

**SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL REGIONAL DA ASA SUL
RESIDÊNCIA MÉDICA EM PEDIATRIA**

CAMILA AMARAL VENUTO

**Síndrome hemolítico-urêmica: doença negligenciada ou pouco
compreendida?**

MONOGRAFIA DE ESPECIALIZAÇÃO EM PEDIATRIA

**Brasília – DF
2009**

www.paulomargotto.com.br

CAMILA AMARAL VENUTO

Síndrome hemolítico-urêmica: doença negligenciada ou pouco compreendida?

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Pediatria do Hospital Regional da Asa Sul, como requisito parcial para conclusão da Especialização em Pediatria.

Orientador: Jefferson Augusto Piemonte Pinheiro

Brasília – DF

2009

VENUTO, Camila Amaral

Síndrome hemolítico urêmica: doença negligenciada ou pouco compreendida? / Camila Amaral Venuto. Brasília: Hospital Regional da Asa Sul, 2009.
vii, 69f.

Monografia de Especialização em Pediatria – Hospital Regional da Asa Sul – Programa de Residência Médica em Pediatria.
Orientador: Jefferson Augusto Piemonte Pinheiro

Hemolytic uremic syndrome: neglected disease or poorly understood?

1.Síndrome Hemolítico-urêmica 2.Crianças 3.*Escherichia coli*
4.*Streptococcus pneumoniae*

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, CLÓVIS VENUTO DA SILVA e VÂNIA LÚCIA AMARAL VENUTO, meus guias, me ensinaram a sonhar e a fazer dos sonhos realidade.

À minha irmã, CAROLINA AMARAL VENUTO, exemplo de perseverança e determinação.

Ao companheiro de todos os momentos, FREED DA ANUNCIACÃO, parceiro de longas jornadas, maior incentivador na realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Com este trabalho chega ao fim mais uma etapa, mais uma conquista é alcançada. A Residência médica em Pediatria, tão sonhada desde os primeiros anos de faculdade, foi fundamental em minha formação como profissional e também como indivíduo. O Hospital Regional da Asa Sul foi o cenário de momentos inesquecíveis, situações que proporcionaram crescimento imensurável. Toda a equipe da pediatria e colegas de trabalho permitiram que fosse possível chegar até aqui com serenidade e somente boas lembranças. Por isso não é possível deixar de agradecer pessoas importantíssimas:

- Ao meu orientador, JEFFERSON AUGUSTO PIEMONTE PINHEIRO, pela paciência, apoio e instruções não só na elaboração do trabalho mas também em todos os momentos em que está presente;
- A todos os preceptores da Residência em Pediatria, por dividirem conhecimentos valiosos e permitirem que o serviço tenha ambiente agradável e propício ao bom relacionamento;
- Aos queridos colegas de residência, certamente amigos para toda a vida. Personalidades das mais diversas, deixaram marcas nesse período tão especial. Excelente grupo de trabalho, nossa sintonia fez com que as maiores dificuldades se tornassem pequenos obstáculos.

RESUMO

Síndrome hemolítico-urêmica (SHU) é considerada a causa mais comum de insuficiência renal aguda em crianças. Trata-se de uma desordem complexa e multissistêmica mais comum em menores de cinco anos de idade caracterizada pela tríade: anemia hemolítica, trombocitopenia e falência renal aguda. É fundamental que o médico pediatra tenha em mente o diagnóstico ao atender na emergência crianças com quadro clínico e epidemiológico sugestivos no intuito de evitar seqüelas. Foi realizada revisão da literatura nacional e internacional utilizando os bancos de dados MEDLINE, LILACS-BIREME, MD CONSULT e COCHRANE, sendo selecionados artigos publicados nos últimos 12 anos, abordando SHU. Sua incidência vem aumentando em todo o mundo desde o primeiro relato, chegando a um caso para cada 50.000 pacientes/ano na população pediátrica. Em crianças, SHU é dividida em dois subgrupos básicos, determinados por diferentes apresentações clínica e fisiopatológica. A forma clássica é a mais freqüente, sendo associada na maioria dos casos a infecção intestinal por *E. coli*. A forma atípica está relacionada a infecções principalmente pelo pneumococo e a fatores genéticos determinantes de alterações no sistema complemento. Acredita-se que o evento inicial seja dano a células endoteliais e conseqüente repercussões hematológicas e em órgãos-alvo. É crucial que suportes adequados sejam instituídos desde o início da doença, buscando evitar suas seqüelas. A doença pode evoluir inclusive com comprometimento renal crônico e doença renal em estágio terminal. Verificamos que apesar dos avanços no conhecimento acerca da doença ainda possuímos alta taxa de subdiagnóstico e manejo inadequado.

ABSTRACT

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is the most common cause of acute renal failure in children. It is a complex multisystemic disorder, most frequent in children younger than five years old, characterized by the triad: hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal failure. It's very important that pediatrician maintain a high index of suspicion when attending to children in emergency with epidemiologic and clinical scenarium that suggest the illness so that sequelaes can be avoided. We performed a review of national and international literature using the bank of data from MEDLINE, LILACS-BIREME, MD CONSULT and COCHRANE. The articles selected were published in the last twelve years, with HUS as the theme. Its incidence have being increased all around the world since it was first reported and it reaches one case per each 50,000 patients/year in pediatrics population. In children, HUS is divided in two basic subgroups depending on clinical and phisiopathological manifestations. The typical form is the most frequent and is associated in most cases to intestinal infection with *E. coli*. The atypical form is related principally to *Pneumococcus* infections and to genetic disorders that determinate variation in complement system. It's thought that the initial event can be endothelial cells damage and consequently hematologic and end-organ repercussions. It's crucial that adequate supportive therapy is established in the very beginning of the syndrome so that sequelaes can be avoided. The illness can lead to chronic renal failure and end stage renal sickness. It was observed that in spite of the advances in knowledge about HUS its subdiagnosis and inadequate handle is very common.

LISTA DE ABREVIATURAS

Antígeno-T	Antígeno de Hueber-Thomsem-Freidenreich
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CIVD	Coagulação intravascular disseminada
D+SHU	SHU com pródromo diarréico
DEAP-SHU	SHU associada a deficiência de FH e auto-anticorpos contra FH
DHL	Desidrogenase láctica
D-SHU	SHU sem pródromo diarréico
EHEC	<i>E. coli</i> êntero-hemorrágica
EUA	Estados Unidos da América
FB	Fatpr B do sistema complemento
FH	Fator H do sistema complemento
FHR 1-5	Fatores relacionados ao FH de 1 a 5
FI	Fator I do sistema complemento
FVW	Fator de von Willebrand
Gb3	Receptor celular glicolípídeo triaosilceramida
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HIV-SHU	SHU associada à infecção pelo HIV
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL10	Interleucina 10
IL-1β	Interleucina 1 β
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8

INF-γ	Interferon γ
LPS	Lipopolissacarídeo presente na toxina shiga
MCP	Proteína produtora do co-fator de membrana do sistema complemento
PCR	Proteína C reativa
PCV7	Vacina anti-pneumocócica heptavalente
P-SHU	Doença pneumocócica invasiva que complica com SHU
PTT	Púrpura trombótica trombocitopênica
RC1	Receptor 1 do complemento
RCA	Sítio regulador do sistema complemento
SHU	Síndrome hemolítico-urêmica
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
SNC	Sistema Nervoso Central
STEC	EHEC produtora de toxina shiga
Stx	Toxina shiga-like
TNF-α	Fator de necrose tumoral α
VTEC	<i>E. coli</i> produtora de verotoxina

ÍNDICE

Resumo	IV
Abstract	V
Lista de abreviaturas	VI
1. Introdução	1
2. Objetivos	5
3. Materiais e Métodos	7
4. Revisão da literatura	9
4.1. Histórico	10
4.2. Etiologia	11
4.2.1. Escherichia coli	13
4.2.2. Streptococcus pneumoniae	15
4.3. Epidemiologia	20
4.4. Fisiopatologia	21
4.4.1. SHU típica	21
4.4.2. SHU atípica	23
4.5. Histologia	29
4.6. Fatores de risco	31
4.7. Manifestações clínicas e prognóstico	32
4.8. Exames complementares	35
4.9. Complicações	39
4.10. Diagnóstico e diagnóstico diferencial	41
4.11. Tratamento	43
5. Conclusões	49
6. Referências bibliográficas	51

1. INTRODUÇÃO

Síndrome hemolítico-urêmica (SHU) é considerada a causa mais comum de insuficiência renal aguda em crianças.^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11} A doença pode levar à insuficiência renal crônica em estágio terminal, com necessidade de diálise, sendo o diagnóstico inicial de 4,5% das crianças em uso de terapia dialítica crônica.¹² Durante a fase aguda, apresenta números expressivos no que diz respeito a morbi-mortalidade e, a longo prazo, complicações tardias (renais e extra-renais) podem ocorrer anos após o episódio agudo.^{8,12} Sua incidência vem aumentando em todo o mundo desde o primeiro relato,^{4,6,13} chegando a 1 caso para cada 50.000 pacientes por ano em menores de 18 anos.⁶ Em crianças menores de 5 anos a incidência atinge números mais expressivos, variando de 1,1 a 5,8 para cada 100.000 crianças.¹⁴

Trata-se de uma desordem complexa e multissistêmica caracterizada pela tríade: anemia hemolítica, trombocitopenia e falência renal aguda.^{4, 5, 6,10,12,13,14,15,16,17,18,19,20,22,23,24}

Na década de 70 foi descrita a fisiopatologia da síndrome em crianças com doença pneumocócica.²⁵ No início da década de 80 foi citada pela primeira vez relação de causalidade entre *Escherichia coli* produtora de toxina shiga-like (ou verotoxina) e SHU.^{1,3,12} Desde então a infecção intestinal pelo sorotipo O157:H7 tem sido reconhecida como a causa mais comum da doença.^{1,12} Além da *Escherichia coli* enterohemorrágica, a *Shigella dysenteriae* tipo 1 também produz a toxina que desencadeia a reação imune responsável pela doença,^{2,3,17,18} tendo esses últimos casos um índice de mortalidade significantemente maior do que aqueles associados a *E. coli*. Casos resultantes de *Citrobacter freundii* produtora de verotoxina também foram relatados.³

Em crianças, SHU é dividida em dois subgrupos básicos, determinados por diferentes apresentações clínica e fisiopatológica.^{2,4,5,17,18} A forma típica também é conhecida como pós-diarréica, diarréia positiva, epidêmica, relacionada à toxina shiga-like (Stx), associada a *E coli* produtora de verotoxina (VTEC) e D+SHU.^{2,3,4,5,14,15,16,18,19,22,26} É a forma mais comum na infância, correspondendo a 70 – 95% dos casos descritos.^{1,2,3,4,14,15,16,17,18,26} A forma atípica, também chamada não diarréica ou D-SHU, compõe um grupo heterogêneo quanto às causas, podendo incluir predisposição genética, doença inflamatória sistêmica, uso de medicamentos ou outras infecções fora do trato gastrointestinal, podendo ser bacterianas ou virais.^{2,5,14,15,16,17,18,19,22,26}

A patogênese da SHU tem sido amplamente investigada. Acredita-se que o evento inicial seja o dano das células endoteliais.^{2,5,6,18} A agressão de órgãos-alvo ocorre devido às lesões endoteliais. Ao passarem pela vasculatura alterada, células vermelhas sofrem lesão

mecânica, levando a anemia microangiopática. Já a trombocitopenia é causada pela adesão plaquetária e dano plaquetário intra-renal ou difuso. Hemácias e plaquetas lesadas são retiradas da circulação sistêmica pelo fígado e pelo baço. Nas formas atípicas mutações que implicam em falha no sistema complemento são fundamentais na origem do processo.^{2,6,16,18,20}

SHU é mais comum em crianças menores de cinco anos de idade.^{2,3,27} O evento agudo, na forma clássica, é precedido por gastroenterite, sendo raros os casos precedidos de infecções do trato urinário, pele, ou infecções não causadas por *E. coli*.³ A doença começa com súbita dor abdominal e diarreia aquosa em média após três dias da exposição à toxina (variando de um a doze dias).^{3,4,28} A diarreia pode tornar-se sanguinolenta (em cerca de dois terços dos casos) a partir do segundo dia de evolução e ser acompanhada de náusea e vômitos. A febre não é freqüente e, quando presente, na maioria das vezes é baixa.^{3,4} Diarreia sanguinolenta pode preceder a doença de dois a 14 dias.^{1,2,3,4} São sinais clínicos do início da síndrome palidez súbita, irritabilidade, astenia, letargia e oligúria. No exame físico é possível identificar desidratação, edema, petéquias e hepatoesplenomegalia.²

Estima-se que 5 a 18% dos casos esporádicos de gastroenterite hemorrágica associada a *E. coli* evoluam com SHU como complicação.^{3,12,13,24,28} Durante surtos epidêmicos de infecção por este patógeno, o índice pode subir para 20%.³ Das crianças que evoluem com essa complicação, aproximadamente dois terços necessitam de diálise durante a fase aguda.¹²

Deve-se suspeitar da doença em pacientes com apresentação clínica e epidemiológica sugestivas, devendo a equipe médica estar sempre atenta e mantendo alto índice de suspeição.^{3,4} A hipótese de SHU em crianças com surgimento abrupto de insuficiência renal deve ser sempre considerada.² No entanto, características clínicas que identifiquem o paciente como tendo alto risco para desenvolver a doença podem ser vagas.⁴ Para estabelecer o diagnóstico são necessários exames complementares: hemograma completo, coprocultura, bioquímica (incluindo função renal e eletrólitos plasmáticos) e exame simples de urina devem ser feitos assim que houver suspeita clínica.^{2,4}

Tipicamente, SHU clássica é uma doença autolimitada com enorme possibilidade de recuperação total do doente, desde que monitorização e adequado tratamento dos sintomas sejam prestados, sendo esses fatores pontos cruciais para a boa evolução.^{4,21,24}

Hidratação vigorosa, tanto antes do início da SHU como depois de estabelecida a síndrome, tem mostrado ser importante medida nefroprotetora.^{2,3,4,17} O uso de antimicrobianos ainda é assunto controverso na literatura atual.^{1,3,17,24} Em contrapartida, anti-diarréicos são sabidamente contra-indicados e o uso desses medicamentos está relacionado a pior prognóstico tanto nos casos de SHU como nos de diarreia sanguinolenta sem complicações.^{3,17} Nas apresentações com insuficiência renal oligúrica ou anúrica a diálise deve ser prontamente instalada.^{2,3,4,13} Uso de outras medidas, como plasmaferese, hemoderivados, antiinflamatórios não hormonais (AINEs) pode ser considerado e tem indicação variada.^{3,4,14,17}

A forma atípica da doença, que corresponde a aproximadamente 5% de todos os casos, está associada a pior prognóstico, com maiores índices de morbi-mortalidade e recorrência mais comum.²⁹

As complicações da síndrome hemolítico-urêmica podem surgir no trato gastrointestinal, no trato urinário, no miocárdio e no sistema nervoso central (SNC).^{2,4} Insuficiência renal crônica é a complicação renal mais grave e o envolvimento do SNC é mais freqüente nos casos letais.^{4,24}

Terapia de suporte com atenção meticulosa ao equilíbrio hidroeletrólítico, controle da hipertensão, nutrição adequada e instituição de diálise assim que indicada foram os responsáveis pelo decréscimo no índice de mortalidade dessa doença de 80% para menos de 10% (3% a 5%) nos últimos 30 anos.^{1,2,4,6,10,12,14,17,28} Doença renal terminal e óbito afetam aproximadamente 12% dos pacientes.^{2,9,14} sendo o índice de morbidade a longo prazo correspondente a menos de 30% dos pacientes.⁹

Sendo assim, a síndrome hemolítico-urêmica apresenta expressiva prevalência na população pediátrica, tendo sua incidência aumentada desde o primeiro relato. Trata-se, na maioria das vezes, de complicação da gastroenterite causada por patógeno comum em nosso meio e tem potencial para evoluir como processo autolimitado, com resolução completa e sem seqüelas. Para que isso ocorra, é crucial que os adequados suportes sejam oferecidos ao paciente desde o início ou mesmo antes da piora clínica. Por isso é fundamental que o médico pediatra tenha em mente o diagnóstico ao atender na emergência crianças com quadro clínico e epidemiológico sugestivos. Tendo em vista a importância dessa patologia em pediatria, o objetivo deste estudo é fazer uma revisão da literatura visando atualizar as informações aos profissionais de saúde, a fim de melhorar o diagnóstico da doença e conseqüentemente diminuir suas complicações.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos Gerais

- Realizar revisão da literatura sobre a síndrome hemolítico-urêmica visando atualizar as informações aos profissionais de saúde, a fim de melhorar o diagnóstico da doença e conseqüentemente diminuir suas complicações.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada revisão da literatura nacional e internacional utilizando os bancos de dados MEDLINE, LILACS-BIREME e COCHRANE, sendo selecionados artigos publicados nos últimos 20 anos, abordando a síndrome hemolítico-urêmica. Os seguintes termos de pesquisa (palavras-chaves e delimitadores) foram utilizados em várias combinações: 1) síndrome hemolítico-urêmica; 2) crianças; 3) *Escherichia coli*; 4) *Streptococcus pneumoniae*.

A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão, editoriais e diretrizes escritos nas línguas inglesa e portuguesa que foram selecionados de acordo com os critérios do Centro Oxford de Evidência.

3.1. Normas Bibliográficas Adotadas

- Referências: adaptadas do *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

- Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 HISTÓRICO

Em 1925, Moschowitz relatou o caso de uma menina de 16 anos de idade que morreu de doença nunca descrita previamente, caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, petéquias, hemiparesia e febre. A necropsia revelou numerosos trombos hialinos, mais prevalentes em arteríolas terminais e capilares do coração e dos rins.^{3,30} Em 1936 quatro casos semelhantes foram relatados por Baehr *et al*, tendo sido proposto na ocasião que os trombos hialinos seriam secundários a aglutinação plaquetária. Em 1947, Singer sugeriu o termo púrpura trombótica trombocitopênica (PTT) para indicar tal patologia.³

A nomenclatura síndrome hemolítico-urêmica foi usada pela primeira vez em 1955 pelo suíço Conrad Gasser ao relatar uma síndrome que consistia em anemia hemolítica com coombs negativo, trombocitopenia e falência renal.^{3,12,18,28} Em seu artigo, descreveu os casos de quatro pacientes com quadro fatal decorrentes de anemia hemolítica, plaquetopenia e insuficiência renal. Não ficou claro no relato se houve pródromo caracterizado por diarreia.^{12,30}

Atualmente, tais patologias são vistas como duas entidades diferentes, sendo ambas caracterizadas como evento trombótico micrangiopático, sendo em alguns casos indistinguíveis.^{2,3,14,20} No entanto, tais desordens apresentam diferenças patogênicas e clínicas. Vale ressaltar que PTT tende a ocorrer com mais frequência em mulheres jovens e a apresentar evolução predominantemente com comprometimento grave do SNC, trombocitopenia e febre.²

Aproximadamente 30 anos após ter sido citada, em 1983 Karmali *et al* identificaram uma causa comum para a doença.^{3,12,24} Eles mostraram que pacientes com SHU precedida por diarreia apresentavam em suas fezes cepas de *E. coli* produtoras de uma exotoxina que causava dano irreversível a “vero cells” cultivadas (células renais de macacos verde africanos).^{3,12,18}

Mais tarde, outro grupo de trabalho demonstrou que a verotoxina produzida pelas cepas de *Escherichia coli* entero-hemorrágica era semelhante à toxina shiga produzida pela *Shigella dysenteriae* tipo I. Após tais descrições, foi reconhecido que *E. coli* produtora de Stx e outros fatores de virulência correspondem à maior causa de SHU em pacientes pediátricos.^{12,28}

Quanto à forma atípica da doença, em 1977 Klein *et al* enunciaram a fisiopatologia da síndrome hemolítico-urêmica em crianças com doença pneumocócica.²⁵ Desde então, com o avanço da tecnologia e da biologia molecular, mutações principalmente nos genes que codificam o sistema complemento têm sido descritas como peças importantes na patogênese da síndrome.²⁰ Em 1981, Thompson e Winterborn foram os primeiros a associar SHU atípica ao fator H do sistema complemento. Em 1998, Warwicker *et al* estabeleceram correlação entre três famílias em que a doença era comum com o gene cluster que regula a ativação do complemento, contendo o cromossomo 1q32. Esses achados levaram ao descobrimento da primeira mutação descrita no fator H do sistema complemento como sendo fator predisponente para D-SHU.¹⁵

Inicialmente tida como patologia de países subdesenvolvidos, esta teoria caiu por terra quando surtos iniciaram em partes da Europa (em 1992), Reino Unido (em 1994) e Japão (em 1996).⁴

4.2 - ETIOLOGIA

A maioria absoluta (70% a 95%) dos casos está associada a gastroenterite causada por cepas da *Escherichia coli*.^{6,9,11,14,18,20,21,23,29,30,31} Esses casos são classificados como SHU típica. A cepa mais comumente relacionada a esta complicação é a O157:H7.^{3,9,11,12,14,18,19,20,22,23,26,30,31} Uma vez infectada com *E. coli* a chance do paciente evoluir com SHU depende da infectividade do sorotipo e de fatores inerentes ao hospedeiro.¹² Aproximadamente cinco a 18% dos pacientes infectados com *E. coli* enterohemorrágica desenvolvem a doença, podendo o risco ser ainda maior se a cepa for O157 e durante surtos.^{12,13,24,28}

Outras cepas de *E. coli* associadas são: O26:H11/H⁻, O157:H⁻ fermentadora de sorbitol, O145:H28/H⁻, O103:H2/H⁻, O111:H8/H⁻ e O123.^{3,12,20,24} Além da *Escherichia coli*, outras enterobactérias foram citadas na etiologia da SHU típica. São elas *Enterobacter cloacae*, *Shigella dysenteriae* tipo I e *Citrobacter freundii*.^{3,28}

Muitas variantes relacionadas ao hospedeiro podem ter relação com o risco de desenvolver a síndrome. Por exemplo, imunidade ao microrganismo, tipo de resposta do hospedeiro e predisposição genética.²⁸

Síndrome hemolítico-urêmica atípica é uma doença multifatorial e possui fatores predisponentes adquiridos ou genéticos, sendo esses algumas vezes precipitados por um terceiro fator que na maior parte das vezes é uma infecção.^{11,20,26}

Quando se trata de D-SHU (correspondente a 10 – 15% dos casos da patologia) o *Streptococcus pneumoniae* figura como a causa infecciosa mais freqüente dentro deste grupo heterogêneo.^{11,18,25} A SHU como complicação da doença pneumocócica invasiva (P-SHU) é uma desordem rara e grave. Em um grande estudo realizado na área metropolitana de Atlanta entre 1994 e 1996, de todos os casos de doença pneumocócica 0,6% evoluíram com essa doença.⁹ Outros patógenos associados a forma atípica incluem *Campylobacter*, *Bartonella*, *coxsackievirus*, *echovirus*, influenza, varicela, vírus da imunodeficiência humana e *Epstein Barr* vírus.²

Além do processo infeccioso, D- SHU pode estar relacionada a herança genética, podendo ser doença dominante ou recessiva.^{2,18,22,26,30} As mutações mais freqüentes alteram as proteínas fator H (FH), proteína produtora do co-fator de membrana (MCP/CD46), fator I (FI), C3, C4bP e fator B (FB), levando assim a falha na via alternativa do sistema complemento.^{2,15,20,21,22,26} Tais mutações podem ser encontradas em 50% dos pacientes com SHU atípica.^{3,20,21} Outra alteração genética resulta em defeitos ou auto-anticorpos resultantes em diminuição da atividade do ADAMTS-13 (protease da família das metaloproteases ADAMTS responsável por clivar multímeros que compõe o fator de von Willebrand), levando a regulação anormal da coagulação.^{2,3,11,15}

A evolução do quadro, o prognóstico e a resposta ao tratamento dependem do genótipo do paciente. Pacientes com mutação no fator H têm um prognóstico muito ruim e podem se beneficiar com estabelecimento precoce de tratamento com infusão de plasma fresco, o que parece prevenir perda total da função renal.²¹

O uso de drogas pode levar ao desenvolvimento de SHU atípica. As mais comuns são imunossupressores como ciclosporina, FK-506, OKT-3, mitomicina C. Outros medicamentos como ganciclovir e contraceptivos orais além de drogas ilícitas como crack e cocaína já foram relacionados à origem da doença.^{2,4,22,32} Casos raros são relatados durante o curso de doenças sistêmicas, tais como lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica, leucemia, glomerulonefrite pós-estreptocócica, além de reação pós transplante de medula óssea.^{2,32}

Alguns autores consideraram recentemente um terceiro tipo de SHU, a DEAP-SHU (deficiência de fator H e positividade para auto-anticorpos), responsável por cerca de 11%

dos casos da doença.^{18,20} É caracterizada pela presença de auto-anticorpos específicos contra o fator H, central na inibição do sistema complemento.²⁰ A presença desses elementos é frequentemente associada a deleção de fragmento genômico 84kb do cromossomo 1q32, que possui os genes CFHR1 e CFHR3. Até o presente momento é incerto se a presença desses auto-anticorpos pode também levar ao desenvolvimento de SHU típica. Sabe-se que as crianças com DEAP-SHU respondem bem à plasmáfereze e tratamento com imunossupressores.^{18,20}

4.2.1 – *Escherichia coli*

Escherichia coli é o microrganismo anaeróbico facultativo predominante na flora gastrointestinal de humanos. Como tal, tem papel importante nas funções homeostáticas do intestino grosso. Esses organismos são, também, bactérias muito versáteis, tendo algumas cepas se adaptado a nichos virulentos a humanos e a outros animais.¹⁷

É um bacilo gram-negativo, móvel, da família *Enterobacteriaceae*. Aproximadamente 90% fermentam lactose, muitas vezes em velocidade bastante lenta, e produzem indol e cadaverina através da lise da decarboxilase.¹⁷

Foram reconhecidos 171 antígenos correspondentes ao corpo (O) e 56 flagelares (H). *E. coli* patogênicas envolvem vários patótipos, cada um com diferentes epidemiologia, patogênica e manifestações clínicas. Cada patógeno apresenta fatores “O” e “H”, formando diferentes combinações (ou seja, sorotipos).¹⁷

E. coli patogênicas causam três principais tipos de doenças em humanos: infecção do trato urinário, infecção intestinal e infecção sistêmica, incluindo septicemia, pneumonia e, principalmente em crianças, meningite.^{17,33}

Dentre as cepas de *E. coli* causadoras de diarreia, existem cinco grandes grupos distintos: *E. coli* enterotoxigênica, *E. coli* entero-hemorrágica, *E. coli* enteropatogênica, *E. coli* enteroinvasiva e *E. coli* enteroagregativa. As cepas entero-hemorrágicas (EHEC) são as que estão diretamente ligadas à patogênese da síndrome hemolítico-urêmica.^{17,33}

As EHEC produtoras de toxina shiga são também chamadas de STEC. Elas se aderem ao lúmen dos enterócitos e rompem o citoesqueleto apical, gerando a típica lesão “attaching and effacing” (FIGURA 1) observada na microscopia eletrônica.^{12,17,28,33} Existe um receptor do lado externo da bactéria que é translocado para dentro da célula epitelial no início do processo infeccioso. Uma vez estabelecida no cólon, a EHEC libera uma ou mais

toxinas shiga-like. Tais toxinas são citotóxicas ao endotélio vascular, e circulam sistemicamente em pessoas com a doença. Stx contribuem, mas não são os únicos fatores decisivos para a diarreia na infecção pela EHEC.^{17,33}

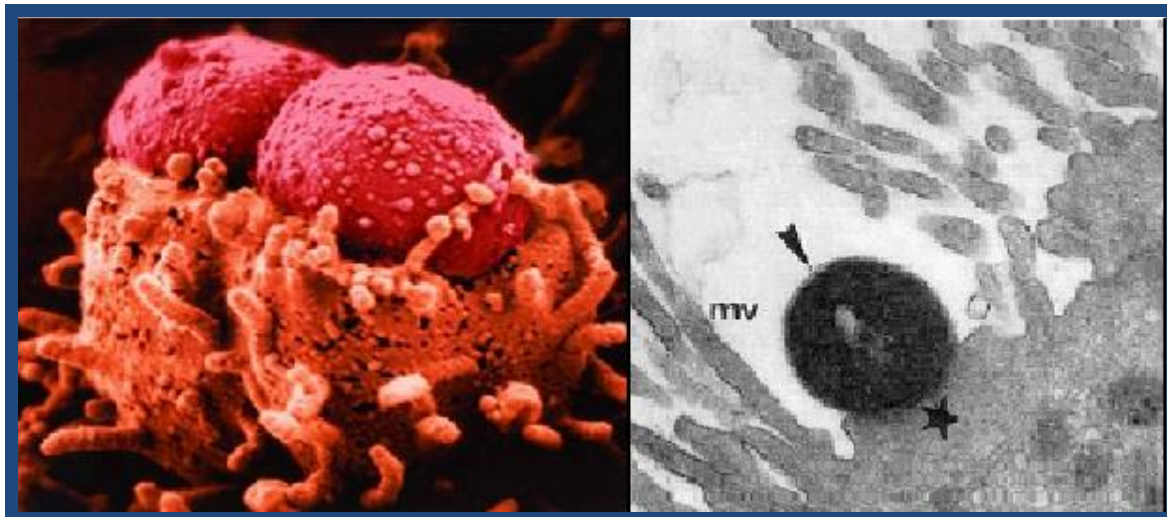


FIGURA 1 - Microscopia eletrônica mostrando a ligação da *E. coli* à superfície tecidual formando a lesão “attaching and effacing”

FONTE: www.sistemanervoso.com.br Acesso em 01/10/2009

Além das toxinas shiga outras toxinas produzidas por EHEC têm sido estudadas e parecem ter relação com a patogênese da SHU. Hemolisina e toxina “cytolethal-distending” são capazes de lesar células do endotélio microvascular de humanos. Tais toxinas podem ser encontradas nos sorotipos O157⁺ e O157.¹²

As EHEC podem infectar humanos e não causar sintomas (portadores assintomáticos), ou podem levar a diarreia – sanguinolenta ou não ou ainda mucossanguinolenta. Esta manifestação tardia é chamada colite hemorrágica. É caracteristicamente uma síndrome afebril com cólica abdominal de forte intensidade, náuseas e vômitos. O período de incubação da *E. coli* pode variar entre um e doze dias. Diarreia sanguinolenta tem início no segundo dia da doença e ocorre mais comumente quando o sorotipo é o O157 do que quando há outros sorotipos envolvidos. Pode acometer 50 a 60% dos pacientes infectados. A diarreia pode durar mais de uma semana, porém diarreia crônica é rara nesses casos. A maioria das infecções é resolvida sem complicações. Se houver febre, ela geralmente é baixa.^{3,4,13,24,28,30}

SHU é a maior complicação aguda e crônica da infecção por EHEC, mas não é o único problema. Outras complicações incluem intussuscepção, perfuração intestinal, necrose intestinal, peritonite, sepse, prolapso retal, pancreatite, coma, hemiplegia e

convulsões.^{13,18,27} Edema de mucosa colônica, com ocasional ulceração e formação pseudomembranosa podem ser observados à colonoscopia.^{3,27}

Esses organismos são relativamente resistentes e podem sobreviver em meio ácido. Dependendo do meio, podem sobreviver por até um ano.⁴ O tamanho do inócuo necessário para produzir doença é muito pequeno, provavelmente menor que 100 organismos. A infecção pelo sorotipo O157:H7 é associada a maior tempo de excreção do patógeno nas fezes.²⁸

A maioria dos casos de infecções por EHEC tem sido relatada nas Américas do Sul e do Norte, Austrália, Europa e partes da Ásia. Os surtos da doença são mais frequentes durante os meses quentes e podem ser associados ao consumo de alimentos contaminados tais como carne, leite não pasteurizado, iogurte e vegetais. A infecção ocorre via fecal-oral, mas durante surtos a transmissão pessoa-a-pessoa pode acontecer. Foram relatados casos de transmissão até mesmo em piscinas e lagoas com água contaminada.^{3,24,28,30} Os bovinos podem ser reservatórios naturais do patógeno, já que eles podem apresentar o microrganismo no cólon e não desenvolver doença. STEC podem ser encontradas no intestino de outras espécies, tais como ovelhas, porcos, cachorros, gatos e cabras.^{3,24,33}

4.2.2 – *Streptococcus pneumoniae*

Em 1938, Benjamin White escreveu na introdução de sua clássica monografia *The Biology of the Pneumococcus*: “*Pneumococcus* é uma célula fantástica. Pequena em tamanho, de estrutura simples, aparentemente frágil, possui funções fisiológicas de enorme variedade, apresenta performance bioquímica intrigante e, ao atacar o homem, produz doença tempestuosa e muitas vezes fatal que pode ser considerada uma das mais importantes causas de morte de humanos.” Mais de 70 anos depois, pneumococos permanecem como a principal causa de doenças respiratórias e invasivas.³⁴

Streptococcus pneumoniae é um organismo gram-positivo, catalase-negativo, anaeróbio facultativo, que possui cápsula polissacarídica e cresce como coco simples ou diplococo, algumas vezes identificável graças à sua forma de lanceta, e em cadeias de tamanho variável. O pneumococo pode ser diferenciado de outros *Streptococcus* α -hemolíticos devido a sua capacidade de fermentar carboidratos e de ser solúvel em bile.^{34,35}

Identificação tipo-específica pode ser feita baseada na cápsula polissacarídica que circunda sua parede celular. Noventa polissacarídeos capsulares diferentes

imunologicamente, compondo 45 diferentes sorogrupos, foram identificados.^{34,35} No *American Numbering System*, os sorotipos são numerados de 1 a 90 na ordem em que foram identificados. No sistema Danish, mais amplamente aceito e eleito como padrão neste estudo, os sorotipos são agrupados de acordo com similaridades antigênicas. Em crianças jovens com doença pneumocócica invasiva os sorotipos mais comuns são: 14, 6B, 19F, 18C, 23F, 4 e 9V. A predominância dos sorotipos muda com o tempo e depende da idade e da região em que a criança vive. Transformações genéticas, através das quais um sorotipo específico adquire uma cápsula diferente e se torna um novo sorotipo, podem acontecer mas atualmente são infreqüentes.³⁴

As cápsulas pneumocócicas podem ser visualizadas microscopicamente e tipadas pela exposição do organismo a antígenos tipo-específicos que, combinados com a cápsula polissacarídica única leva a refração da cápsula (reação de Quellung). Anticorpos específicos contra polissacárides capsulares conferem proteção ao hospedeiro, promovendo opsonização e fagocitose. Substância C, um antígeno da parede celular que é relacionado ao pneumococo como espécie, consiste em um ácido teicóico que contém fosfocolina e galactosina-6-fosfato. A substância C precipita com uma β -globulina, a proteína C reativa (PCR), que ativa o sistema complemento levando assim à fagocitose.³⁵

O pneumococo coloniza o trato respiratório superior e é um componente normal da flora da nasofaringe de crianças saudáveis. Estado de portador assintomático do patógeno em nasofaringe varia de 11 a 93% da população, variando de acordo com idade, região geográfica e população estudada. Fatores associados a maior probabilidade de ser portador do microrganismo são idade inferior a dois anos, trabalhadores de creches, indivíduos que permanecem por muito tempo em aglomerados de pessoas, inverno e tabagismo passivo. A duração do estado de portador pode variar de acordo com o sorotipo e é inversamente proporcional à idade do paciente. Esta duração costuma variar de dois a quatro meses, mas pode chegar a um total de 17 meses. O estado de portador não confere imunidade suficiente para prevenir reaquisição do mesmo sorotipo.^{34,35}

A transmissão do pneumococo acontece de pessoa-a-pessoa por gotículas respiratórias. A maioria dos casos ocorre de forma esporádica, mas epidemias podem ocorrer em populações fechadas como moradores de quartéis e presídios. Doença pneumocócica invasiva ocorre mais freqüentemente nos dois primeiros anos de vida, com pico de incidência entre seis e onze meses de idade. Além disso, a apresentação da doença

tem distribuição sazonal assim como acontece com as infecções virais de vias aéreas superiores, com pico de incidência nos meses de inverno e primavera.^{34,35}

São conhecidos alguns fatores de risco (FIGURA 2) para o desenvolvimento de doença pneumocócica invasiva.^{34,35} Em relação ao patógeno, os fatores mais importantes no desenvolvimento da doença pneumocócica em crianças são a virulência do sorotipo, ausência de imunidade humoral tipo-específica e a presença de doença respiratória viral.^{34,35} A composição e a quantidade do polissacarídeo capsular têm importante papel na virulência. Cepas produtoras de grande quantidade de polissacarídeos geralmente são mais virulentas.^{34,35}

O microrganismo pode infectar o ouvido médio, os seios da face e os pulmões por contigüidade ou pode invadir a corrente sangüínea e se estabelecer na meninge e em outros variados sítios. Uma vez na corrente sangüínea, a cápsula bacteriana promove proteção contra as defesas do hospedeiro, inibindo fagocitose dos neutrófilos e a via alternativa do sistema complemento, que tem atividade bactericida.³⁴

Em hospedeiro saudável, bactérias que conseguem chegar aos pulmões são rapidamente clareadas pelos macrófagos alveolares ou por neutrófilos circulantes. Pneumonia acontece quando há interrupção da integridade do epitélio do trato respiratório baixo graças a fatores microbiológicos (infecção viral), fatores químicos (álcool e corticóides) e/ou a fatores mecânicos (líquido decorrente de insuficiência cardíaca congestiva). Com isso, o clareamento bacteriano é retardado, resultando em multiplicação do organismo e inflamação do tecido.^{34,35}

O *S. pneumoniae* pode infectar qualquer órgão, resultando em manifestações clínicas que refletem o processo inflamatório ou disfunção do órgão envolvido. As infecções mais comuns são a otite média aguda, a pneumonia com e sem empiema pleural, a conjuntivite, a sinusite, a meningite e a bacteremia com ou sem foco. A manifestação mais comum de doença pneumocócica invasiva é a bacteremia oculta (bacteremia sem um local conhecido de infecção). Complicações raras da infecção pneumocócica incluem hemorragia e choque, rabdomiólise e síndrome hemolítico-urêmica.^{11,34,35} Curiosamente, um dos pacientes descritos por Gasser tinha pneumonia. P-SHU tem sido associada a diversos sorotipos, incluindo os seguintes: 14, 23F, 6B, 19, 2, 4, 1 e 9. Além disso, a ativação do antígeno-T, fundamental na patogênese da síndrome, pode ser causada por pelo menos 77 diferentes sorotipos de pneumococo *in vitro*.³⁶

ALTO RISCO	Crianças portadoras de hemoglobinopatias, asplenia congênita ou adquirida ou disfunção esplênica
	Crianças com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)
	Crianças portadoras de implante coclear
ALTO RISCO PRESUMÍVEL (informações insuficientes para calcular índices)	Deficiência imune congênita, deficiência de linfócitos B (imunidade humoral) ou T, deficiências no sistema complemento (particularmente C1, C2, C3 e C4) e desordens fagocíticas (excluindo doença granulomatosa cística)
	Doença cardíaca crônica (particularmente cardiopatias congênitas cianóticas e insuficiência cardíaca)
	Doença pulmonar crônica (incluindo asma tratada com altas doses de corticóides sistêmicos)
	Fístulas liquóricas decorrentes de malformações congênitas, fratura de crânio ou procedimento neurológico
	Insuficiência renal crônica, incluindo síndrome nefrótica
	Doenças associadas a terapia imunossupressora ou radioterapia (incluindo neoplasias) e transplante de órgão sólido
	Diabetes melitus
RISCO MODERADO	Todas as crianças entre 24 e 36 meses de idade
	Crianças entre 36 e 59 meses de idade que frequentam creches
	Crianças entre 36 e 59 meses de idade que são da raça negra ou nativos do Alasca (ou seus descendentes)

FIGURA 2 - Fatores de risco para doença pneumocócica invasiva em crianças

FONTE: adaptado de: Avner (2007)²

As manifestações da infecção pneumocócica não são distintas daquelas causadas por outros patógenos piogênicos. O pródromo com infecção viral de vias aéreas superiores é tipicamente seguido de calafrios, febre alta, dor pleural, dispnéia, prostração, expectoração de cor escura e achados físicos e radiográficos indicativos de consolidação lobar.^{34,35} A tosse nem sempre está presente. O aumento da incidência de empiema tem sido associado com *S. pneumoniae* sorotipo 1.³⁴

Historicamente, pneumococos são susceptíveis *in vitro* a penicilinas, cefalosporinas, macrolídeos, clindamicina, rifampicina, vancomicina e sulfametoxazol-trimetoprim. Cloranfenicol e sulfonamidas têm atividade moderada. No início da década de 1990, no entanto, cepas resistentes a penicilina e a outros antimicrobianos emergiram em todo o mundo. Desde então, a prevalência de pneumococos resistentes continua aumentando.³⁴ Mesmo com as cepas multi-resistentes, a primeira linha para o tratamento de infecções pneumocócicas adquiridas na comunidade continua sendo, de forma geral, a penicilina.³⁵

As cápsulas polissacarídicas dos sorotipos são quimicamente distintas e têm especificidades imunológicas, o que permite desenvolvimento de vacinas sorotipo-específicas. Além disso, têm sido pesquisadas vacinas contra enzimas produzidas por diferentes sorotipos de pneumococos, tais como pneumolisina, adesina de superfície do pneumococo e proteína de superfície do pneumococo.³⁴

A vacina heptavalente, ou Pneumo-7, PCV7 (Prevnar, Wyeth Lederle Vaccines) foi aprovada em 2000 para imunização universal em crianças nos Estados Unidos da América. A PCV7 contém os polissacarídeos dos sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F. Com isso, confere potencialmente imunidade cruzada aos sorotipos (6, 9A, 9L, 18B, 18F). Essa vacina conferiu imunização a aproximadamente 86% dos casos de bacteremia, 83% dos casos de meningite e 65% dos casos de otite média aguda em crianças menores de seis anos nos Estados Unidos da América (EUA) entre 1978 e 1994.^{34,35} No Brasil a vacina ainda não está disponível para uso universal na rede pública de saúde, apenas para casos especiais.³⁷

Crianças respondem a cada polissacarídeo com substancial concentração de anticorpos plasmáticos considerados protetores contra doença invasiva.^{34,35} A vacina deve ser administrada em três doses nas idades de dois, quatro e seis meses. Depois, reforço deve ser dado entre doze e 18 meses. A vacinação é recomendada também para crianças de até 60 meses que não receberam imunização previamente.³⁷ São considerados grupos de risco para desenvolvimento de doença pneumocócica invasiva crianças com hemoglobinopatias, asplenia, disfunção esplênica, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), condições que implicam em imunocomprometimento e doenças crônicas. Essas crianças devem receber uma dose da vacina com 23 polissacarídes aos 24 meses de idade ou seis a oito meses depois da última dose da vacina heptavalente.^{34,35}

4.3 – EPIDEMIOLOGIA

Síndrome hemolítico-urêmica é uma patologia que tem expressivos valores de incidência e vem ficando mais freqüente desde a sua primeira descrição. Acontece na maioria das vezes em criança entre um e dez anos de idade, sendo a incidência ainda maior em crianças menores de cinco anos.^{3,4,23} Estudo publicado em fevereiro de 2009 revelou que a incidência da doença chega a 5,8 casos para cada 100.000 crianças menores de cinco anos por ano nos Estados Unidos da América.¹⁴

Alguns estudos indicam que populações rurais são mais acometidas e que a incidência é maior em meses quentes. Ocorrências podem ser esporádicas ou se apresentarem como surtos, principalmente durante o verão. Esses dados são graças ao fato de a maioria absoluta da doença ser decorrente da infecção por cepas de *Escherichia coli* produtoras de verotoxinas.^{3,4}

Pacientes acometidos pela doença sobrevivem em aproximadamente 95% dos casos, sendo os casos fatais associados a manifestações extra-renais graves, principalmente no que diz respeito a comprometimento do sistema nervoso central. Recorrência da doença na forma típica é rara, enquanto na forma atípica é mais freqüente, principalmente durante a gestação.^{4,12,29} Aproximadamente 12% dos pacientes com D+SHU evoluem com óbito ou doença renal terminal e 30% dos pacientes apresentarão outras morbidades a longo prazo.^{9,14}

A forma atípica da doença é associada a altos índices de mortalidade (25%) e morbidade a longo prazo (aproximadamente 50%).^{3,5,9,15,20,30,36} O estudo de Waters *et al.* demonstrou que o número de casos de P-SHU tem aumentado, sendo as razões para este aumento incertas. Outro dado interessante diz respeito a sazonalidade da P-SHU já que essa é mais freqüente nos meses frios, diferentemente da D+SHU.^{23,36}

Em análise retrospectiva realizada na Santa Casa de São Paulo, no período de 1978 a 1996, foram registrados 34 casos, sendo a maioria lactentes do sexo masculino. Pródromo de diarreia esteve presente em 71% dos casos, sendo a diarreia sanguinolenta em 55% dos pacientes. Palidez ocorreu em todos os pacientes na fase aguda e plaquetopenia em 79%.³⁸

4.4 – FISIOPATOLOGIA

4.4.1 – Síndrome hemolítico-urêmica típica

Na forma típica da doença, as toxinas shiga-like são fundamentais na patogenia. Existem duas famílias dessa exotoxina: Stx1 e Stx2.^{3,12,24,28,29,39} Elas apresentam diferenças biológicas importantes apesar de dividirem o mesmo receptor celular (glicolípido triaossilceramida - Gb3 ou CD77) e apresentarem mecanismos de ação semelhantes. A Stx1 produzida por *E. coli* é idêntica a toxina shiga produzida pela *Shigella dysenteriae*. No entanto, Stx2 tem 50 a 60% de DNA homólogo ao da Stx1.^{3,24,28,39} Uma única cepa pode produzir um ou mais diferentes genes Stx.^{12,38}

Células que apresentam o receptor Gb3 em suas membranas citoplasmáticas são sensíveis a toxinas shiga-like. Os rins e o cérebro aparentemente possuem um grande número desses receptores nas membranas de suas células, o que contribui para a alta sensibilidade desses órgãos aos fenômenos de apoptose, citotoxicidade, supra-regulação de integrinas e atividade pró-coagulante.^{3,24,29} Crianças apresentam maior concentração de receptores Gb3 do que adultos.³

A família Stx1 consiste na Stx1, Stx1c e Stx1d. A família Stx2 é mais heterogênea e apresenta as variantes denominadas Stx2c, Stx2c2, Stx2d, Stx2d_{ativável}, Stx2e e Stx2f. A Stx2d_{ativável} é diferente de todos os outros tipos de Stx devido ao fato de poder ser ativada biologicamente pela elastase, constituinte do muco intestinal.^{12,38}

Os genes que codificam Stx são gravados no genoma dos macrófagos, também chamados bacteriófagos Stx-convertores ou ainda corpúsculos Stx. Sendo assim, as toxinas shiga estão sob a regulação dos genes dos bacteriófagos e a replicação desses componentes resulta em aumento na dosagem dos genes Stx. Uma grande replicação dos corpúsculos ocorre após exposição a doses subletais de luz ultravioleta, mitomicina C e diversos antibióticos, além de outros estímulos como H₂O₂ liberada de neutrófilos. Esse fenômeno leva a lise do envelope celular da *E. coli*, liberando as toxinas shiga no meio.^{3,12,31}

A toxina shiga tem acesso à circulação sistêmica através de sua adesão aos receptores Gb3. A afinidade a esse receptor celular é maior em relação a Stx1 e a velocidade de dissociação entre Stx2 e o receptor é mais lenta.^{4,24,28} Assim, a Stx1 é encontrada quase em sua totalidade associada às células enquanto Stx2 é mais encontrada no sobrenadante das culturas. Stx2 é mais estável ao calor e a alterações no pH do meio do

que Stx1, além de permanecer mais tempo em contato com as células às quais estão ligadas. O peso dessas diferenças é imprevisível. Sabe-se que em humanos a infecção por STEC produtora de Stx2 parece ter maior associação com os casos que evoluem para SHU, sendo as toxinas Stx2, Stx2c e Stx2d_{ativável} responsáveis por doença que evolui com maior gravidade.^{12,24,28,39}

Outras toxinas parecem ter relação com o desenvolvimento da SHU após infecção por *E. coli*. São elas citotoxina subtilase, toxina “cytolethal distending” e inibidora da C₁ esterase.²⁴

Toxina shiga é importante graças a sua capacidade de causar dano às células endoteliais da vasculatura.^{28,30,31} A presença do lipopolissacarídeo (LPS) na Stx promove supra-regulação do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Tanto o TNF- α como a interleucina 1- β (IL-1 β) aumentam a sensibilidade do endotélio celular à toxina, aumentando assim o número de fatores pró-inflamatórios, inclusive IL-1 β , interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) e interferon- γ (INF- γ).^{12,28,31} A toxina parece marcar o endotélio glomerular diretamente ou agir através dos efeitos às células mesangiais ou tubulares. Pode ainda induzir a produção intra-renal de citocinas que afetam a expressão dos receptores. Uma vez dentro das células endoteliais da vasculatura, a Stx age nos ribossomos como uma N-glicosidase, bloqueando irreversivelmente a síntese de proteínas.^{28,30,31,39}

Uma hipótese razoável para o que acontece na SHU seria a que a colonização das vísceras é seguida de supra-regulação de citocinas pró-inflamatórias, talvez induzida pela presença de LPS e que essas citocinas supra-regulam os receptores Gb3 para as toxinas shiga nas células do endotélio vascular.^{3,4,28} Há estímulo à resposta inflamatória local, levando ao recrutamento de neutrófilos e monócitos e conseqüente lesão intestinal isquêmica e tóxica.^{3,30} As Stx ligadas aos receptores Gb3 são endocitadas e, retrogradamente, transportadas para o complexo de Golgi e para o retículo endoplasmático. Então, elas são translocadas para o citosol, onde inativam ribossomos.¹² Em seguida, ocorrem inibição da síntese de proteínas, lesão/morte celular e perda da função normal das células endoteliais. Perda da integridade da vasculatura leva a coagulopatia intravascular (e conseqüentes alterações pró-trombóticas na cascata da coagulação) e anemia hemolítica.^{4,28}

Essa cascata de acontecimentos leva a formação de trombos no glomérulo e conseqüente falência renal.^{4,28,31} Stx marcam também os receptores digalactosil presentes nas células da microvasculatura do cólon, cérebro e rins. As toxinas marcam o endotélio,

levando a lesão local, geração de trombos e depósito de fibrina na microvasculatura. Estudos recentes demonstraram dano a células renais mesangiais, tubulares, monócitos e outros leucócitos, além das células endoteliais.⁴ Acredita-se que a coagulopatia (caracterizada por ativação de plaquetas, expressão de fator tecidual e liberação de multímeros anormalmente grandes do fator de von Willebrand - FVW) preceda a injúria renal. Assim, tanto a geração de trombos como a inibição da fibrinólise ocorrem antes de instalada a SHU.^{13,24,28,31}

4.4.2 – Síndrome hemolítico-urêmica atípica

A forma atípica da doença é rara (correspondente a aproximadamente 10% do total dos casos), pode ser familiar e tem prognóstico pior, com índice de mortalidade algumas vezes maior que 25% na fase aguda além de levar 50% dos pacientes à diálise. É composto por um grupo heterogêneo de pacientes que podem apresentar tanto defeitos na regulação do sistema complemento como anormalidades na coagulação.^{15,16,19,20,26,36}

Avanços recentes demonstraram que SHU atípica é uma doença que cursa com desregulação do sistema complemento e em 50% dos casos ocorrem alterações genéticas nas proteínas reguladoras desse sistema - FH, MCP (ou CD46), FI, C3 e C4bP. Na forma atípica também ocorre liberação de multímeros anormalmente grandes do FVW.³¹ Tais alterações genéticas formam um cenário desfavorável que, associados ao dano endotelial decorrente de outros fatores predisponentes (FIGURA 3), levam ao desenvolvimento da síndrome.^{15,19,20,21,22,29,36,40}

As alterações genéticas que podem ocorrer no sistema complemento são classificadas em dois tipos. No tipo I, as mutações levam a deficiência quantitativa, indicando que a proteína mutante está ausente ou em baixas concentrações plasmáticas. No tipo II a mutação leva a alterações funcionais e a proteína mutante é presente no plasma em concentrações normais, porém uma ou mais de suas funções estão afetadas.²⁶

<p>DEFEITOS NA REGULAÇÃO DO SISTEMA COMPLEMENTO</p> <ul style="list-style-type: none"> *Mutações no fator H e no fator I *Mutações na MCP *Auto-anticorpos contra fator H
<p>INFECÇÕES BACTERIANAS</p> <ul style="list-style-type: none"> *Streptococcus pneumoniae
<p>INFECÇÕES VIRAIS</p> <ul style="list-style-type: none"> *Vírus da imunodeficiência humana
<p>USO DE DROGAS</p> <ul style="list-style-type: none"> *Quimioterapia (mitomicina C, gemcitamibe, bleomicina) *Quinina *Agentes imunossupressores (ciclosporina, tacrolimus)
<p>Contraceptivo hormonal oral</p>
<p>Drogas ilícitas (cocaína, heroína, ecstasy)</p>
<p>DOENÇAS SISTÊMICAS</p> <ul style="list-style-type: none"> *Lúpus eritematoso sistêmico *Esclerodermia *Síndrome antifosfolípido
<p>GRAVIDEZ</p>
<p>NEOPLASIA</p> <ul style="list-style-type: none"> *Adenocarcinoma hepatocelular *Adenocarcinoma prostático *Adenocarcinoma gástrico
<p>COMBINAÇÃO DE ACIDÚRIA METILMALÔNICA COM HOMOCISTINÚRIA</p>

FIGURA 3 - Condições predisponentes para SHU atípica
FONTE: adaptado de: Kavanagh (2006)¹⁵

O complemento faz parte da imunidade inata de humanos e tem vital importância nos mecanismos de defesa.^{19,26,29} Em humanos é composto por aproximadamente 40 moléculas que podem estar distribuídas de forma solúvel no plasma ou expressas como proteínas de membranas. Esta cascata complexa permite o reconhecimento e o combate aos micróbios, podendo ser ativada por três vias diferentes. A via alternativa é fundamental e pode identificar, reconhecer, atacar e eliminar micróbios ou modificar tecidos celulares,

funcionando como protetor de tecidos do hospedeiro. Nessa via, a molécula chave para a ativação é o C3. Tal molécula é espontaneamente hidrolisada no plasma em baixas proporções, levando à deposição de pequena quantidade de C3b na superfície das células em contato com o plasma.^{26,29}

O mecanismo de controle intrínseco garante que a ativação do complemento seja especificamente contra partículas estranhas, sendo inibido na superfície de células do hospedeiro. Uma vez ativado, o sistema é expandido explosivamente e gera produtos tóxicos que destroem e inativam microrganismos. O sistema complemento ativado tem efeitos devastadores, sendo por isso importantíssimo o controle e a inibição das reações contra células do corpo humano. Tal mecanismo mantém o sistema equilibrado e promove proteção de células próprias. É este controle local que permite a ativação específica contra superfícies estranhas marcadas.^{19,29}

Durante um processo infeccioso, a ação do complemento é desejável na superfície do micróbio, o que resulta na eliminação do patógeno. Ao mesmo tempo, células vizinhas pertencentes ao hospedeiro devem ativar infra-regulação da cascata do complemento em suas superfícies. Quando este controle é impróprio dano às células locais e tecido envolvido pode acontecer.^{19,29}

Os reguladores do sistema complemento atuam em concerto e controlam, na via alternativa, a mesma enzima, que é a iniciadora e amplificadora da via alternativa do sistema complemento - convertase C3bBb.^{19,29} Esses reguladores têm atividades complementares e às vezes redundantes. São responsáveis por inibir aumento da C3 convertase, inativar imediatamente molécula de C3b depositada em superfície celular quando necessário e destruir C3bBb convertase existente se for preciso.²⁹

Três genes estão associados à SHU atípica e incluem os fatores H, I e MCP.^{16,19,26} Tanto o FH como o MCP pertencem a um mesmo sítio genético localizado no cromossomo 1q32, que está envolvido na regulação do complemento. Esse sítio é chamado regulador da ativação do complemento (RCA). Outros membros desse grupo são o fator de desaceleração, receptor do complemento 1 (RC1), proteína de ligação C4 e cinco fatores relacionados à proteína H (FHR 1-5). Até o momento, mutações foram descritas apenas no FH, no FI e na MCP (isoladamente ou mais de uma no mesmo paciente), mas é possível que variabilidade genética nesses outros reguladores pode atuar como modificadora no desenvolvimento da síndrome hemolítico-urêmica. Isso pode explicar o fato de a penetrância das mutações no fator H e na MCP ser de apenas 50%.^{16,19}

O fator H do sistema complemento é uma glicoproteína predominantemente sintetizada no fígado e também em células endoteliais, plaquetas e fibroblastos. É composto por 20 unidades homólogas chamadas proteínas de controle do complemento.^{15,19,26} O fator H age como regulador essencial na via alternativa do sistema complemento, tendo as seguintes funções: funciona como co-fator na inativação proteolítica do C3b mediando o fator I, compete com o fator B na ligação com o fator C3b e acelera a degradação do C3 convertase em seus componentes.^{15,19,26,30} Por isso é considerado o mais importante regulador da via alternativa na forma fluida. As regiões responsáveis pela regulação do sistema complemento são denominadas N-terminal e C-terminal. Já foi demonstrado que a região C-terminal é a principal no reconhecimento de superfície e ligação à célula marcada.^{15,16,19}

A maioria das mutações no FH é heterozigota, localizada na região C-terminal (em 75% das vezes) e penetrância incompleta tem sido demonstrada, sugerindo que tais mutações sejam fatores predisponentes para SHU que necessitem de outros fatores associados ou insulto inicial a células endoteliais para que ocorra manifestação da doença. Entre 15 e 40% dos pacientes com SHU atípica apresentam mutações relacionadas ao fator H.^{15,16,19,22,26,29} Proteínas-mutantes fator H foram bioquimicamente estudadas e apresentam características importantes, tais como redução da capacidade de ligação ao C3b/C3d e à heparina e, principalmente, menor superfície de ligação às células humanas.¹⁸ Tais alterações são resultantes de troca de um único aminoácido, que leva à expressão de proteína com funções alteradas.²⁶ Pacientes com mutações no FH apresentam doença mais grave quando comparados aos que têm mutação na MCP. Dentre os pacientes com SHU que apresentam mutações no FH, 70% desenvolvem doença renal em estágio terminal ou chegam ao óbito.^{15,18,19,22,29} Foi descrito recentemente o caso de paciente diagnosticado com D+SHU que evoluiu com insuficiência renal crônica e, mais tarde, teve mutação no FH identificada.²²

Auto-anticorpos contra o fator H foram descritos como importante mecanismo para o desenvolvimento da SHU atípica, presente em 10% dos casos. Foram descritos pela primeira vez recentemente, no ano de 2005 em crianças francesas. Ainda é incerto o que leva à produção de auto-anticorpos e em que etapa na produção de linfócitos B ocorre a falha, bem como o exato mecanismo de ação desses elementos. O anticorpo mais freqüentemente encontrado é a imunoglobulina G (IgG).^{15,18,19,20} Os anticorpos identificados se ligam à região C-terminal do fator H.¹⁸ Análise funcional desses

anticorpos revelou que eles interferem na regulação do sistema complemento acelerando sua atividade. Aparentemente, as formas auto-ímmunes e genéticas têm fisiopatologias diferentes, sendo que os pacientes com a forma auto-ímmune respondem melhor às terapias específicas e têm melhor prognóstico a longo prazo.^{15,18,19,20}

MCP é uma glicoproteína de membrana expressa difusamente. Está presente na superfície de todas as células do corpo humano, com exceção dos eritrócitos.^{15,18,19,30} Sua função é proteger as células dos organismos contra o ataque do sistema complemento, servindo como co-fator para o FI na clivagem do C3b depositado nos tecidos do hospedeiro. É um regulador intrínseco do complemento, protegendo a célula ao inativar depósitos de C3b e C4b com ação proteolítica.^{15,18,19,26} Mutações na MCP acontecem em 10 a 13% dos pacientes com SHU atípica. Essas mutações podem ser heterozigotas ou homozigotas e agem na maioria das vezes reduzindo a expressão da MCP nas células mononucleares do sangue. A penetrância das mutações na MCP atinge cerca de 54%. Dos pacientes com SHU associada a essas mutações, 80% apresentam recuperação renal importante, sem necessidade de diálise.^{15,18,19}

Mutações no fator I foram descritas mais recentemente. Trata-se de uma glicoproteína plasmática predominantemente sintetizada no fígado.^{15,18,19} É uma protease altamente específica que cliva a cadeia alfa do C3b e do C4 na presença de co-fatores. Esses co-fatores são o CFH para o C3b e o C4 para o C4b, além da MCP e do CR1 para ambos. O FI age promovendo a infra-regulação tanto da via alternativa como da via clássica do sistema complemento.^{15,18,19,29} Aproximadamente 3 a 12% dos pacientes com SHU atípica apresentam alteração no FI e desses, 60% desenvolvem doença renal em estágio terminal. As mutações descritas até o momento são heterozigotas.^{15,18,19}

O *Streptococcus pneumoniae* está associado a cerca de 40% dos casos de SHU atípica. A incidência pode ser ainda maior em crianças menores de dois anos. A associação de infecção pneumocócica e SHU é mais comum quando há meningite (30% dos casos de P-SHU) e empiema parapneumônico (60% dos casos de P-SHU).^{11,15,36} Acredita-se que defeitos na regulação do sistema complemento e alterações na hemostasia podem ser importantes fatores desencadeantes da P-SHU.^{11,36}

O pneumococo produz a enzima neuraminidase. Esta enzima cliva resíduos de ácido siálico (N-acetil-neuramínico) – desialinização - das glicoproteínas de membrana celular de eritrócitos, plaquetas e células glomerulares. Tal enzima é capaz, também, de ultrapassar a barreira hemato-encefálica. Acontece, então, exposição do cripto-antígeno de

Huebner-Thomsen-Freidenreich (antígeno-T), que reage com anticorpos imunoglobulina M (IgM) anti-T, normalmente presentes no plasma. Acredita-se que a ligação da IgM anti-T a plaquetas e células endoteliais cause agregação plaquetária e dano direto a células endoteliais.^{9,11,15,25,36} Além disso, a neuraminidase tem capacidade de bloquear o efeito inibitório do complemento pelo fator H em glóbulos vermelhos em humanos, tornando-os vulneráveis à lise induzida por esse sistema.¹¹ Desialinização de outras proteínas glicosiladas no plasma, como a transferrina, tem sido documentada nos casos de SHU associada a infecção pneumocócica.³⁶

Associação entre infecção pelo HIV e SHU atípica (HIV-SHU) foi originalmente descrita em 1984. Pode acontecer quando há doença em fase avançada, com infecções oportunistas, tumores e uso de drogas para tratamento das complicações da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). A patogênese dessa associação permanece pouco entendida. Sabe-se que ocorre dano endotelial e desenvolvimento de fatores pró-coagulantes. HIV-SHU vem apresentando diminuição em sua frequência com o uso dos modernos anti-retrovirais, que retardam a progressão da SIDA.^{3,15}

Algumas drogas têm sido relatadas como sendo causadoras de SHU atípica. No entanto, é difícil determinar se a SHU foi induzida pela droga ou pelas condições que determinaram o uso da droga. A indução de SHU por drogas pode ocorrer através de dois mecanismos: dano imunomediado (quinino) e toxicidade direta (mitomicina C e, principalmente, ciclosporina).^{3,15}

A combinação da acidúria metil-malônica com homocistinúria é uma causa rara e hereditária de SHU atípica. É uma desordem no metabolismo da cobalamina (vitamina B12), caracterizada por sintomas neurológicos e metabólicos. A fisiopatologia da SHU atípica nessa associação é obscura. Achados de biópsias renais revelam dano a células endoteliais. Trata-se de desordem heterogênea, com apenas uma pequena porção dos pacientes evoluindo com SHU e mesmo nesses casos a gravidade da doença renal é variável.¹⁵

Durante a gestação, alterações fisiológicas podem favorecer o desenvolvimento de SHU. Especificamente, aumento de fatores pró-coagulantes, diminuição da atividade fibrinolítica, redução de trombosmodulina endotelial e diminuição da atividade da ADAMTS13. Em alguns indivíduos com mutações nos genes de regulação do complemento, a gravidez pode precipitar forma aguda de SHU atípica. Esses pacientes

devem ser acompanhados devido ao alto índice de recorrência (50%). É uma desordem rara porém, juntamente com a TTP, acomete 13% das mulheres no pós-parto.^{3,15}

4.5 – HISTOLOGIA

A lesão característica da síndrome hemolítico-urêmica é a microangiopatia trombótica, sendo considerada patognomônica da doença. Microtrombos foram demonstrados nas arteríolas e capilares dos mais variados órgãos como rins, cérebro, pele, pâncreas, coração, baço e adrenais.³⁰

As lesões renais descritas na SHU acontecem nos glomérulos, em artérias e numa combinação de ambos.^{12,15,30} O tipo de lesão pode ser classificado como necrose cortical, predominância de lesão glomerular ou predominância de lesão arteriolar.¹¹

As arteríolas aferentes – e mais raramente arteríolas eferentes – apresentam as seguintes alterações: deslizamento das células endoteliais difusamente, levando a exposição da membrana basal e depósito subendotelial de substâncias fibrinóides, podendo haver trombose das arteríolas. Deslizamento das células do endotélio capilar e eventual destaque dessas células levam a oclusão do lúmen dos capilares. Dilatação desses vasos e aparente duplo contorno podem ser encontrados (FIGURA 4).^{12,15,30}

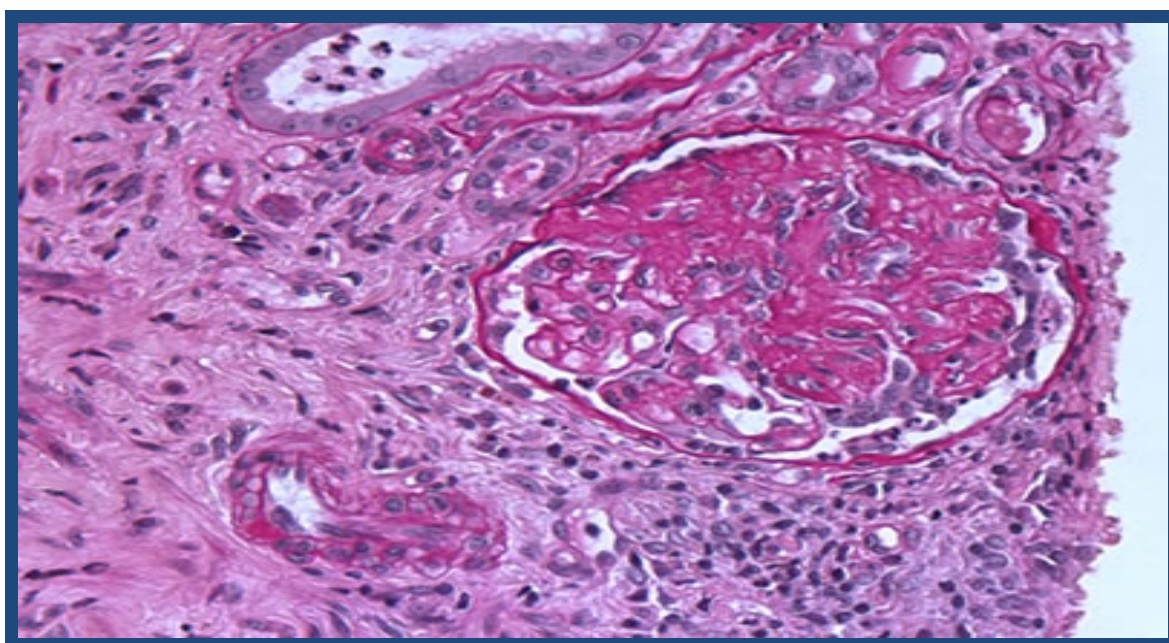


FIGURA 4 – Microangiopatia trombótica, vaso sanguíneo com duplo contorno
FONTE: www.sbn.org/caso64 Acesso em 28/09/09

Nos glomérulos (FIGURA 5) ocorrem alterações isquêmicas, caracterizadas por colapso, retração e perda do contorno dos capilares, além de edema e proliferação miointimal, necrose da parede da vasculatura podendo haver necrose inclusive do córtex renal. Envolvimento glomerular com lesão de grandes arteríolas e artérias está associado a melhor prognóstico. Depósito de fibrina no espaço subendotelial e nos capilares, incluindo trombose e hialinose são descritos. Infiltração dos glomérulos por neutrófilos e, principalmente, monócitos pode ser resultado da quimiotaxia exercida por essas células. Imunofluorescência demonstra fibrinogênio ao longo das paredes capilares nos glomérulos e em trombos arteriais. Depósito granular de C3 e IgM pode ser observado nas paredes dos vasos e em glomérulos.^{2,3,6,12,30}

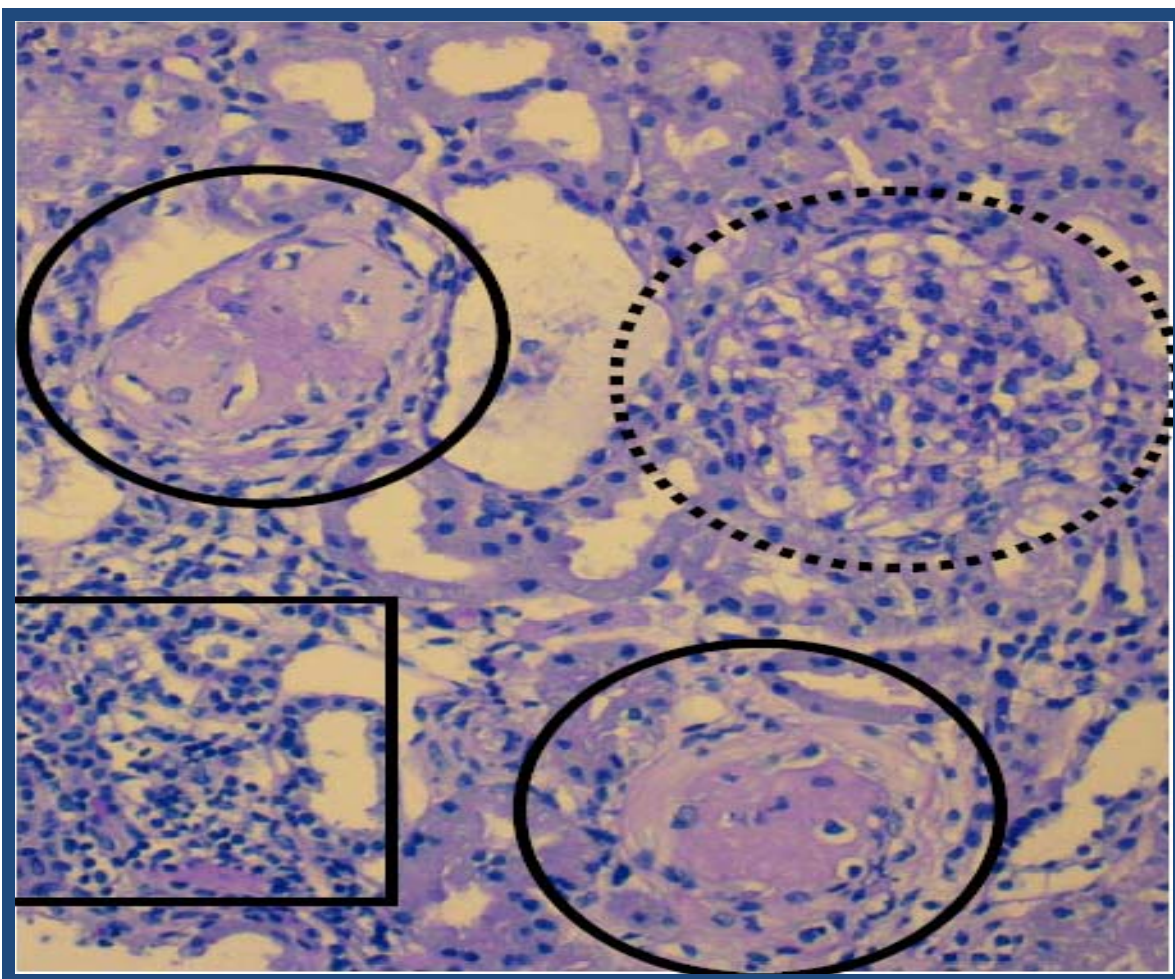


FIGURA 5 - Coloração hematoxilina e eosina na síndrome hemolítico-urêmica. Dois glomérulos completamente esclerosados (círculos de linha cheia); expansão mesangial com esclerose inicial em outro glomérulo (círculo de linha pontilhada) e inflamação focal no sistema tubular indicando involução do parênquima renal (quadrado).

FONTE: Scheiring (2008)¹²

Na SHU atípica, as alterações arteriolares são mais proeminentes. Dano tubular, focal ou segmentar, com necrose e atrofia é importante na determinação do prognóstico a longo prazo, podendo levar a esclerose total ou parcial. Alterações intersticiais são descritas, mas têm valor incerto. Sabe-se que alterações nas arteríolas e nos glomérulos são mais importantes do que as encontradas nos túbulos e no interstício e que ocorrem danos a diferentes tipos celulares, incluindo células do endotélio, do mesângio e dos túbulos.^{2,12}

Biópsia renal realizada em crianças com história de SHU com proteinúria residual demonstra que a maioria desses pacientes apresenta esclerose global e segmentar além de fibrose. Isso sugere que esses doentes têm maior risco para desenvolvimento de insuficiência renal no futuro.¹²

4.6 – FATORES DE RISCO

Em crianças, idade inferior a cinco anos está associada a maior risco de desenvolver síndrome hemolítico-urêmica.^{2,12,27} Alguns estudos demonstram que sexo feminino também parece ser fator de risco.^{24,27}

Durante infecção por *E. coli* produtora de toxinas shiga-like, pode-se considerar alguns itens como tendo importante fator preditivo positivo para o desenvolvimento de SHU. São eles: infecção pelo sorotipo O157, leucocitose (contagem de leucócitos >13.000/microlitro), altos níveis de proteína C reativa, febre (presente em 30% dos casos), diarreia sanguinolenta, náuseas e vômitos (presentes em 50%), principalmente se nos primeiros dias da doença.^{2,4,12,24,27,28,30} A presença de vômitos pode indicar lesão gastrointestinal grave, altas concentrações intestinais de toxina shiga-like, susceptibilidade do hospedeiro ou toxemia com efeitos sobre o sistema nervoso central.²⁷

O uso de anti-diarréicos também está associado a maior risco de desenvolver SHU como complicação da infecção. Isso se deve ao fato de as vísceras ficarem expostas por mais tempo às toxinas devido diminuição do ritmo intestinal.^{4,12,27} O estudo de Repetto HA⁴¹ em 1997 demonstrou que crianças com colite hemorrágica associada a EHEC que receberam antibióticos evoluíram mais freqüentemente com SHU. No entanto, metanálises realizadas em seguida não deram suporte a esta conclusão.^{12,23}

Quando se trata de paciente com doença pneumocócica, a presença de empiema parapneumônico pode ser considerada fator de risco para desenvolvimento de síndrome

hemolítico-urêmica como complicação. Crianças com doença pneumocócica e graves alterações hematológicas ou renais devem ser investigadas para evidenciar P-SHU.^{9,11} Não há diferença significativa na evolução do quadro de pacientes que receberam ou não antibióticos antes do diagnóstico de SHU associada a infecção pneumocócica. Da mesma forma, resistência do patógeno a antibióticos beta-lactâmicos parece não alterar o curso da doença.¹¹

4.7 – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E PROGNÓSTICO

A tríade clássica da patologia é o surgimento súbito de falência renal, anemia hemolítica e plaquetopenia. Muitos sintomas ou manifestações clínicas têm sido propostos como fatores prognósticos para SHU, mas os resultados obtidos em diferentes estudos foram algumas vezes controversos.⁵ Sabe-se que os pacientes com forma grave da doença devem ser rastreados para desordens genéticas.¹²

O quadro clínico é marcado por palidez cutâneo-mucosa importante associada a oligúria ou anúria. Edema, hipertensão arterial, proteinúria e hematúria podem acontecer. Petéquias e púrpura são manifestações incomuns.⁴ Atualmente tem sido aceita a apresentação da SHU sem a falência renal que a caracteriza. É a chamada SHU incompleta.^{3,6,28}

Características clínicas que identificam o paciente como tendo alta probabilidade de desenvolver a síndrome são vagas e podem mimetizar gastroenterites comuns, incluindo diarreia sanguinolenta, cólica abdominal, náuseas e vômitos, além de sintomas sugestivos de infecção de vias aéreas superiores. Febre pode ser baixa ou não estar presente. Prolapso retal pode estar associado em cerca de 10% dos casos.⁴ Crianças com suspeita de infecção por EHEC associada a colite hemorrágica ou doença pneumocócica que evolui com queda da função renal devem ser acompanhadas de perto no intuito de evidenciar a presença de anormalidades renais ou hematológicas que possam necessitar de intervenção precoce.^{3,28}

Ausência do pródromo diarréico e de infecção por STEC são indicadores de prognóstico renal pobre. Foram descritos casos de SHU relacionada a infecção por STEC sem o pródromo diarréico, o que leva a crer que toxinas shiga são capazes de translocar a mucosa intestinal e atingir células endoteliais mesmo sem causar alterações gastrointestinais.^{5,12}

Aproximadamente dois terços das crianças na fase aguda da SHU requerem terapia de diálise e um terço apresenta comprometimentos renais menos severos.¹² A falência renal pode levar a hipertensão arterial, oligúria e anúria, podendo esses sinais iniciarem no início da doença.⁴ Algumas crianças nunca irão recuperar a função renal e serão submetidas a terapia dialítica de forma crônica. Aquelas que se recuperam na fase aguda ainda têm risco maior de, no futuro, desenvolver doença renal.^{10,12}

A recuperação renal acontece em média dentro de duas a três semanas e faz parte da história natural da doença melhora total da taxa de filtração glomerular até o final do primeiro ano de diagnóstico da doença. No entanto, alguns pacientes apresentam anúria prolongada, necessitando de alguns meses até completa normalização da função renal. Uso de terapia dialítica por até 40 meses já foi documentado após síndrome hemolítico-urêmica. Aproximadamente 50 a 95% dos pacientes têm total recuperação da função renal. Existe correlação entre a histologia renal encontrada no início da doença e sua evolução. Virtualmente todos os pacientes com necrose cortical permanecem com algum grau de lesão renal crônica.³ Mesmo anos após o evento agudo, pacientes que tiveram função renal aparentemente recuperada podem experimentar declínio secundário e falência renal grave.^{8,10}

O aumento da pressão glomerular associado à hiperfiltração na fase de recuperação da SHU pode levar a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, causando hipertensão a longo prazo.¹²

O prognóstico da criança com síndrome hemolítico-urêmica depende de diversos fatores e é assunto controverso na literatura. O tempo de oligúria / anúria tem sido demonstrado como o melhor fator preditor para complicações tardias. Em geral, quanto maior o tempo de oligúria pior o prognóstico. Estudos demonstraram que se o tempo de oligúria ou anúria for superior a oito dias a chance de desenvolver doença renal terminal é maior.^{6,10,12} Outros fatores importantes considerados como condições de mau prognóstico, uma vez instalada a doença, são leucocitose >20.000 com neutrofilia, altos valores de uréia e creatinina plasmáticas, sintomas sugestivos de comprometimento do sistema nervoso central, colite isquêmica e hipertensão. Necessidade de diálise por mais de quatro semanas também é considerado fator de mau prognóstico assim como gravidade da falência renal aguda e níveis crescentes de proteína C reativa e as citocinas IL1 β , IL6 e interleucina 10 (IL10).^{6,10,30}

Certos estudos examinaram a significância da biópsia renal realizada na fase aguda da doença. Notou-se que os pacientes com necrose cortical ou microangiopatia trombótica em artérias tinham pior prognóstico quando comparados aos pacientes com lesões isoladas em glomérulos. Quando há lesão apenas glomerular, comprometimento de mais de 50% dos glomérulos têm pior prognóstico. Outras pesquisas sugeriram pior prognóstico nos casos de SHU que ocorrem durante inverno.^{6,10}

Estudos com grande proporção de pacientes que perdem o seguimento ambulatorial apresentam grande número de casos que evoluem com seqüela renal crônica. Há comprovações de que mesmo os pacientes que na fase aguda têm comprometimento renal leve, com débito urinário adequado, podem apresentar seqüela renal durante o acompanhamento ambulatorial. Tais seqüelas são observadas como hipertensão arterial e proteinúria, podendo chegar a doença renal crônica com necessidade de diálise.⁶

Existe consenso em manter acompanhamento dos pacientes recuperados da fase aguda pelo menos uma vez por ano, com monitorização da pressão arterial, aferição de proteinúria e da taxa de filtração glomerular. A duração do seguimento e os níveis de corte que devem ser considerados nos exames complementares ainda não foram decisivamente estabelecidos.⁶ Além de avaliar função renal é importante manter sistemática monitorização oftalmológica, particularmente nos pacientes com SHU atípica e alterações no fator H do complemento. Isso porque comprometimento ocular pode acontecer em momento diferente da disfunção renal, e terapia com plasma (tanto infusão de plasma fresco como plasmaferese) é indicada nesses casos.²⁴

Um regime ótimo para monitorar o status da criança que aparentemente se recuperou da SHU ainda não foi estabelecido.¹⁰ O estudo de Oakes *et al.*, publicado em 2008, faz algumas recomendações quanto ao acompanhamento a longo prazo de pacientes que tiveram diagnóstico de D+SHU. O estudo orienta que todos os pacientes devem ser avaliados anualmente durante a primeira década de seguimento depois, se mantiverem aspectos observados normais, a cada dois anos durante a segunda década e a cada cinco anos durante toda a vida. A avaliação do paciente deve incluir aferição de taxa de filtração glomerular, cálculo da razão albumina/creatinina (microalbuminúria) usando a primeira urina da manhã e cuidadosa aferição da pressão arterial. Aqueles que apresentarem sinais de hiperfiltração (microalbuminúria e/ou proteinúria) devem ser avaliados com mais freqüência principalmente durante a gestação e quando idosos.⁸

O declínio na função renal pode ser explicado pela redução do número de néfrons funcionais e secundária injúria por hiperfiltração, que se torna o pivô na progressão do dano renal. Sabe-se que a aferição da microalbuminúria parece aumentar os valores preditivos positivo e negativo associados a complicações renais crônicas. No entanto, informações obtidas até o momento sugerem que seqüelas da síndrome hemolítico-urêmica não podem ser detectadas até que quantidade substancial de tempo tenha passado.¹⁰

A SHU clássica induzida por bactéria do trato gastrintestinal (EHEC) tem uma evolução mais favorável do que quando se trata de uma SHU atípica. Quando o fator desencadeante da SHU atípica é o pneumococo, há maior probabilidade de o paciente evoluir com seqüelas crônicas.¹²

Nos casos de P-SHU a mortalidade está entre 29 a 50% e o óbito ocorre durante a doença aguda, podendo ser relacionado a complicações graves da infecção e não à falência renal diretamente. Recorrência não tem sido descrita, o que leva a crer que, como na SHU típica, na P-SHU ocorre um único insulto ao rim. A evolução a longo prazo também pode ser análoga aos casos de SHU clássica, sendo que o número dos sobreviventes que evoluem com seqüela renal crônica varia de 8 a 30%, podendo a doença renal crônica aparecer até 17 anos após o quadro agudo.^{11,36}

SHU induzida por neoplasia ou quimioterapia tem prognóstico pior mesmo se realizado tratamento adequado. Pacientes que no início da síndrome apresentam doença em remissão total ou parcial parecem ter aumento da sobrevida no primeiro ano.³⁰

4.8 – EXAMES COMPLEMENTARES

Síndrome hemolítico-urêmica não pode ser diagnosticada sem a evidência de anemia hemolítica. Além disso, o *European Study Group on Hemolytic Uremic Syndrome and Related Disorders* sugere que a causa da SHU deve ser determinada, devendo-se ter em mente que causas infecciosas podem estar relacionadas a outras desordens (como alterações genéticas).^{4,12}

Exames buscando alterações decorrentes de herança genética ou mutações que podem levar à precipitação da doença, principalmente de sua forma atípica, devem ser feitos. Para isso, inicialmente devem ser titulados valores plasmáticos das proteínas do sistema complemento C3, C4 (ambos fazem parte da avaliação básica do sistema

complemento), FB, FH, FHR1 e FI (esses últimos medidos com métodos imunoquímicos – ELISA, imunodifusão radial e nefelometria – ou com análise funcional). Os valores de referência variam de acordo com o laboratório. Análise da expressão da MCP geralmente é feita usando granulócitos ou monócitos do sangue periférico com análise citométrica de fluxo. Defeitos funcionais no fator H podem ser detectados com simples teste de hemólise. Aferição dos níveis de proteínas e suas funções plasmáticas devem ser complementadas com avaliação genética. Análise por seqüenciamento direto dos genes responsáveis pela codificação de FH, FI e MCP é o método de escolha.^{19,21,26} Como 10% dos pacientes apresentam mutações em dois reguladores do complemento, screening deve ser feito para avaliar todos os genes sabidamente envolvidos na patogênese da SHU.²⁶ Além disso desregulação no controle do sistema complemento pode ser identificado com redução da atividade de APH50 e CH50 e surgimento de produtos da degradação do C3, o C3d.²⁹

Diagnóstico de auto-anticorpos contra o fator H é feito com a identificação desses anticorpos no plasma do paciente usando método ELISA.^{16,26} IgG anti-fator H representa marcador útil na monitorização da evolução da doença e eficácia do tratamento, bem como durante acompanhamento dos pacientes transplantados.⁸ Coleta de amostra de plasma do paciente e de seus pais deve ser feita no intuito de elucidar se o caso em questão é decorrente de mutação nova ou de doença familiar.^{19,21}

Achados hematológicos incluem destruição e fragmentos de eritrócitos, além de reticulocitose considerável. A anemia aparece em todos os pacientes com a síndrome.⁴ Quando associada a infecção por *E. coli*, a queda súbita do hematócrito aparece após aproximadamente um dia da contaminação. Em 92% dos pacientes acontece plaquetopenia, sendo que o tempo de duração desta alteração não tem relação comprovada com o prognóstico. O teste de Coombs direto é caracteristicamente negativo e leucocitose moderada costuma acompanhar a anemia hemolítica.^{3,4,12,30}

Esfregaço de sangue periférico revela número aumentado de esquizócitos, policromasia e, em algumas vezes, células vermelhas nucleadas. Este último fato pode representar não apenas resposta compensatória como também dano à medula óssea, resultado de oclusão vascular intra-medular. Outros indicadores de hemólise intravascular incluem aumento massivo dos níveis de desidrogenase láctica (DHL) e baixos níveis (ou indetectáveis) de haptoglobulina, além de icterícia (hiperbilirrubinemia às custas de bilirrubina indireta).^{3,4,12,30}

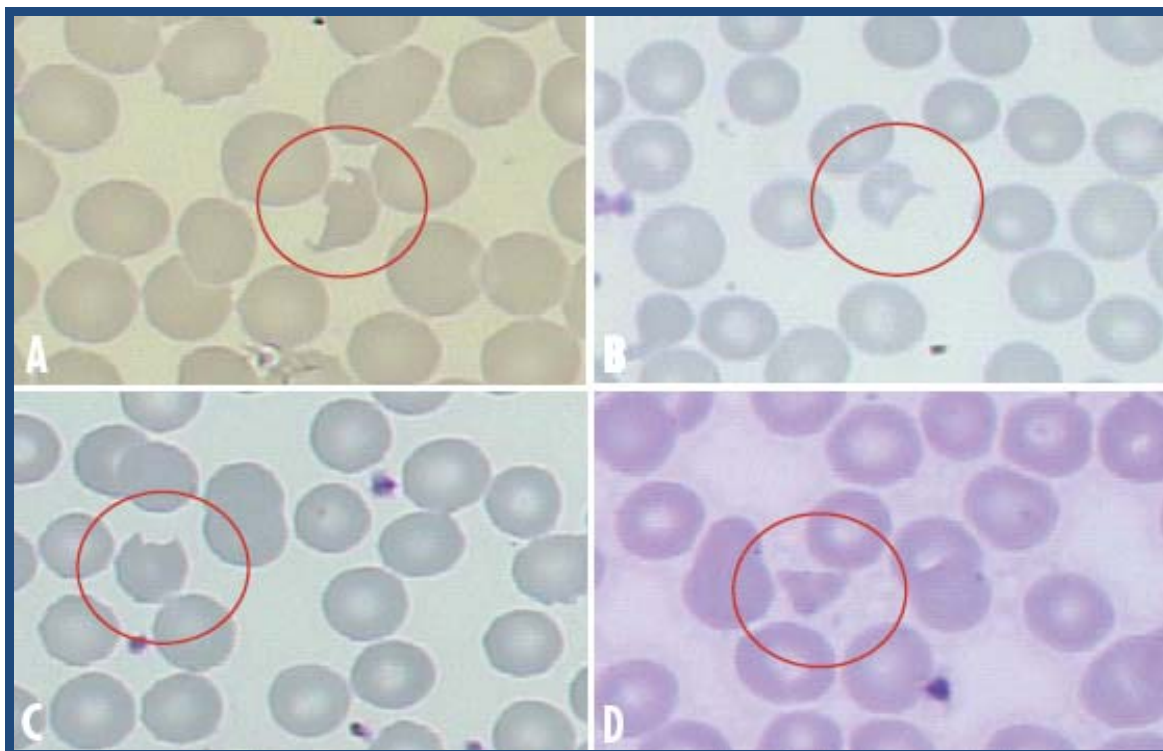


FIGURA 6 – Esquizócitos observados em esfregaço de sangue periférico: A – fragmento irregular / B – capacete / C – mordida / D – triângulo.

FONTE: Silva, RFN. Significado da presença de esquizócitos no sangue periférico de gestantes com pré-eclâmpsia. *Rev Bras Gin Obstet* 2008;30:406-12

Biópsia de medula óssea geralmente mostra hiperplasia eritróide e número aumentado de megacariócitos. Tempo de protrombina, tempo de tromboplastina e níveis de fibrinogênio são normais. Isso diferencia a SHU da coagulação intravascular disseminada (CIVD). Ocorre aumento da atividade do fator inibidor do plasminogênio1 e aumento de fibrina e trombina, manifestados por altas concentrações de D-dímeros e fragmentos de protrombina 1 e 2. Elevação dos níveis de troponina I deve ser atribuída à isquemia.³⁰

Durante a fase aguda da doença outras substâncias plasmáticas devem ser monitorizadas (FIGURA 7), no intuito de avaliar comprometimento extra-renal. São elas: amilase, lipase, glicose e pesquisa da função hepática.¹² Exames de imagem (de preferência ressonância nuclear magnética) são necessários em pacientes sintomáticos do ponto de vista neurológico e também quando há comprometimento oftalmológico.^{3,4,12,30,40}

Acompanhamento da função renal deve ser feito tanto durante a fase aguda como após remissão aparente da doença. Hematúria (geralmente microscópica) e proteinúria subnefrótica são os achados mais freqüentes no início da doença. Queda no clearance de creatinina pode ser encontrada na fase aguda, dependendo do grau de acometimento renal. A taxa de filtração glomerular pode ser estimada a partir da aferição da creatinina

plasmática ou da medida da creatinina em urina de 24 horas. Aferição da proteinúria deve ser realizada, principalmente durante seguimento após fase aguda da doença.^{3,4,12,30} Microalbuminúria é considerada indicador precoce de lesão por hiperfiltração e tem sido identificada como preditor de doença renal progressiva.¹⁰

O diagnóstico laboratorial de infecção por STEC pode ser feito através de combinação de diferentes técnicas laboratoriais.^{3,5} A cultura fecal deve ser feita para confirmar a etiologia da SHU, no entanto amostras obtidas em fase tardia da infecção (seis dias ou mais após o início dos sintomas) ou após início de antibioticoterapia não são úteis. O resultado da coprocultura é positivo em cerca de 50% dos casos em que o diagnóstico sorológico é confirmado.^{3,4,24,28} Cultura fecal pode ser feita no meio Sorbitol MacConkey assim como no meio de rotina.^{3,11,18,25} Apesar de aproximadamente 5% das *E. coli* fecais não serem fermentadoras no meio sorbitol, a maioria das *E. coli* O157 não fermentam nesse meio. Se esse teste for sugestivo, um estudo confirmatório deve ser feito (demonstração do tipo de LPS ou presença de toxina ou genes que codificam as toxinas).²⁸

Os ensaios sorológicos são métodos mais sensíveis para o diagnóstico da infecção e permanecem positivos por mais de oito semanas.^{3,5} No plasma sanguíneo, sorologias para anticorpos anti-LPS de cinco importantes sorogrupos (O157, O26, O103, O111 e O145) podem ser realizados pelo método ELISA. Imunoblotting pode ser feito para confirmar o sorogrupo específico.⁵ Ribotipagem, eletroforese ou análise multivariada podem ser usadas para documentar que uma determinada cepa é responsável por um surto. Para identificar sorotipos não-O157 deve ser feita pesquisa fecal de toxinas, tanto com imunoenaios enzimáticos como teste de aglutinação do látex.²⁸

Diagnóstico de P-SHU requer evidência microbiológica de doença pneumocócica invasiva, ou seja, isolamento do microrganismo em cultura de sangue ou de outras secreções corpóreas (líquor, líquido pleural, peritoneal, pericárdico e articular), exceto aspirados traqueais, de seios da face e de orelha média.¹¹ O resultado de cultura de sangue usualmente positiva após 14 a 18 horas de inoculação da cultura no meio. A chance de uma cultura ser positiva é maior se forem seguidas técnicas adequadas. Isso inclui grande volume de fluido (5 a 7 ml), uso de grande volume de meio de cultura e inoculação em ratos. Coloração Gram de fluidos corporais infectados pode ser feito, já que o achado de diplococo gram-positivo sugere a etiologia pneumocócica. No entanto, outros streptococos possuem aparência microscópica similar, sendo o achado apenas sugestivo da infecção pneumocócica.^{34,35} O sorotipo envolvido pode ser detectado.³⁶

Teste para verificar ativação do antígeno-T pode ser útil na avaliação da possibilidade da infecção pneumocócica invasiva evoluir com SHU.³⁶ Identificação precoce do antígeno-T nos pacientes com doença pneumocócica invasiva parece ser relevante para a prática clínica. Isso porque a ativação desse antígeno acontece previamente à queda dos níveis de hemoglobina e plaquetas.¹¹

ANEMIA – hemoglobina varia entre 5 e 9g/dl
AZOTEMIA
HAPTAGLOBULINA DECRESCENTE
PCR ELEVADA
HEMATÚRIA
HEMÓLISE
DESIDROGENASE LÁTICA (DHL) COM NÍVEIS CRESCENTES
LEUCOCITOSE
COOMBS NEGATIVO
PROTEINÚRIA
CONTAGEM DE RETICULÓCITOS AUMENTADA
CULTURA FECAL POSITIVA PARA <i>E. coli</i> PRODUTORA DE VEROTOXINAS
TROMBOCITOPENIA – plaquetas < 150.000/mm ³

FIGURA 7 - Anormalidades laboratoriais comuns na SHU

FONTE: adaptado de Razzaq (2006)⁴

4.9 – COMPLICAÇÕES

Complicações da SHU podem envolver diversos sistemas (FIGURA 8), incluindo os sistemas gastrointestinal e renal, sistema nervoso central, miocárdio e músculos esqueléticos. É muito importante avaliar a extensão e a gravidade do comprometimento extra-renal, já que tais complicações são as que mais contribuem para a mortalidade nesta patologia.¹²

A complicação renal mais grave é a insuficiência renal crônica. Aproximadamente 12% dos pacientes com SHU evoluem com falência renal terminal ou óbito. Dos sobreviventes da síndrome, 25% demonstram seqüelas renais crônicas.¹² Complicações adicionais incluem hipertensão e proteinúria.⁴ Devido ao dano renal, há comprometimento

do equilíbrio cardiovascular, podendo ocorrer inclusive edema pulmonar se não houver cuidado ao administrar fluidos.¹²

Monitorização ambulatorial da pressão arterial em pacientes recuperados da doença mostrou anormalidades em diversas crianças, mesmo naquelas que receberam alta normotensas.¹²

Em média 10 a 33% dos pacientes com a síndrome desenvolvem comprometimento do sistema nervoso central.^{4,12} Acredita-se que tal comprometimento seja decorrente de microangiopatia trombótica local e conseqüentes hipóxia e isquemia, da hipertensão, da ação direta de citotoxinas envolvidas no processo e de alterações metabólicas como hipernatremia e hipocalemia.^{6,24,30} Esses pacientes podem evoluir com sonolência, irritabilidade, confusão mental, alteração do nível de consciência, hemiparesia, acidente vascular encefálico, sinais e sintomas sugestivos de edema cerebral, convulsões e coma.^{4,12,30} Crianças que recebem alta sem lesões neurológicas não apresentam risco aumentado para problemas subclínicos com aprendizado ou atenção. No entanto, os que apresentam sintomas neurológicos importantes durante a fase aguda têm chance aumentada de seqüelas neurológicas, incluindo hiperatividade, déficit de atenção, retardo mental e dificuldade na coordenação motora fina.¹² O envolvimento do sistema nervoso central tem alta correlação com desfecho fatal.^{3,4}

No aparelho digestivo, colite severa pode resultar em necrose transmural e perfuração intestinal.¹² Acidose refratária mesmo à diálise sugere isquemia ou necrose intestinal.³⁰ Edema pancreático, indicativo de pancreatite, pode ser detectado com ultrassonografia abdominal. A pancreatite pode evoluir com diabetes melitus insulino dependente, transitória ou não, devido a decréscimo na função das células beta pancreáticas. Outras alterações a longo prazo incluem formação de cálculo biliar e perfuração colônica após aparente recuperação do paciente.¹²

Em casos raros pode ocorrer rabdomiólise nos músculos esqueléticos e danos ao miocárdio.¹² Foi descrito recentemente envolvimento ocular em criança diagnosticada com SHU associada a anormalidades do fator H do sistema complemento. Em pacientes com SHU típica distúrbios da visão já foram descritos. As anormalidades oftalmológicas podem acontecer graças a manifestações imunes e hematológicas levando a descolamento de retina, hemorragia coroidal, hemorragia vítrea e trombose da artéria retiniana.^{29,40}

SISTEMA ACOMETIDO	MANIFESTAÇÕES
GASTROINTESTINAL	Perfuração intestinal
	Intussuscepção
	Pancreatite, podendo levar a diabetes
	Colite
NEUROLÓGICO	Alteração do nível de consciência
	Sintomas neurológicos focais
	Convulsões
RENAL	Insuficiência renal crônica
	Hematúria
	Hipertensão
	Proteinúria

FIGURA 8 - Complicações mais comuns na SHU

FONTE: Razzaq (2006)⁴

4.10 – DIAGNÓSTICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Em 1996 o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estabeleceu definições para diagnóstico de síndrome hemolítico-urêmica pós-diarréica (FIGURAS 9 e 10). Tais definições incluem critérios laboratoriais para o diagnóstico e classificação em casos prováveis e confirmados.^{2,11}

Na fase inicial da doença, pode ser difícil fazer o diagnóstico diferencial com patologias comuns na infância (FIGURA11). O médico assistente deve estar atento aos dados da história clínica e do exame físico para descartar outras patologias.^{2,11}

CRITÉRIOS LABORATORIAIS PARA DIAGNÓSTICO	Anemia aguda com alterações microangiopáticas evidenciadas (esquizócitos, células em capacete e hemácias crenadas)
	Lesão renal aguda evidenciada por hematúria, proteinúria ou elevação dos níveis de creatinina (maior ou igual a 1,0mg/dl em crianças menores de 13 anos ou maior ou igual a 1,5 mg/dl em crianças de 13 anos ou mais ou ainda aumento maior ou igual a 50% em relação ao valor de base do paciente)
	Plaquetopenia pode acontecer, mas não é obrigatório que seja detectada no início da instalação da doença. No entanto, se os níveis de plaqueta sete dias após o início de diarreia aguda não for $< 150.000/\text{mm}^3$ outro diagnóstico deve ser considerado.

FIGURA 9 - Critérios diagnósticos de SHU pós-diarréica de acordo com o CDC

FONTE: Avner (2007)²

CASO PROVÁVEL	Doença aguda diagnosticada como SHU que preenche os critérios diagnósticos em paciente que não tem história clara de diarreia sanguinolenta nas três semanas que precedem a doença
	Doença aguda diagnosticada como SHU em paciente que tem história clara de diarreia aguda ou sanguinolenta e que preenche os critérios laboratoriais exceto por não serem confirmadas alterações microangiopáticas.
CASO CONFIRMADO	Doença aguda diagnosticada como SHU que preenche tanto os critérios laboratoriais como apresenta história clara de diarreia aguda ou sanguinolenta nas três semanas que antecedem o início da doença.

FIGURA 10 - Classificação do caso de SHU pós-diarréica de acordo com o CDC

FONTE: Avner (2007)²

PATOLOGIA	SINAIS E SINTOMAS QUE DIFEREM DA SHU
ABDOME AGUDO -Apendicite	Dor abdominal piora com o tempo, abdome tenso, com defesa à palpação. - Ausência de anemia ou trombocitopenia; dor em quadrante inferior direito do abdome é mais comum.
GASTROENTERITE AGUDA	Dor abdominal menos intensa, defecação não é dolorosa.
COLITE	Não há febre, aumento da contagem de leucócitos em amostra fecal.
CIVD	Baixos níveis de fibrinogênio, tempo de protrombina e de tromboplastina parcial alargados.
DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	Diarréia alternante com constipação, náuseas, perda ponderal, febre alta.
INTUSSUSCEPÇÃO	Fezes tipo geléia de amora, cólicas episódicas.
LUPUS	Ausência de anticorpos anti-plaquetários, presença de anticorpos antifosfolípedes
TROMBOCITOPENIA TROMBÓTICA	Anormalidades neurológicas mais graves

FIGURA 11 - Diagnóstico diferencial de síndrome hemolítico-urêmica

FONTE: adaptado de: Razzaq (2006)⁴

4.11 – TRATAMENTO

Terapia de suporte inclui medidas como aporte nutricional, monitorização dos níveis de eletrólitos e manutenção da hidratação. São medidas cruciais para a boa evolução da doença.^{4,11,14} Sabe-se que ao retardar o diagnóstico e o tratamento de suporte o índice de mortalidade pode aumentar para 90%.³⁰

Estudos recentes comprovam que o volume oferecido na hidratação parenteral e, em especial, a quantidade de sódio ofertado ao paciente antes mesmo da síndrome se

instalar é fundamental na prevenção da anúria e da necessidade de diálise. Monitorização do estado hidroeletrólítico é importante para detecção precoce da falência renal. Pacientes que iniciam SHU com concentração plasmática normal de sódio tendem a não evoluir com oligoanúria. Se houver falência renal o manejo deve ser agressivo, com início de diálise assim que necessário.^{3,4,12,13,17}

Expansão volumétrica durante infecção por *E. coli* atua diminuindo as conseqüências da formação de trombos na microvasculatura. Isso porque com a expansão há melhora da perfusão renal, prevenindo desbalanço túbulo-glomerular devido a hipoperfusão e isquemia, além de manter o fluxo tubular. A presença de vômitos prejudica a hidratação oral e fluidos hipotônicos oferecidos via oral não são capazes de expandir o volume intravascular tão bem quanto fluidos isotônicos administrados via endovenosa. Outro fator importante é a melhora do desconforto ao comer e beber observado em crianças que recebem hidratação parenteral.¹³

Vale ressaltar a importância do equilíbrio volumétrico. Crianças com azotemia representam um desafio neste sentido. Expansão volumétrica contínua tem ação nefroprotetora, mas se necrose tubular é inevitável o volume oferecido pode precipitar sobrecarga e levar a edema pulmonar.^{13,30} Estudos observaram que volume deve ser oferecido até que o nível de plaquetas se normalize ou até que haja sinal de sobrecarga.¹³

O tratamento da falência renal aguda inclui manejo do equilíbrio hidro-eletrólítico, terapia anti-hipertensiva e dieta hipossódica se houver hipertensão, além do início de terapia dialítica quando apropriado. O tempo médio de diálise é de dez a 32 dias, e tanto a diálise peritoneal como a hemodiálise têm sido usadas quando há falência renal importante na fase aguda. De forma geral parece não haver preferência de uma em relação a outra. Há questionamentos quanto ao fato da diálise peritoneal poder levar a risco maior de peritonite em pacientes com diarréia sanguinolenta. Além disso, é recomendado o uso da hemodiálise precoce se houver indícios de tratar-se de SHU atípica.^{11,12} Se houver envolvimento miocárdico ou falência renal importante, hemodiálise deve ser prontamente indicada.^{15,18,26,30}

Apesar de não haver informação que evidencie sua eficácia, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores de angiotensina são os medicamentos de escolha na pediatria para o tratamento da hipertensão. Os IECA, apesar de diminuírem a filtração na fase aguda da doença, podem ter efeito nefroprotetor em pacientes com proteinúria persistente.^{3,12}

Plasmaferese tem sido comprovadamente eficaz em adultos com SHU e PTT, porém sua eficácia em crianças ainda não foi comprovada. Esta medida pode ser tomada em alguns pacientes selecionados (aqueles com grande risco para prognóstico ruim, alteração genética que leve a desordem no sistema complemento e principalmente quando há comprometimento neurológico) na fase aguda da doença.^{5,12,18,30}

Tanto a plasmaferese quanto a infusão de plasma fresco correspondem à primeira linha de tratamento se houver diagnóstico de SHU atípica, apesar de ainda existirem debates quanto à eficácia já que não existem estudos controlados e randomizados sobre o assunto. Há indícios de que a plasmaferese é mais eficaz que a infusão de plasma fresco, já que com a terapia de troca ocorre remoção de toxinas envolvidas na patogênese da doença além de infusão de maior volume de plasma.^{15,18,26,30}

Para infusão de plasma, recomenda-se 30 a 40ml/Kg no primeiro dia e 10 a 20ml/Kg/dia nos dias subseqüentes.^{15,26} Na terapia de troca, usa-se um volume plasmático (40ml/Kg), realizada uma vez ao dia.^{15,26,30} Em pacientes com pouca resposta inicial ao tratamento, pode-se intensificar a troca, que pode ser feita duas vezes ao dia.³⁰ O tratamento deve durar até o mínimo de dois dias após a completa remissão da doença, o que ocorre quando há normalização dos níveis de plaquetas e LDH ou melhora dos sintomas neurológicos, ou ambos.^{15,26,30}

Recentemente têm sido indicadas terapias específicas quando o paciente tem diagnóstico de SHU atípica devido a auto-anticorpos. Plasmaferese promove remoção de auto-anticorpos; infusão de plasma fresco leva a diluição dos auto-anticorpos e suplementa fatores reguladores do sistema complemento; medicações imunossupressoras incluindo corticóides, micofenolato mofetil, o anticorpo monoclonal C5 - eculizumab e o anticorpo CD20 - rituximab podem ser úteis na remissão da doença, porém não há confirmação no meio científico.^{18,20}

Transfusão de plaquetas não é recomendada por poder exacerbar o processo trombótico vigente durante a doença, levando a formação de microtrombos, isquemia tissular com conseqüente piora principalmente dos danos neurológicos. No entanto, deve-se avaliar a relação custo benefício, podendo-se levar em consideração a infusão de concentrado de plaquetas quando houver sangramento ativo ou necessidade de procedimento cirúrgico.^{4,12,24,30}

Transfusão de concentrado de hemácias pode ser necessária para correção agressiva da anemia, que pode deteriorar o estado do paciente podendo levar a comprometimento

respiratório e cardiovascular.⁴ É indicada quando percebe-se queda rápida dos níveis de hemoglobina e hematócrito. O concentrado de hemácias deve ser infundido durante duas a quatro horas e nesse período deve ser avaliada a necessidade do uso de diuréticos, no intuito de evitar a progressão para o edema pulmonar.¹²

Há contra-indicação absoluta de plasmaferese e infusão de plasma se SHU for induzida por infecção pneumocócica. Isso porque o plasma contém IgM anti-T que pode exacerbar a doença. Nesses casos o tratamento baseia-se fundamentalmente em antibioticoterapia.^{15,36}

O uso de antibióticos é controverso. Estudos demonstram que os pacientes que receberam antibióticos e evoluíram com SHU foram os que apresentavam maior gravidade do quadro antes mesmo da complicação instalada. Fica difícil, então, analisar a situação. Atualmente, a recomendação é levar em conta o estado clínico do paciente e se houver necessidade de antibioticoterapia, principalmente se houver suspeita de SHU atípica, não evitá-la.^{1,13,17}

Geralmente, a evolução da infecção por *E. Coli* para SHU não pode ser evitada. Atualmente, não é possível fazer recomendações quanto ao uso de antibióticos durante infecções por EHEC com base nas informações disponíveis.²⁸ Estudos no Japão têm demonstrado que a fosfomicina quando usada precocemente (nos primeiros três dias da contaminação) pode melhorar o prognóstico da doença e inibir a evolução para a doença.^{1,24} Experimentos *in vitro* e em animais sugerem que azitromicina pode ser particularmente uma droga útil a ser analisada em estudos clínicos futuros.^{28,33}

Uso de agentes inativadores da toxina shiga em crianças com colite hemorrágica tem recebido muita atenção pela comunidade científica. No entanto, pode representar uma estratégia que não altere a evolução da doença.^{24,28} Probióticos são comprovadamente benéficos no tratamento de infecções diarréicas devido a diversos efeitos: eles inibem ou matam o patógeno, competem com o patógeno na adesão à parede do intestino, inibem a produção de toxina e competem por nutrientes, além de melhorarem a resposta imune do hospedeiro.³³ No estudo de Carey *et al.*⁴² *Lactobacillus*, *Pediococcus* e *Bifidobacterium* foram avaliados usando PCR comparativo em tempo real, sendo associados a infra-regulação da Stx2 secundária à produção de ácidos e conseqüente alteração no pH intestinal.²⁴

Corticóides têm sido motivo de controvérsia e na maioria das vezes são ineficazes.⁴ Os anti-diarréicos são contra-indicados, sendo considerados fator de risco para

desenvolvimento de SHU (como visto anteriormente).^{4,12,17,24} Anti-inflamatórios não-hormonais podem piorar a evolução da doença, já que diminuem o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular.³ Não foram achados efeitos benéficos no uso de AAS, heparina e anti-oxidantes.^{19,24}

Necessidade de transplante renal em pacientes com SHU clássica é rara (0 a 10%). Estudos recentes demonstraram que a recorrência nesta forma da doença é exceção. Assim, quando indicado o transplante pode ser realizado sem risco aumentado de falha do transplante devido a patologia de base.^{12,30}

Já nos pacientes com SHU atípica, o índice de recorrência da doença após transplante é maior (podendo chegar a 60%), já que grande parte dos pacientes apresenta alterações genéticas envolvidas na patogênese da doença, e a sobrevida no primeiro ano é menor que 30%.^{15,26,30} Por isso, o risco de haver recidiva da doença após transplante renal é aumentado. Transplante combinado de rim e fígado pode ser alternativa útil nesses casos, já que os fatores H e I são produzidos no fígado. No entanto, dos quatro pacientes com SHU submetidos a esta modalidade de transplante em todo o mundo, apenas um sobreviveu.^{15,29} A sobrevivência desse paciente e o bom funcionamento dos órgãos transplantados foram relacionados ao uso de plasma antes do transplante.²⁶

Esplenectomia foi associada a remissão da doença em pacientes que não responderam bem ao tratamento com plasma. No entanto nos casos em que foi tentada representou tentativa inefetiva e aumentou morbi-mortalidade. Atualmente não há consenso sobre quais pacientes seriam beneficiados com esplenectomia. Em alguns poucos pacientes com trombose microvascular extensa observada na biópsia renal acompanhada de hipertensão refratária e sinais de encefalopatia hipertensiva, nefrectomia bilateral foi realizada com sucesso.²⁶

Pacientes que desenvolveram SHU durante uso de medicamentos como ciclosporina e tacrolimus devem interromper o uso da droga. Sirolimus tem sido usado como alternativa nos pacientes que não podem permanecer sem tratamento para a doença de base.²⁶

A vacina anti-pneumocócica conjugada heptavalente promove imunidade contra os sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F. Waters *et al.*²⁹ demonstraram que pacientes com SHU devido a infecção pneumocócica estavam infectados com sorotipo presente na vacina em pequena parcela dos casos. Sendo assim, mesmo com o uso da vacina heptavalente a doença pneumocócica invasiva pode continuar levando à SHU, sem diminuição em sua

incidência.^{25,37} Vacinas anti-toxina e anti-adesina têm sido investigadas para o uso em humanos com infecção por STEC.²⁴

Autoridades da saúde pública devem ser notificadas precocemente na suspeita de surtos da infecção por STEC, no intuito de interromper a disseminação do patógeno. Mesmo em crianças bem assistidas desde o início da doença, lesão renal não é totalmente evitável. Para prevenir SHU é preciso prevenir infecção por STEC. Falha no reconhecimento precoce e diagnóstico dessa complicação pode ter resultados catastróficos.^{28,33}

5. CONCLUSÕES

Síndrome hemolítico urêmica é uma patologia que apresenta expressiva prevalência na população pediátrica, tendo sua incidência aumentado desde o primeiro relato. Na prática clínica é possível notar que tal diagnóstico é raro na emergência pediátrica, o que leva a crer que a identificação da doença não tem sido feita como deveria, caracterizando o subdiagnóstico.

Terapia de suporte é sabidamente medida decisiva na evolução da doença. Aporte hídrico, controle de distúrbios eletrolíticos, suporte nutricional e início precoce de terapia dialítica quando há indicação podem reduzir a possibilidade de seqüelas. É importantíssimo identificar crianças com risco maior de evoluir com prognóstico ruim, já que essas podem ser beneficiadas com tratamentos específicos.

Determinação do fator desencadeante da doença, seja ele infeccioso ou genético, deve ser estimulada tanto para adequado tratamento do indivíduo doente como para promover melhor entendimento da patologia. Nos últimos 15 anos, mesmo com surgimento de técnicas laboratoriais avançadas, os estudos sobre essa síndrome oferecem pobre caracterização dos pacientes acometidos.

Medidas preventivas podem ser adotadas. Em países desenvolvidos infecção por STEC deve ser notificada às autoridades de saúde no intuito de identificar prováveis focos de contaminação e evitar surtos da doença e suas complicações. A vacina anti-pneumocócica reduz expressivamente o número de crianças acometidas por doença pneumocócica invasiva. A introdução dessa vacina no calendário vacinal do sistema público de saúde pode representar medida preventiva para SHU atípica, que tem pior prognóstico.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – Safdar N, Said A, Gangnon RE, Maki DG. Risk of Hemolytic Uremic Syndrome After Antibiotic Treatment of *Escherichia coli* O157:H7 Enteritis: A Meta-analysis. *JAMA* 2002;288(8):996-1001.
- 2 – Avner ED. Hemolytic-Uremic Syndrome. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB: Nelson textbook of Pediatrics. 18th ed. Saunders: Elsevier, 2007; 2181-2.
- 3 – McCrae KR, Sadler JE, Cines DB. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and the Hemolytic Uremic Syndrome. In: Hoffman R, Benz EJ, Shatil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE *et al.*: Hematology: Basic Principles and Practice, 5th ed. Churchill Livingstone: Elsevier, 2008; 2106-11.
- 4 – Razzaq S. Hemolytic Uremic Syndrome: An Emerging Health Risk. *Am Fam Physician* 2006;74:991-6.
- 5 – Gianviti A, Tozzi AE, De Petris L, Caprioli A, Ravà, L, Edefonti, A *et al.* Risk factors for poor renal prognosis in children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1229-35.
- 6 – 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;290(10):1360-70.
- 7 – Espié E, Grimont F, Mariani-Kurkdjian, P, Bouvet P, Haeghebaert S, Filliol I *et al.* Surveillance of Hemolytic Uremic Syndrome in Children Less Than 15 Years of Age, a System to Monitor O157 and Non-O157 Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Infections in France, 1996-2006. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:595-601.
- 8 – Oakes RS, Kirkham JK, Nelson RD, Siegler RL. Duration of oliguria and anuria as predictors of chronic renal-related sequelae in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1303-8.
- 9 – Brandt J, Wong C, Mihm S, Roberts J, Smith J, Brewer E *et al.* Invasive Pneumococcal Disease and Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatrics* 2002;110:371-6.
- 10 – Lou-Meda R, Oakes RS, Gilstrap JN, Williams CG, Siegler RL. Prognostic significance of microalbuminúria in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007;22:117-120.
- 11 – Cestari, ALO, Vilela R, Kunisawa J, Lopes CE. Síndrome hemolítico-urêmica relacionada à infecção invasiva pelo *Streptococcus pneumoniae*. *Rev Paul Pediatr* 2008;26(1):88-92.
- 12 – Scheiring J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (SHU). *Pediatr Nephrol* 2008;23:1749-60.
- 13 – Ake JA, Jelacic S, Ciol MA, Watkins SL, Murray KF, Christie DL. Relative Nephroprotection During *Escherichia coli* O157:H7 Infections: Association With Intravenous Volume Expansion. *Pediatrics* 2005;115:673-80.

- 14 – Michael M, Elliot EJ, Craig JC, Ridley G, Hodson EM. Interventions for Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis* 2009;53(2):259-72.
- 15 – Kavanagh D, Goodship THJ, Richards A. Atypical haemolytic uremic syndrome. *British Medical Bulletin* 2006 78:5-22.
- 16 – Fremeaux-Bacchi V, Kemp EJ, Goodship JA, Dragon-Durey MA, Strain L, Loirat C *et al.* The development of atypical haemolytic-uraemic syndrome is influenced by susceptibility factors in factor H and membrane cofactor protein: evidence from two independent cohorts. *J Med Genet* 2005;42:852-6.
- 17 – Nataro JP. *Escherichia coli*. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG: Principles and Practice of Pediatrics Infectious Diseases, 3rd ed. Churchill Livingstone: Elsevier, 2008; 796-9.
- 18 – Skerka C, Józsi M, Zipfel P, Dragon-Durey M, Fremeaux-Bacchi V. Autoantibodies in haemolytic uremic syndrome (HUS). *Thromb Haemost* 2009;101:227-32.
- 19 – Zipfel PF, Skerka C. Complement dysfunction in hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:548-55.
- 20 – Skerka C, Licht C, Mengel M, Uzonyi B, Strobel S, Zipfel PF *et al.* Autoimmune forms of thrombotic microangiopathy and membranoproliferative glomerulonephritis: Indications for a disease spectrum and common pathogenic principles. *Molecular Immunology* 2009;46:2801-7.
- 21 – Abarategui-Guarrido C, Melgosa M, Peña-Carrión A, Jorge EG, Córdoba SR, López-Trascasa, M. *et al.* Mutations in Proteins of the Alternative Pathway of Complement and the Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Am J Kidney Dis* 2008;52:171-80.
- 22 – Edey MM, Mead PA, Saunders RE, Strain L, Perkins SJ, Goodship THJ *et al.* Association of a Factor H Mutation With Hemolytic Uremic Syndrome Following a Diarrheal Illness. *Am J Kidney Dis* 2008;51:487-90.
- 23 – Lynn RM, O'Brien SJ, Taylor CM, Adak GK, Chart H, Cheasty T *et al.* Childhood Hemolytic Uremic Syndrome, United Kingdom and Ireland. *Emerg Infect Diseases* 2005;11:590-6.
- 24 – Bavaro MF. *Escherichia coli* O157: What Every Internist and Gastroenterologist Should Know. *Current Gastroenterology Reports* 2009;11:301-6.
- 25 – Geary DF. Hemolytic Uremic Syndrome and *Streptococcus pneumoniae*: Improving our Understanding. *J Pediatr* 2007;151:113-4.

- 26 – Jokiranta TS, Zipfel PF, Fremeaux-Bacchi V, Taylor CM, Goodship TJH, Noris M. Where next with atypical hemolytic uremic syndrome? *Molecular immunology* 2007;44:3889-3900.
- 27 – 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;100-12.
- 28 – Cleary TG. The Role of Shiga-Toxin-Producing *Escherichia coli* in Hemorrhagic Colitis and Hemolytic Uremic Syndrome. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004;15:260-5.
- 29 – Zipfel PF, Heinem S, Józsi M, Skerka C. Complement and diseases: Defective alternative pathway control results in kidney and eye diseases. *Molecular Immunology* 2006;43:91-106.
- 30 – Kansa AA, Hassan NMA, Badr KF. Microvascular and Macrovascular Diseases of the Kidney. In: Brenner BM: Brenner and Rector's Kidney, 8th ed. Saunders: Elsevier, 2007, 1147-52.
- 31 – Furlan M, Lämmle B. Aetiology and pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uremic syndrome: the role of von Willebrand factor-cleaving protease. *Best Practice and Research Clinical Haematology* 2001;14:437-54.
- 32 – Elliot EJ, Robins-Brownie RM. Hemolytic uremic syndrome. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2005;35:305-44
- 33 – Marcos LA, DuPont HL. Advances in defining etiology and new therapeutic approaches in acute diarrhea. *Journal of Infection* 2007;55:385-93.
- 34 – Peter G, Klein JO. *Streptococcus pneumoniae*. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG: Principles and Practice of Pediatrics Infectious Diseases, 3rd ed. Churchill Livingstone: Elsevier, 2008; 725-32.
- 35 – Abramson JS, Overturf GD. *Streptococcus pneumoniae* (Pneumococcus). In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB: Nelson textbook of Pediatrics. 18th ed. Saunders: Elsevier, 2007; 1130-4.
- 36 – Waters AM, Kerekuk L, Luk D, Haq MR, Fitzpatrick MM, Gibert RD *et al*. Hemolytic Uremic Syndrome Associated with Invasive Pneumococcal Disease: The United Kingdom Experience. *J Pediatr* 2007;151:140-4.
- 37 – Sociedade Brasileira de Pediatria, Calendário Vacinal 2009. Disponível em <http://www.sbp.com.br> Acesso em 29/09/09.
- 38 – Andrade OVB, Dantas AKC, Miorin, L. A. Síndrome Hemolítico-Urêmica. In: Toporovski J, Mello VR, Filho DM, Benini V, Andrade OVB: Nefrologia Pediátrica. 2^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006; 241-5.

- 39 – Müthing J, Schweppe CH, Karch H, Friedrich AW. Shiga toxins, glycosphingolipid diversity, and endothelial cell injury. *Thromb Haemost* 2009;101:252-64.
- 40 – Anis L, Leroy S, Frémeaux-Bacchi V, Montchilova M, Pelosse B, Dunand O *et al.* Ocular involvement in hemolytic uremic syndrome due to factor H deficiency – are there therapeutic consequences? *Pediatr Nephrol* 2007;22:1967-70.
- 41 – Repetto HA. Epidemic haemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int* 1997;52:1719-8.1
- 42 – Carrey CM, Kostrzynska M, Ojha S, Thompson S. The effect of probiotics and organic acids on shiga-toxin 2 gene expression in enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *J Microbiol Methods* 2008;73:125-32.