreia. Cerca de 15-20% das infecções por *E. coli* O157:H7 em crianças menores do que 10 anos evoluirão para SHU.¹⁵

Em 5-15% de todos os casos de SHU em crianças, o agente causador é atribuído ao *Streptococcus pneumoniae*. Aproximadamente 0,5% de todas as infecções por *Streptococcus pneumoniae* progredem para SHU.¹⁶

A patogênese da SHU mediada pelo *Streptococcus pneumoniae* está associada à três mecanismos principais, ou seja, às proteínas da superfície do pneumococo (PSP), o sistema complemento e à N-acetil neuraminidase (sialidase).¹⁷

A PSP se liga ao plasminogênio, resultando na formação de plasmina, que determina a degradação do fibrinogênio e ativação do complemento, o que gera lesão endotelial.¹⁸ Alguns estudos demonstraram a associação entre ativação e consumo do sistema complemento e infecção pelo *Streptococcus pneumoniae*, em pacientes suscetíveis.¹⁹ Uma hipótese mais antiga consiste na ação da sialidase liberada durante a infecção, que cliva o ácido siálico no glicocálix das células. A desialiação pela neuraminidase resulta na exposição do antígeno Thomsen-Friedenreich (fator T) nas hemácias, plaquetas e nos glomérulos, resultando numa poliaglutinação nas hemácias do paciente com hemólise subsequente.²⁰ Outra hipótese é a desialiação pela neuraminidase afetando o fator H do complemento, determinando inabilidade do fator de complemento B se ligar com a C3 convertase, que resultaria em ativação desregulada do sistema complemento, similar às causas hereditárias de SHU devido à mutações em componentes do sistema complemento.²⁰

Quando comparados com pacientes com SHU associado à STEC, os pacientes com SHU por infecção pelo pneumococo geralmente são mais jovens (entre 1 e 2 anos de idade), tem quadro inicial mais grave, com duração maior da oligúria e da trombocitopenia e requerem mais transfusões.²¹ Em duas séries de caso, 70-80% dos pacientes foram submetidos à terapia dialítica.²² As complicações extra-renais são frequentes, como pancreatite, púrpura fulminante, colecistite, trombose, disfunção cardíaca e perda auditiva. O quadro clínico costuma estar associado à pneumonia, na maioria dos casos, que pode estar acompanhada de empiema ou derrame pleural. Meningite é a segunda manifestação mais comum. O restante dos casos inclui bacteremia, sinusite e otite média.²¹

O desfecho desses pacientes, na maioria dos casos, é mais desfavorável, sendo que as taxas de mortalidade e de morbidade à longo prazo, principalmente de doença

renal crônica, são mais altas quando comparado aos quadros de SHU por STEC. A causa da morte geralmente é a infecção subjacente, como meningite, sepse e embolia pulmonar.²³

Não se sabe ao certo se os casos de SHU associados à infecção por influenza H1N1 são realmente devido à ação do vírus, visto que muitas das infecções por Influenza são acompanhadas de infecção pelo pneumococo. Em alguns pacientes foi observado uma deficiência no sistema complemento, com o vírus Influenza atuando como gatilho de uma SHU complemento-mediada.²⁴

Em relação a SHU associada ao HIV, apesar da incidência da doença ter diminuído após a introdução dos antirretrovirais, alguns casos ainda são observados, incluindo as crianças. A maioria desses pacientes progride para insuficiência renal terminal.²⁵

7. FISIOPATOLOGIA E ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS DA SHU

A fisiopatologia da SHU depende de sua classificação. A SHU-Stx, ou SHU induzida por infecção com STEC, possui patogênese associada com a toxina Shiga, produzida pela *E. coli*, enquanto a SHU-não-Stx possui patogênese associada à desregulação do sistema complemento (por mutações ou adquiridas), mutações genéticas em componentes da cascata de coagulação, efeito adverso de medicações, além de causas autoimunes⁵.

A SHU induzida por infecção com STEC inicia sua patogênese com a aderência da *E. coli* nas células epiteliais da mucosa intestinal, com posterior absorção da Stx para a circulação sistêmica. A Stx atua predominantemente nas células endoteliais glomerulares, apesar de outras células renais também estarem envolvidas. Alguns autores demonstraram que os subtipos de toxina Shiga Stx1 e Stx2, se ligam ao receptor globotriaosilceramida (GB3) e induzem a ativação de Fator Nuclear Kappa B (NF-KB), criando quadro de disfunção endotelial, um fator essencial na sequência de eventos para o desenvolvimento de microangiopatia, característico da SHU.³ Os processos derivados dessas alterações incluem dano endotelial e recrutamento, além de adesão leucocitária. A ação das toxinas também promove a formação de trombos em locais de alta tensão de cisalhamento do fluxo sanguíneo, via ação em integrinas, P-selectinas e Molécula-1 de Adesão Celular Endotelial a Plaquetas (PECAM-1), que interagem com o fator de von Willebrand (vWF). Após o dano glomerular ser estabelecido, a barreira de filtração glomerular começa a ficar fragilizada, gerando hematúria e proteinúria. Todos esses aspectos culminam na formação de microtrombos intravasculares, que podem causar LRA por oclusão de arteríolas aferentes.³

A SHU-não-Stx tem várias possíveis causas, mas dentre elas, destaca-se a desregulação do sistema complemento. Essa alteração pode acontecer devido à perda ou ganho de função (mutações genéticas que possuem um fator de hereditariedade) em genes que regulam a cascata do sistema complemento, causando ativação excessiva desse sistema, gerando dano nas células endoteliais. Os principais genes associados à perda de função são fator complemento H (CFH), fator complemento I (CFI) e CD46. Os genes associados com ganho de função são o fator complemento B (CFB) e o C3. É necessário lembrar ainda que alguns fatores, como infecções e gravidez, podem atuar como gatilho em pacientes suscetíveis.²⁶

Mutações em genes não associados ao sistema complemento compõe parte dos

casos de SHU-não-Stx. Nesses casos, mutações em genes envolvidos no sistema de coagulação fazem parte da fisiopatologia. O gene diacilglicerol quinase épsilon (DKGE) é um dos principais genes participantes dos casos genéticos. O diacilglicerol (DAG) contém ácido araquidônico que normalmente ativa a proteína quinase C (PKC), a qual induz a trombose. A proteína DKGE geralmente inativa a sinalização do DAG. Então uma perda de função no DKGE, induz um estado pró-trombótico, responsável pela fisiopatologia da síndrome.²⁷

Outro gene envolvido é o plasminogênio (PLG), que quando possui perda de função, induz redução na degradação da trombina, o que também gera um estado pró-trombótico.²⁸ O último gene associado a defeitos na cascata de coagulação é a trombosmodulina, que geralmente acelera a conversão de C3b à iC3b (inativo). A perda de função da trombosmodulina, gera também um estado pró-trombótico.²⁹

Uma causa hereditária, mas que não está associada com genes do sistema complemento e nem com a cascata de coagulação é a deficiência de cobalamina C. A cobalamina (vitamina B12) é um cofator enzimático na conversão de homocisteína em metionina e de metilmalonil CoA em succinil CoA. A deficiência de cobalamina gera quadro de acidemia metilmalônica e homocistinúria. A hiperhomocisteinemia gerada nesses quadros parece ser a responsável por determinar o quadro de SHU-não-Stx, pois pode causar dano endotelial glomerular, aumentar o estado pró-trombótico via inibição da agregação plaquetária induzida por óxido nítrico, induzir a ligação ativador de plasminogênio tecidual e aumentar a expressão de pró-coagulantes no endotélio.³⁰

A SHU-não-Stx pode ainda ser resultante de causas adquiridas, como o desenvolvimento de anticorpos contra componentes do sistema complemento, condições autoimunes, como síndrome do anticorpo antifosfolípido e gravidez, além da mediada por medicações. As principais medicações associadas com SHU são inibidores da calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), que costumam causar MAT nos primeiros meses pós-transplante, quando a dose administrada está sendo alta, drogas citotóxicas (mitomicina, bleomicina, gemcitabina, cisplatina) e miscelânea de drogas, como quinina, interferon beta, contraceptivos orais.³¹

Geralmente a coleta de material renal para estudo histopatológico não é necessária, uma vez que a síndrome clínica consegue direcionar bem o diagnóstico, além do risco de sangramento devido à trombocitopenia que pode complicar o procedimento. Entretanto, em casos em que o diagnóstico é duvidoso, a biópsia renal mostra alguns achados que podem contribuir para a investigação diagnóstica.³²

Como mencionado na seção de fisiopatologia, os achados estão associados com a MAT dos glomérulos, podendo ser estendidos até o nível das arteríolas aferentes. Há três tipos de achados no parênquima renal que podem ser observados.³³ O primeiro padrão consiste na presença de MAT associada ao espessamento da parede capilar, com aparência de duplo contorno devido à alargamento do espaço subendotelial. O edema das células endoteliais pode obstruir o lúmen capilar. As lesões afetam as artérias pré-glomerulares e os capilares glomerulares, deixando a matriz mesangial com aparência fibrilar. Os glomérulos ficam aumentados e os capilares contém plaquetas e hemácias.³³

O segundo padrão observado consiste na necrose cortical, podendo comprometer toda a superfície cortical renal. Essas lesões são mais graves e possuem maior chance de progredir para doença renal crônica.³³

O terceiro padrão é mais comumente observado em casos de SHU-não-Stx. Consiste na presença de MAT arterial, as quais progridem para arteríolas e artérias interlobulares, mostrando edema da camada íntima, necrose da parede arteriolar, estreitamento luminal e trombose. Os glomérulos têm aparência isquêmica e encolhida com separação da parede capilar e enrugamento da membrana glomerular basal. Esse é o tipo de lesão responsável por hipertensão grave em alguns pacientes.³³

8. QUADRO CLÍNICO, DIAGNÓSTICO E ABORDAGEM DO PACIENTE COM SUSPEITA DE SHU

A SHU-Stx é um tipo de SHU adquirida e acontece após a ingestão de alimentos contaminados com STEC, como carne malcozida, produtos lácteos, água, frutas e vegetais.³⁴

A infecção por STEC gera quadro clínico no qual o paciente desenvolve sintomas gastrointestinais como dor abdominal, náusea e vômitos e diarreia, que ocorre cerca de três dias após a ingestão do alimento contaminado. Não são todos os pacientes que evoluem para SHU (cerca de 85% terão resolução completa dos sintomas), mas, nos que desenvolvem, os sintomas de SHU começam a aparecer de cinco a dez dias após o quadro infeccioso. As diarreias são inicialmente puramente aquosas, mas progredem para diarreia sanguinolenta em 60-90% dos casos.³⁴

A SHU é composta de três fatores principais, ou seja, disfunção renal, anemia hemolítica microangiopática (AHMA) e trombocitopenia. A AHMA consiste na destruição dos glóbulos vermelhos na microcirculação, devido ao impacto mecânico das hemácias com os trombos intravasculares, gerando hemólise. Geralmente este quadro é caracterizado por hemoglobina < 8 g/dL, teste de Coombs direto negativo e esfregaço de sangue periférico com elevado número de esquizócitos (~10% das hemácias). O teste de Coombs é importante para descartar causas autoimunes de hemólise. Os esquizócitos são resultantes do choque das hemácias com os microtrombos, determinando achado morfológico denominado de hemácias em “capacete”. Outros marcadores de hemólise podem ser solicitados na investigação diagnóstica, como lactato desidrogenase (LDH) que estará aumentado, haptoglobina reduzida, e bilirrubinemia indireta aumentada.²⁹

A contagem de plaquetas geralmente é $< 140.000/\text{mm}^3$, permanecendo na maioria dos casos em torno de $40.000/\text{mm}^3$. No entanto, raramente, são observados sinais/sintomas de sangramento ou aparecimento de petéquias. Fator importante de se destacar é que a gravidade da trombocitopenia não possui correlação direta com o grau de disfunção renal.²⁹

A disfunção renal nesses pacientes é muito variável. Os sinais/sintomas incluem desde hematúria e proteinúria até oligúria e LRA. A LRA nos pacientes com SHU se manifesta com taxa de filtração glomerular reduzida e aumento de creatinina e ureia. A

LRA grave ocorre em até metade dos pacientes e cerca de metade desses vão precisar de diálise. A maioria dos pacientes, entretanto, evolui com desfechos favoráveis, até mesmo nos que foram submetidos à diálise.^{35,36}

Outro aspecto que pode ser observado nesses pacientes é a hipertensão arterial, que não faz parte da tríade diagnóstica. Geralmente, ao diagnóstico, é resultante da administração de excesso de fluidos e de transfusões sanguíneas.³⁵

Além dos achados clássicos da SHU, outros órgãos e sistemas podem estar comprometidos, sendo os mais comuns o sistema nervoso central (SNC), o trato gastrointestinal (TGI), os sistemas, cardíaco e endócrino³⁷.

Pacientes com acometimento do SNC podem apresentar alteração do estado mental, convulsões, acidente vascular encefálico (AVE), coma, hemiparesia e perda de visão. Essas manifestações não são tão incomuns, estando presente em cerca de 20-33% dos pacientes. Em alguns pacientes, o acometimento do SNC é grave, podendo aparecer alterações na ressonância magnética de crânio, como hipersinal bilateral em T2 e hiposinal em T1 em regiões de núcleos da base, tálamo e tronco encefálico. Esse tipo de comprometimento de SNC grave é associado com maior mortalidade. Adicionalmente, a hipertensão grave pode determinar sinais/sintomas no SNC, requerendo tratamento imediato para redução da pressão arterial. A presença de hipertensão arterial grave e a resposta à agentes anti-hipertensivos diferencia o acometimento do SNC devido à hipertensão do acometimento de SNC primário.³⁸

Pacientes com sintomas do TGI podem ter lesões desde o esôfago até a região perianal. Sintomas mais graves incluem colite hemorrágica, necrose e perfuração intestinal, prolapso retal, peritonite e intussuscepção. A necrose transmural do cólon pode levar estreitamento colônico. Hepatomegalia com elevação das transaminases são achados também possíveis de serem observados.³⁹

Problemas cardíacos também podem ocorrer, sendo as manifestações mais comuns sobrecarga de volume, hipertensão arterial e hipercalemia. Alguns estudos mostraram envolvimento direto do tecido cardíaco, MAT, miocardite e lesões pericárdicas, incluindo tamponamento pericárdico.⁴⁰ Sinais de isquemia cardíaca podem ser identificados pela elevação da troponina I.⁴¹

O envolvimento do sistema endócrino também é possível, sendo que a manifestação mais comum é a intolerância à glicose, particularmente na fase aguda. *Diabetes mellitus* transitório pode ocorrer, e raramente, diabetes mellitus permanente pode aparecer anos mais tarde.⁴²

Na avaliação dos pacientes com suspeita de SHU, é necessário estar atento à alguns achados clínicos, sendo a diarreia um dos principais sintomas para suspeitar da doença, podendo ou não ser sanguinolenta. Adicionalmente há sinais de comprometimento sistêmico, como oligúria em pacientes que estão sendo adequadamente hidratados, indicando sinal de comprometimento renal, palidez em mucosas, indicando anemia, e equimoses ou petéquias, indicando presença de trombocitopenia.⁴³

Uma minoria de pacientes pode iniciar o quadro de SHU sem apresentar diarreia. Esses pacientes são usualmente mais jovens, possuem maior tendência de terem recorrências e estão associados com pior prognóstico. Nesses casos, é possível suspeitar de infecção do trato urinário (ITU), como foco inicial da doença. Para auxiliar o diagnóstico nesses casos, é possível fazer testagem de reação de cadeia de polimerase (PCR) para *E. coli* no swab retal ou urinário.⁴⁴

Após a avaliação clínica, o seguimento da investigação é laboratorial, sendo geralmente solicitado hemograma completo (buscando presença de anemia e trombocitopenia, com uma possível leucocitose em casos de infecção intestinal pela *E. coli*), marcadores de função renal (creatinina e ureia) e parcial de urina (podendo se observar hematúria e hemoglobinúria).⁴³ Se a tríade clássica diagnóstica for evidenciada (anemia, trombocitopenia e LRA), solicita-se análise do esfregaço de sangue periférico na busca de esquizócitos, que direciona a avaliação diagnóstica para uma MAT com hemólise intravascular.⁴³

Na dependência do quadro clínico, pode ser solicitado testes específicos para infecção por STEC. Entre os exames que podem ser solicitados, destacam-se, testagem com PCR de swab retal ou das fezes para toxinas Shiga, podendo ser identificadas as toxinas Stx1 e Stx2, cultura de fezes para o crescimento de *E. coli* da linhagem O157:H7, que é realizada principalmente com sorbitol em um meio de agar de MacConkey enriquecido com telurito. Apesar de raro, a cultura negativa, não descarta o diagnóstico de SHU, sendo possível usar anticorpos contra lipopolissacarídeos da STEC, os quais ficam presentes por semanas no sangue.⁴⁵

9. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Algumas doenças hematológicas e não hematológicas podem apresentar quadro clínico similar ao da SHU, sendo então importante buscar informações precisas para o diagnóstico correto do paciente.

Quadro clínico similar ao da SHU é o de infecções intestinais bacterianas agudas (*Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, amebiasis, and *Clostridioides difficile*), onde o paciente pode apresentar sintomas de diarreia (ou diarreia sanguinolenta) e, também, apresentar piora da função renal. Mas o ponto chave nesses casos é que a piora da função renal não ocorre devido a uma lesão renal intrínseca, como no caso da SHU, onde há dano da vasculatura glomerular, mas sim devido à uma depleção de volume circulante pelo quadro de diarreia, gerando aumento de creatinina e ureia pela LRA pré-renal. A ausência de outros achados da SHU também é importante para o diagnóstico diferencial. Particularmente, a ausência de trombocitopenia e de sinais de anemia hemolítica, afasta o diagnóstico de SHU e estabelece o diagnóstico de infecção entérica isolada.⁴³

Outro quadro clínico similar com a SHU é o da púrpura trombocitopênica trombótica (PTT). Apresenta também no quadro clínico trombocitopenia, anemia hemolítica e LRA, além da presença de sinais/sintomas neurológicos, o que é possível na SHU, mas menos frequente. A fisiopatologia também difere, sendo a PTT causada pela deficiência do gene que codifica a proteína ADAMS-13, que geralmente faz a degradação do fator de von Willebrand. Nesse contexto, a deficiência deste gene gera um estado pró-trombótico. Em crianças, a doença é rara e costuma se apresentar no nascimento, sendo de transmissão autossômico recessiva. A lesão renal ocorre tardiamente e tem caráter progressivo. A diferenciação entre PTT e SHU é realizada pela dosagem de ADAMTS13, que estará diminuído na PTT, mas normal na SHU. Desafio presente nesta diferenciação é que alguns pacientes com SHU-não-Stx, principalmente as complemento-mediadas, podem se apresentar com deficiência parcial de fator de von Willebrand.⁴⁶

A coagulação intravascular disseminada (CIVD) é outro diagnóstico diferencial a ser considerado. Apresenta quadro clínico de anemia hemolítica, trombocitopenia e LRA semelhante ao da SHU, porém, a diferenciação ocorre nos exames de coagulação (como tempo de ativação de protrombina (TAP) e tempo de tromboplastina parcial

ativada (TTPA)), que estarão com valor aumentado, e na SHU o valor está normal. Outra informação clínica que pode auxiliar na diferenciação é o sangramento, que é muito mais comum na CIVD do que na SHU. Outras alterações laboratoriais, como o aumento do D-dímero, valores de haptoglobina normais, baixos níveis de fibrinogênio e baixos níveis de fatores V e VIII, direcionam o diagnóstico a favor de CIVD. O contexto clínico também é importante de ser considerado, uma vez que CIVD ocorre em paciente com estado clínico grave, como choque séptico ou trauma importante.⁴³

Algumas vasculites sistêmicas podem entrar no escopo dos diagnósticos diferenciais, mas geralmente também apresentam outros sintomas sistêmicos, como artralgia e *rash* cutâneo, e não apresentam diarreia como pródromo. O comprometimento neurológico é predominantemente periférico em vez de central, como mais comumente acontece na SHU.⁴³

10. TRATAMENTO

O tratamento da SHU é predominantemente de suporte aos sinais/sintomas da doença, sendo que algumas medicações específicas podem ser usadas em casos especiais. Os sinais/sintomas a serem manejados incluem anemia, trombocitopenia, distúrbios hidroeletrólíticos, LRA, hipertensão arterial, disfunção neurológica e envolvimento de outros órgãos.⁴⁷

A anemia é um dos principais sintomas de pacientes com SHU, sendo que na maioria dos casos pode haver necessidade de transfusão de hemácias.¹⁴ É necessário, entretanto, transfundir com cautela, visto que a hipertensão, edema pulmonar e insuficiência cardíaca podem ser complicações importantes, ainda mais em pacientes com SHU, que podem evoluir com falência renal. Geralmente a transfusão de concentrado de hemácias é indicada quando Hb <6 g/dL ou hematócrito (Ht) < 18%. A transfusão de concentrado de hemácias deve ser lenta e de acordo com o peso do paciente evitando assim, maiores complicações. Os níveis séricos de potássio devem ser monitorados durante as transfusões, principalmente nos pacientes com insuficiência renal. Sinais de sobrecarga volêmica (hipertensão, taquicardia e taquipneia) são indicadores para interromper a transfusão. Terapia com ferro não é necessária, pois o ferro liberado de hemácias hemolisadas é utilizado para eritropoiese. A eritropoietina também não é usualmente indicada, exceto caso haja necessidade pela lesão renal.⁴⁸

A trombocitopenia somente é tratada quando causar sangramento clínico, ou se o paciente necessitar ser submetido a algum procedimento. Transfusões de plaquetas são incomuns, pois comprometimento grave, como sangramentos, usualmente ocorre quando a contagem de plaquetas for <10.000/mm³.⁴⁹

O estado volêmico do paciente precisa ser cuidadosamente monitorado, pois a SHU pode gerar tanto um estado de hipovolemia, quanto de hipervolemia. Sintomas como diarreia, vômitos e redução de ingestão podem gerar hipovolemia, mas a insuficiência renal, pode determinar hipervolemia pela retenção de fluidos. Pacientes em hipovolemia precisam iniciar expansão volêmica até atingir um estado de euvolemia. Um estudo italiano⁵⁰ mostrou que a reposição volêmica precoce pode alterar desfechos desfavoráveis, como redução da necessidade de terapia renal substitutiva, redução do

tempo de internação e diminuição do tempo de terapia intensiva.⁵⁰ Os estados de hipervolemia, em contrapartida, podem gerar hipertensão e sobrecarga cardiopulmonar, sendo sinais indicativos para iniciar medidas de restrição de fluidos e uso de diuréticos, como a furosemida, apesar de raramente reverterem a anúria desses pacientes. Na falha dessas medidas, a diálise deve ser iniciada.⁵¹

Hipercalemia, hiperfosfatemia e acidose metabólica são alguns distúrbios hidroeletrólíticos decorrentes da insuficiência renal e devem ser adequadamente tratados. É importante lembrar que nos casos de LRA drogas nefrotóxicas devem ser evitadas.⁵¹

A necessidade de diálise nesses pacientes segue algumas indicações, como, sinais e sintomas de uremia, azotemia, sobrecarga volêmica não corrigida por outras medidas, distúrbio hidroeletrólítico e hipertensão refratários ao tratamento.⁵²

A hipertensão nos pacientes com SHU é resultado da sobrecarga volêmica, e assim, medidas de restrição de fluidos e medicação anti-hipertensiva são o tratamento de escolha. Geralmente, é iniciado com uso de bloqueador de canal de cálcio (BCC), pois inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) podem reduzir a perfusão renal no contexto de LRA. Após a resolução do quadro, alguns estudos mostraram que trocar para um iECA pode reduzir a proteinúria e a hipertensão, além de retardar o progresso para doença renal crônica.^{53,54}

O envolvimento do SNC é uma manifestação grave da SHU, podendo acometer até 10% dos pacientes. Sintomas como convulsões, acidente vascular encefálico (AVE) e rebaixamento do nível de consciência são complicações sérias que estão associadas com pior prognóstico. Esses pacientes são tratados com drogas anticonvulsivantes e o eculizumabe, que, apesar de não ser específico para a fisiopatologia dos sintomas neurológicos, já demonstrou uma melhora nos desfechos neurológicos.⁵⁵

Na última década grande número de estudos possibilitaram compreensão da patogênese da SHUa, possibilitando a introdução de medicamentos inovadores que inibem a via terminal do complemento. Eculizumab é um dos medicamentos disponíveis e tem indicação racional fisiopatológica, considerando que a via alternativa do sistema complemento está hiperativada na SHU. Trata-se de um anticorpo monoclonal que atua inibindo o componente C5 do sistema complemento, bem como a formação do complexo de ataque à membrana. O Eculizumabe reduz, assim, os efeitos do sistema complemento, reduzindo o dano endotelial, a trombose e a lesão renal.⁵⁶

Apesar do uso do eculizumab ter mais evidência no tratamento de SHU-não-Stx (mais mediadas pelo complemento), algumas séries de casos mostraram que sua utilização teve benefícios em casos de SHU-Stx. A dosagem varia entre 300 mg e 900 mg (de 5 kg até > 40 Kg de peso) e a necessidade de dosagens adicionais dependerá do estado clínico do paciente.^{57,58}

Antes de iniciar eculizumab é necessário avaliar o *status* de vacinação do paciente. Por ser uma droga que atua inibindo a função de um dos componentes do sistema imune, os pacientes ficam mais suscetíveis a adquirirem infecções graves por alguns microorganismos, especificamente *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenza type b*. Sempre que possível é recomendado realizar a vacinação antes de iniciar a medicação.⁵⁹ Caso a vacina para infecção meningocócica não tiver sido administrada previamente, ou se o prazo de vacinação tiver sido ultrapassado, ou se o paciente estiver abaixo da idade de vacinação, ou ainda se não tiver sido vacinado pelo menos duas semanas antes de iniciar o tratamento com eculizumabe, o paciente deve receber antibiótico profilático para reduzir o risco de infecção até duas semanas depois de ter sido vacinado.⁶⁰

Outros efeitos adversos do eculizumab incluem hipertensão, bacteriúria assintomática, infecção por influenza, peritonite e esclerose venosa no sítio de infusão.⁶¹

Em pacientes com SHU-não-Stx, a deficiência em alguns componentes do sistema complemento faz parte da fisiopatologia e nesses casos o eculizumabe pode ser considerado como medida terapêutica. Ele é indicado particularmente nos casos mais graves de SHU mediada por complemento e deve ser iniciado o quanto antes, idealmente dentro de 48 horas. Apesar de não existir tanta evidência em ensaios clínicos e do perfil dos eventos adversos, é prudente utilizá-lo devido à magnitude do efeito percebido em estudos observacionais, que mostraram redução da progressão para insuficiência renal terminal. Algumas séries de casos demonstraram que todos os pacientes tratados com eculizumabe tiveram recuperação da função renal.⁶²

Atualmente a eficácia do eculizumab tem sido mostrada por diversos estudos e sua aprovação para o uso no tratamento da SHU mostrou melhora significativa no desfecho da função renal dos pacientes e de mortalidade.⁶²

Em relação ao monitoramento dos pacientes com SHU, é importante a avaliação do hemograma e dos exames de função renal (parcial de urina, ureia, creatinina). O monitoramento da atividade do sistema de complemento também está indicado por meio do exame CH50, que deve estar < 10% para que a supressão completa do

complemento esteja presente. Outra maneira de monitorar é utilizando a dosagem sérica de eculizumabe, sendo que níveis séricos >100 mg/mL reduzem significativamente o CH50, enquanto, valores < 50 mg/mL não são suficientes.⁶³

O manejo dos casos de SHU associado à infecção por *Streptococcus pneumoniae* envolve principalmente terapia de suporte e antibioticoterapia empírica com vancomicina e alguma cefalosporina de amplo espectro (ceftriaxona ou cefotaxime), visto que as infecções podem ser graves e o pneumococo pode apresentar resistência antimicrobiana. Em relação a vancomicina, é importante estar atento ao risco de nefrotoxicidade devendo, portanto, a dose ser ajustada para o *clearance* da creatinina quando houver LRA. A evidência para o uso de eculizumabe continua incerta nestes casos, sendo que alguns estudos mostraram um potencial benefício em 2 de 3 pacientes.¹⁹

Algumas medidas terapêuticas ainda não possuem um corpo de evidência sólido para poderem ser recomendadas como agentes terapêuticos na SHU. A primeira medida usualmente não recomendada é o uso de antitrombóticos. Apesar do termo “MAT” fazer parte do quadro clínico da SHU, o que realmente ocorre é um consumo aumentado de plaquetas, não de fibrina. Ensaios clínicos mostraram a não superioridade do grupo tratado com agentes antitrombóticos (uroquinase, heparina, dipiridamol) em relação ao grupo controle (tratados apenas com terapia de suporte), além do grupo tratado com antitrombóticos apresentar mais complicações hemorrágicas.⁶⁴

A segunda medida são os ligantes da toxina Shiga orais, que são substâncias que foram desenvolvidas na tentativa de controle dos sintomas da SHU baseando-se no racional de que a ligação da toxina Shiga em receptores GB3 seria um evento importante para a geração de dano endotelial. Synsorb-Pk é um agente oral que realiza esta função de prevenir a interação da toxina Shiga com os receptores. Apesar do racional fisiopatológico, ensaios clínicos mostraram que os eventos extra-renais e a taxa de mortalidade não foram menores no grupo tratado com a medicação, quando comparado ao grupo placebo.⁶⁵

A terceira medida é o uso de ativadores de plasminogênio. Uma das hipóteses da fisiopatologia da SHU é o aumento da concentração de inibidores dos ativadores de plasminogênio, criando um estado antifibrinolítico. O uso de ativadores do plasminogênio foi usado com sucesso em um relato de caso. Entretanto, não há mais evidências para se recomendar o uso dessa classe de medicações.⁶⁶

Apesar de ainda serem muito utilizados devido ao baixo custo e à disponibilidade, as terapias como plasmaferese e infusão de plasma não atuam na causa base dos casos de SHU atípica.⁴

Outro tratamento potencialmente benéfico no tratamento da SHU atípica é o ravulizumabe que também atua reduzindo a atividade do eixo C5 do sistema complemento. Além do ravulizumabe, o nomocopan, o cemdirisan e o avacopan são drogas que estão sendo investigadas para o tratamento da SHU atípica, mas que ainda precisam ser estabelecidas como tratamentos primários.⁴

O ravulizumabe atua similarmente ao eculizumabe, ou seja, prevenindo a clivagem do C5 em C5a e C5b, o que impede a formação do complexo de ataque a membrana. O ravulizumabe tem meia vida cerca de 4 vezes mais longa do que o eculizumabe, facilitando a administração da medicação nos pacientes. É necessária infusão a cada 2 a 8 semanas. Os estudos mostraram eficácia comparável ao do eculizumabe, além da melhora na qualidade de vida, devido ao tempo mais espaçado para a administração das doses. Uma das principais limitações do uso do ravulizumabe é de que a sua afinidade pelo componente C5 é de 17 vezes maior que o eculizumabe, o que deixa os pacientes mais suscetíveis a infecções. Dois estudos mostraram que os pacientes desenvolveram dor orofaríngea recorrente, infecções de vias aéreas superiores, pirexia, nasofaringite, vômitos, diarreia e cefaleia. Apesar disso, os estudos concluíram que os benefícios compensaram os riscos. A redução na frequência das doses também reduz o risco de infecções nosocomiais, além de reduzir as dores pela punção e o medo nas crianças.⁴

O avacopan é um antagonista do C5aR1, que inibe as funções do C3a, C4a e C5a. Um estudo de fase III de vírus adeno-associado demonstrou melhora significativa em desfechos na função renal.⁴

O nomacapan é uma proteína recombinante que inibe o C5 e o leucotrieno B4 (LTB4). Ele já foi estudado em pacientes com SHU atípica, mas, apresenta meia vida de 10 horas, além da necessidade de injeções subcutâneas diárias. Alguns estudos especulam que a realização da PASilação poderia aumentar a meia vida do nomocapan sem reduzir a sua eficácia como inibidor de C5 e assim, reduzir o número de injeções para uma vez por semana.⁴

O Cemdirisan consiste em sequências curtas de RNA de interferência, que parecia com o RNAm para a proteína C5. Após 1 a 2 semanas de sua administração

em macacos, o medicamento reduziu a produção de C5 e a atividade hemolítica em 80%. Atualmente este medicamento está sendo estudado em humanos.⁴

11. PROGNÓSTICO

A SHU geralmente possui curso benigno, com resolução do quadro hematológico em 1 a 2 semanas. Após a recuperação hematológica, acontece a resolutividade do quadro renal e, apesar da maioria dos pacientes terem recuperação completa, 33% dos pacientes terão disfunção renal leve, quando acompanhados a longo prazo.⁶⁷⁻⁶⁹

Em um estudo canadense com 325 crianças que sobreviveram a fase aguda da SHU, foi observado que 139 haviam sido submetidas a diálise peritoneal e sete a hemodiálise. A necessidade de diálise foi o fator mais importante para determinação de mortalidade e sequela renal grave.⁷⁰

Outro estudo, com 122 participantes não dialisados, identificou presença de doença renal crônica (DRC) em 33% dos pacientes estudados, sendo que 30% dos casos desenvolveram DRC estágio 1, 3% estágio 2 e nenhum apresentou estágios mais avançados de DRC dentro do período mediano de 5 anos. Entretanto, alguns participantes do estudo desenvolveram quadro de DRC até 20 anos após o diagnóstico. Esse estudo também observou que a concentração sérica de creatinina no momento do diagnóstico e as concentrações pico de creatinina, em média, foram maiores no grupo que desenvolveu DRC do que no grupo que apresentou recuperação completa.⁷¹

Quanto à mortalidade, ocorre principalmente no período inicial da hospitalização, com taxas de 3-4%. As causas de óbito mais comuns durante a fase aguda da SHU são lesões no SNC (edema cerebral, infarto cerebral), hipercalcemia, coagulopatia, sepse, insuficiência cardíaca, hemorragia pulmonar e lesões no TGI.⁷² Outros fatores associados com aumento da mortalidade são leucocitose, hematócrito < 20%, episódio de infecção respiratória (especialmente pneumonia por *Streptococcus pneumoniae*) e hiponatremia.⁷³

Em relação aos desfechos de longo prazo, a maioria (60-70%) dos pacientes tem recuperação completa da fase aguda da SHU. No restante dos pacientes, observa-se algum sinal de seqüela, primariamente devido às lesões renais no início da doença.⁷⁴

Durante a fase aguda da SHU, pacientes que evoluíram com complicações de longo prazo apresentaram alguns fatores de risco, como presença de leucocitose $> 20.000/\text{mm}^3$ durante a apresentação do quadro; oligúria ou anúria inicial que seja persistente (> 5 dias de anúria ou >10 dias de oligúria); tempo de diálise prolongado; histopatologia renal mostrando microangiopatia glomerular afetando $> 50\%$ dos glomérulos, microangiopatia arterial e/ou necrose cortical.⁷⁵

Após a fase aguda da doença, cerca de 30-50% dos pacientes podem demonstrar achados clínicos de acometimento renal como hipertensão, proteinúria leve, queda subclínica na taxa de filtração glomerular (TFG) com concentração plasmática de creatinina normal e doença renal crônica/doença renal terminal.⁷⁶

A TFG volta ao normal na maioria das crianças com SHU por STEC.⁷⁶ Outros estudos mostraram que TFG normal não necessariamente indica recuperação completa da função renal⁷⁷, pois alguns pacientes com creatinina sérica dentro dos padrões de normalidade têm redução persistente no fluxo sanguíneo renal e TFG máxima abaixo do normal após uma carga de proteína⁷⁸, sugerindo perda de néfrons permanente, com hiperfiltração compensatória nos néfrons sobreviventes, o que mantém a TFG.⁷⁹ Algumas biópsias mostraram cicatrização glomerular, o que indica dano glomerular hemodinamicamente mediado. A disfunção endotelial também pode ser observada durante o seguimento de algumas crianças apesar de função renal e pressão arterial normais.^{79,80}

A grande maioria dos pacientes com SHU por STEC que evoluem para falência renal e necessitam de transplante não terá recorrência da SHU após o transplante. Por conta da raridade desse tipo de evento, se ocorrer uma recorrência de SHU após o transplante, uma avaliação para mutações que resultam em SHU mediada por disfunção do sistema complemento pode ser necessária.⁸¹

Neste contexto, os pacientes com SHU precisam ser acompanhados anualmente para monitorar sinais de hipertensão arterial, proteinúria e função renal (ureia e creatinina) devido aos possíveis desfechos da doença.

12. SHU EM CRIANÇAS VERSUS SHU EM ADULTOS

Em crianças a proporção de casos de SHU é melhor documentada, sendo que a maioria dos casos ocorre devido à STEC (85-90%). O restante dos casos é determinado por *Streptococcus pneumoniae* e SHU atípica. Em adultos, a frequência de ambos os casos de SHU não está muito bem evidenciada.⁸²

A SHU pós infecciosa predomina em crianças menores de três anos idade, enquanto a SHU mediada por desregulação do sistema complemento acontece com a mesma frequência entre adultos e crianças.⁸²

A apresentação sistêmica da SHU também varia entre pacientes adultos e pediátricos. Fakhouri et al. descreveram que o envolvimento do SNC acometeu cerca de 20% das crianças com SHU por STEC, mas ocorreu em 50% dos adultos durante um surto de *E. coli* O104 na Alemanha em 2011.⁸² Já em apresentações atípicas de SHU, no contexto de eventos gatilhos que desencadeiam esse subtipo da doença, a frequência em crianças é semelhante à dos adultos.⁸²

Em relação ao diagnóstico, é mais simples em crianças do que em adultos, visto que nas crianças ocorreram menos fatores de confusão. Neste cenário, abordagem clínica mais extensa é frequentemente necessário em pacientes adultos. Uma das principais distinções é no diagnóstico diferencial de SHU atípica, onde em crianças deve-se considerar SHU associada à STEC, enquanto em adultos deve-se pensar em TTP por deficiência de ADAMTS13 e SHU secundária.⁸²

Outros estudos mostraram que terapia com plasma induziu remissão hematológica em 78% das crianças e em 53% dos adultos com SHU atípica,

com 50% das crianças e 63% dos adultos evoluindo para doença renal terminal.⁸² Fremeaux-Bacchi et al. mostraram, em um estudo de série de casos, que nos casos de SHU atípica, a mortalidade era maior em crianças do que em adultos (6.7% X 0.8%), mas a progressão para doença renal terminal era mais frequente em adultos do que em crianças (46% X 16%).⁸³

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SHU é uma entidade clínica representada pela tríade clássica, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e lesão renal. A base fisiopatológica é a instalação de lesão endotelial, a partir da qual sistemas protrombóticos começam a ser ativados e se instala o quadro micro angiopático com hemólise e trombocitopenia. O endotélio mais acometido é o glomerular renal. Apesar dos sinais/sintomas da tríade clássica serem os principais, a SHU continua sendo uma síndrome com acometimento sistêmico. O comprometimento de outros órgãos é menos frequente, mas o SNC é o de maior relevância, devido ao seu prognóstico.

A classificação mais recente estratifica a SHU em 4 subtipos principais, ou seja, SHU induzida por infecção, SHU com doenças e condições coexistentes, SHU devido ao distúrbio da cobalamina C, SHU devido à desregulação da via alternativa do complemento e mutação no gene da diacilglicerol quinase épsilon (DKGE). Essa subdivisão é relevante, pois nos auxilia na diferenciação dos tipos mais prevalentes da SHU (induzida por infecção) daqueles mais raros (desregulação do sistema complemento), além de ser útil para guiar o manejo clínico desses pacientes.

O tratamento da SHU consiste, principalmente, na monitorização clínica do paciente e nas medidas de suporte.

A maioria dos pacientes apresenta resolução do quadro hematológico em 1 a 2 semanas. Alguns pacientes desenvolvem quadro mais grave e necessitam de transfusões de concentrados de hemácias e de plaquetas. Outros pacientes se

beneficiam de medicamentos inovadores que inibem a via terminal do complemento, como em casos de SHU devido à desregulação desse sistema e em alguns casos em que ocorre acometimento neurológico. Duas medicações estão atualmente disponíveis, o eculizumabe e o ravilizumabe, que são anticorpos monoclonais que atuam inibindo a enzima C5 convertase, essencial para ativação do sistema complemento. Portanto, atuam na fisiopatologia da SHU e com resultados potencialmente benéficos.

O desfecho na maioria dos pacientes é favorável embora em muitos casos haja necessidade de terapia de suporte renal. Após a fase aguda da doença, cerca de 30-50% dos pacientes podem apresentar achados clínicos e/ou laboratoriais de acometimento renal, com necessidade de tratamento medicamentoso e acompanhamento clinico-laboratorial para prevenção de evolução de doença renal crônica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruggenenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney International*. 2001 Sep;60(3):831–46.
2. Koster F, Levin J, Walker LC, Kenneth, Gilman RH, M. Mujibur Rahaman, et al. Hemolytic-Uremic Syndrome after Shigellosis. *The New England Journal of Medicine*. 1978 Apr 27;298(17):927–33.
3. Zoja C, Buelli S, Morigi M. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: pathophysiology of endothelial dysfunction. *Pediatric Nephrology*. 2010 Apr 28;25(11):2231–40.
4. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2016 Jan;31(1):15-39
5. Aigner C, Schmidt A, Gaggl M, Sunder-Plassmann G. An updated classification of thrombotic microangiopathies and treatment of complement gene variant-mediated thrombotic microangiopathy. *Clinical Kidney Journal*. 2019 Jun 1;12(3):333–7
6. Ardissino G, Salardi S, Colombo E, Testa S, Borsa-Ghiringhelli N, Paglialonga F, et al. Epidemiology of haemolytic uremic syndrome in children. Data from the North Italian HUS network. *Eur J Pediatr*. 2016 Apr;175(4):465–73

7. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E, Kaplan BS, Cnaan A, et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004 Jun;43(6):976–82.
8. Thorpe CM. Shiga Toxin--Producing *Escherichia coli* Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2004 May 1;38(9):1298–303
9. Mead PS, Slutsker L, Dietz V, McCaig LF, Bresee JS, Shapiro C, et al. Food-Related Illness and Death in the United States. *Emerging Infectious Diseases* [Internet]. 1999 Oct;5(5):607–25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2627714/>
10. López E, Díaz M, S Grinstein, Devoto S, Mendilaharsu F, Murray BE, et al. Hemolytic Uremic Syndrome and Diarrhea in Argentine Children: The Role of Shiga-like Toxins. *The Journal of Infectious Diseases*. 1989 Sep 1;160(3):469–75.
11. Jelacic J, Damrow TA, Chen GS, Srdjan Jelacic, Bielaszewska M, Ciol MA, et al. Shiga Toxin–Producing *Escherichia coli* in Montana: Bacterial Genotypes and Clinical Profiles. 2003 Sep 1;188(5):719–29.
12. Melton-Celsa Angela R. Shiga Toxin (Stx) Classification, Structure, and Function. *Microbiology Spectrum*. 2014 Jul 31;2(4):10.1128/microbiolspec.ehec-0024–2013.
13. Page AV, Tarr PI, Watkins SL, Rajwans N, Petruzzello-Pellegrini TN, Marsden PA, et al. Dysregulation of Angiopoietin 1 and 2 in *Escherichia coli* O157:H7 Infection and the Hemolytic-Uremic Syndrome. *The Journal of Infectious Diseases*. 2013 Jun 12;208(6):929–33.
14. Bell BP, Griffin PM, Lozano P, Christie DL, Kobayashi JM, Tarr PI. Predictors of Hemolytic Uremic Syndrome in Children During a Large Outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 Infections. *PEDIATRICS*. 1997 Jul 1;100(1):e12–2.
15. Freedman SB, Eltorki M, Chui L, Xie J, Feng S, MacDonald J, et al. Province-Wide Review of Pediatric Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Case Management. *The Journal of Pediatrics*. 2017 Jan 1;180:184-190.e1.
16. Waters AM, Kerecuk L, Luk D, Haq MR, Fitzpatrick MM, Gilbert RD, et al. Hemolytic Uremic Syndrome Associated with Invasive Pneumococcal Disease: The United Kingdom Experience. *The Journal of Pediatrics*. 2007 Aug;151(2):140–4.

17. Waters AM, Kerecuk L, Luk D, Haq MR, Fitzpatrick MM, Gilbert RD, et al. Hemolytic Uremic Syndrome Associated with Invasive Pneumococcal Disease: The United Kingdom Experience. *The Journal of Pediatrics*. 2007 Aug;151(2):140–4.
18. Meinel C, Spartà G, Dahse HM, Hörhold F, König R, Westermann M, et al. Streptococcus pneumoniae From Patients With Hemolytic Uremic Syndrome Binds Human Plasminogen via the Surface Protein PspC and Uses Plasmin to Damage Human Endothelial Cells. *The Journal of Infectious Diseases*. 2018 Jan 17;217(3):358–70.
19. Holle J, Habbig S, Gratopp A, Mauritsch A, Müller D, Thumfart J. Complement activation in children with Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2021 May;36(5):1311–5.
20. Holle J, Habbig S, Gratopp A, Mauritsch A, Müller D, Thumfart J. Complement activation in children with Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2021 May;36(5):1311–5.
21. Copelovitch L, Kaplan BS. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008 Nov;23(11):1951–6.
22. Banerjee R, Hersh AL, Newland J, Beekmann SE, Polgreen PM, Bender J, et al. Streptococcus pneumoniae-associated Hemolytic Uremic Syndrome Among Children in North America. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011 Sep;30(9):736–9.
23. Spinale JM, Ruebner RL, Kaplan BS, Copelovitch L. Update on Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome. *Current Opinion in Pediatrics*. 2013 Apr;25(2):203–8.
24. Bitzan M, Zieg J. Influenza-associated thrombotic microangiopathies. *Pediatr Nephrol*. 2018 Nov;33(11):2009–25.
25. Turner ME, Kher K, Rakusan T, D'Angelo L, Kapur S, Selby D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in human immunodeficiency virus-1-infected children. *Pediatric Nephrology*. 1997 Mar 13;11(2):161–3.
26. Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 2017 Mar;91(3):539–51.

27. Westland R, Bodria M, Carrea A, Lata S, Scolari F, Véronique Frémeaux Bacchi, et al. Phenotypic Expansion of DGKE-Associated Diseases. *Journal of The American Society of Nephrology*. 2014 Jul 1;25(7):1408–14.
28. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, Esmon CT, Esmon NL, Ferrell G, et al. Thrombomodulin Mutations in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2009 Jul 23;361(4):345–57.
29. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, Esmon CT, Esmon NL, Ferrell G, et al. Thrombomodulin Mutations in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2009 Jul 23;361(4):345–57.
30. Sharma AP, Greenberg CR, Prasad AN, Prasad C. Hemolytic uremic syndrome (HUS) secondary to cobalamin C (cblC) disorder. *Pediatric Nephrology*. 2007 Sep 14;22(12):2097–103.
31. Noris M, Bresin E, Mele C, Remuzzi G. Genetic Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome [Internet]. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., editors. PubMed. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1367/>.
32. George JN, Nester, CM. Thrombotic microangiopathies (TMAs) with acute kidney injury (AKI) in adults: CM-TMA and ST-HUS. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. (Accessed on September 24, 2023).
33. Habib R. Prognosis of the hemolytic uremic syndrome in children. *Adv Nephrol*. 1982;11:99–128.
34. Gerber A, Karch H, Allerberger F, Verweyen Hege M, Zimmerhackl Lothar B. Clinical Course and the Role of Shiga Toxin–Producing *Escherichia coli* Infection in the Hemolytic Uremic Syndrome in Pediatric Patients, 1997–2000, in Germany and Austria: A Prospective Study. *The Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2002 Aug 15 [cited 2023 Jan 11];186(4):493–500. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/186/4/493/805659?login=true>.
35. Bruyand M, Mariani-Kurkdjian P, Gouali M, de Valk H, King LA, Le Hello S, et al. Hemolytic uremic syndrome due to Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2018 May;48(3):167–74.

36. Balestracci A, Martin SE, Toledo I, Alvarado C, Raquel Eva Wainsztein. Dehydration at admission increased the need for dialysis in hemolytic uremic syndrome children. *Pediatric Nephrology*. 2012 Apr 3;27(8):1407–10.
37. Niaudet P, Boyer OG. Clinical manifestations and diagnosis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) hemolytic uremic syndrome (HUS) in children. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. (Accessed on September 24, 2023).
38. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, Charbit M, Emma Allain Launay, Jérôme Harambat, et al. Acute Neurological Involvement in Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome. 2010 Jul 1;5(7):1218–28.
39. Anthony, Pascal de Lagausie, Baudoin V, C Loirat, Yves Aigrain. Gastrointestinal Complications of Post-Diarrheal Hemolytic Uremic Syndrome. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2007 Oct 1;17(5):328–34.
40. Sanders E, Brown CC, Blaszkak RT, Crawford B, Prodhan P. Cardiac Manifestation among Children with Hemolytic Uremic Syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 2021 Aug;235:144-148.e4.
41. Thayu M, Chandler WL, Jelacic S, Gordon CA, Rosenthal GL, Tarr PI. Cardiac ischemia during hemolytic uremic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2003 Feb 7;18(3):286–9.
42. Nesmith JD, Ellis E. Childhood hemolytic uremic syndrome is associated with adolescent-onset diabetes mellitus. *Pediatric Nephrology*. 2007 Feb;22(2):294–7.
43. "Niaudet P, Gillion Boyer OG. Clinical manifestations and diagnosis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) hemolytic uremic syndrome (HUS) in children. In: UpToDate, Kaplan SL, Mattoo TK (Eds), UpToDate, Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. (Accessed on September 09, 2023.)"
44. Starr M, Bennett-Wood V, Bigham AK, de Koning-Ward TF, Bordun AM, Lightfoot D, et al. Hemolytic-uremic syndrome following urinary tract infection with enterohemorrhagic *Escherichia coli*: case report and review. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 1998 Aug 1 [cited 2023 Aug 23];27(2):310–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9709881/>

45. Wijnsma KL, van Bommel SAM, van der Velden T, Volokhina E, Schreuder MF, van den Heuvel LP, et al. Fecal diagnostics in combination with serology: best test to establish STEC-HUS. *Pediatric Nephrology*. 2016 May 30;31(11):2163–70.
46. Feng S, Eyler SJ, Zhang Y, Maga T, Nester CM, Kroll MH, et al. Partial ADAMTS13 deficiency in atypical hemolytic uremic syndrome. 2013 Aug 22;122(8):1487–93.
47. Kaplan BS, Thomson PD, de Chadarévian JP. The hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 1976 Nov;23(4):761-77. doi: 10.1016/s0031-3955(16)33359-4. PMID: 792781.
48. Brandt JR, Fouser LS, Watkins SL, Zelikovic I, Tarr PI, Nazar-Stewart V, et al. Escherichia coli O157:H7-associated hemolytic-uremic syndrome after ingestion of contaminated hamburgers. *The Journal of Pediatrics*. 1994 Oct;125(4):519–26.
49. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uraemic syndrome. *The Lancet* [Internet]. 2005 Mar;365(9464):1073–86. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673605711442>
50. Koster F, Levin J, Walker L, Tung KSK, Gilman RH, Rahaman MM, et al. Hemolytic-Uremic Syndrome after Shigellosis: Relation to Endotoxemia and Circulating Immune Complexes. *N Engl J Med*. 1978 Apr 27;298(17):927–33.
51. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uraemic syndrome. *The Lancet* [Internet]. 2005 Mar;365(9464):1073–86. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673605711442>.
52. Coccia PA, Ramírez FB, Suárez ADC, Alconcher LF, Balestracci A, García Chervo LA, et al. Acute peritoneal dialysis, complications and outcomes in 389 children with STEC-HUS: a multicenter experience. *Pediatric Nephrology*. 2021 Jan 4;36(6):1597–606.
53. Maria Van Dyck, Willem Proesmans. Renoprotection by ACE inhibitors after severe hemolytic uremic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2004 Jun 1;19(6):688–90.
54. Caletti M, Lejarraga H, Kelmansky D, Missoni M. Two different therapeutic regimes in patients with sequelae of hemolytic-uremic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2004 Jun 18;19(10).

55. Brown CC, Garcia X, Bhakta RT, Sanders E, Prodhan P. Severe Acute Neurologic Involvement in Children With Hemolytic-Uremic Syndrome. *Pediatrics*. 2021 Feb 12;147(3):e2020013631.
56. Cofiell R, Kukreja A, Bedard K, Yan Y, Mickle AP, Ogawa M, et al. Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. *Blood* [Internet]. 2015 May 21;125(21):3253–62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4449039/>
57. Keenswijk W, Raes A, Vande Walle J. Is eculizumab efficacious in Shigatoxin-associated hemolytic uremic syndrome? A narrative review of current evidence. *European Journal of Pediatrics*. 2017 Dec 29;177(3):311–8.
58. Percheron L, Gramada R, Tellier S, Salomon R, Harambat J, Llanas B, et al. Eculizumab treatment in severe pediatric STEC-HUS: a multicenter retrospective study. *Pediatric Nephrology*. 2018 Mar 23;33(8):1385–94.
59. McNamara LA. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* [Internet]. 2017;66. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6627e1.htm>
60. McNamara LA. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* [Internet]. 2017;66. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6627e1.htm>
61. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney International*. 2015 May;87(5):1061–73.
62. Muff Luetz M, Sanderson K, Engen RM, Zahr RS, Wenderfer SE, Tran CL, et al. Eculizumab exposure in children and young adults: indications, practice patterns, and outcomes—a Pediatric Nephrology Research Consortium study. *Pediatr Nephrol*. 2021 Aug; 36(8) 2349-60.
63. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Nesrin Besbas, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatric Nephrology*. 2016 Jan 1;31(1):15–39.

64. Loirat C, Beauvils F, Sonsino E, Schlegel N, Guesnu M, Pillion G, et al. [Treatment of childhood hemolytic-uremic syndrome with urokinase. Cooperative controlled trial]. *Arch Fr Pediatr*. 1984 Jan;41(1):15–9.
65. Trachtman H. Effect of an Oral Shiga Toxin–Binding Agent on Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome in Children A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2003 Sep 10;290(10):1337.
66. Kruez W. Successful treatment of haemolytic uraemic syndrome with recombinant tissue-type plasminogen activator. *The Lancet*. 1993 Jun;341(8861):1665–6.
67. Siegler RL, Christofferson RD, Milligan MK, Pavia AT. A 20-Year Population-Based Study of Postdiarrheal Hemolytic Uremic Syndrome in Utah. *Pediatrics*. 1994 Jul 1;94(1):35–40.
68. Siegler RL, Milligan MK, Burningham TH, Christofferson RD, Shien Young Chang, Jorde LB. Long-term outcome and prognostic indicators in the hemolytic-uremic syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 1991 Feb 1;118(2):195–200.
69. Fitzpatrick MM, Shah V, Trompeter RS, Dillon MJ, Barratt TM. Long term renal outcome of childhood haemolytic uraemic syndrome. *BMJ*. 1991 Aug 31;303(6801):489–92.
70. Robitaille P, Clermont MJ, Mérouani A, Phan V, Lapeyraque AL. Hemolytic Uremic Syndrome: Late Renal Injury and Changing Incidence—A Single Centre Experience in Canada. *Scientifica*. 2012;2012:1–7.
71. Alconcher LF, Lucarelli LI, Bronfen S. Long-term kidney outcomes in non-dialyzed children with Shiga-toxin *Escherichia coli* associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2023 Jul;38(7):2131–6.
72. Oakes RS, Siegler RL, McReynolds MA, Pysher T, Pavia AT. Predictors of Fatality in Postdiarrheal Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatrics*. 2006 May 1;117(5):1656–62
73. Alconcher LF, Coccia PA, Suarez ADC, Monteverde ML, Perez Y Gutiérrez MG, Carlopio PM, et al. Hyponatremia: a new predictor of mortality in patients with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2018 Oct;33(10):1791–8.
74. Oakes RS, Siegler RL, McReynolds MA, Pysher T, Pavia AT. Predictors of Fatality

in Postdiarrheal Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatrics*. 2006 May 1;117(5):1656–62.

75. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Matsell D, Rosas-Arellano MP, et al. Long-term Renal Prognosis of Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA*. 2003 Sep 10;290(10):1360.

76. Alconcher LF, Lucarelli LI, Bronfen S. Long-term kidney outcomes in non-dialyzed children with Shiga-toxin Escherichia coli associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2023 Jul;38(7):2131–6.

77. Monet-Didailler C, Godron-Dubrasquet A, Madden I, Delmas Y, Llanas B, Harambat J. Long-term outcome of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome is poorly related to markers of kidney injury at 1-year follow-up in a population-based cohort. *Pediatr Nephrol*. 2019 Apr;34(4):657–62.

78. Georgaki-Angelaki HN, Steed DB, Chantler C, Haycock GB. Renal function following acute renal failure in childhood: A long term follow-up study. *Kidney International*. 1989 Jan;35(1):84–9

79. Repetto HA. Epidemic hemolytic-uremic syndrome in children. *Kidney International*. 1997 Dec;52(6):1708–19.

80. Kreuzer M, Sollmann L, Ruben S, Leifheit-Nestler M, Fischer DC, Pape L, et al. Endothelial dysfunction during long-term follow-up in children with STEC hemolytic-uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2017 Jun;32(6):1005–11.

81. Loirat C, Niaudet P. The risk of recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation in children. *Pediatric Nephrology*. 2003 Nov 1;18(11):1095–101.

82. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *The Lancet*. 2017 Aug;390(10095):681–96.

83. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, Ngo S, et al. Genetics and Outcome of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Nationwide French Series Comparing Children and Adults. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013 Apr;8(4):554–62.

