



Ministério da Saúde

Instituto Nacional de Câncer

Coordenação de Ensino

Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Transplante de Medula Óssea

PAULA BARRETO DIAS DE ARAUJO

**MICROANGIOPATIA TROMBÓTICA ASSOCIADA AO
TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE MEDULA ÓSSEA**

Rio de Janeiro

2025

PAULA BARRETO DIAS DE ARAUJO

**MICROANGIOPATIA TROMBÓTICA ASSOCIADA AO
TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE MEDULA ÓSSEA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Curso de Aperfeiçoamento
nos Moldes Fellow em Transplante de
Medula Óssea

Orientadora: Dra. Maria Cláudia Rodrigues Moreira

Revisão: Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2025

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Kátia Simões CRB7/5952

A663m Araujo, Paula Barreto Dias de.
Microangiopatia trombótica associada ao transplante alógênico de medula óssea. / Paula Barreto Dias de Araujo. – Rio de Janeiro, 2025.
30 f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Aperfeiçoamento) - Instituto Nacional de Câncer, Programa de Aperfeiçoamento nos Moldes de Fellow em Transplante de Medula Óssea, Rio de Janeiro, 2025.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Cláudia Rodrigues Moreira.
Revisora: Prof.^a Dr.^a Shirley Burburan.

1. microangiopatias trombóticas. 2. lesão endotelial. 3. síndromes pós-transplante.
4. MAT-AT. 5. transplante de células-tronco hematopoéticas. I. Moreira, Maria Cláudia Rodrigues (Orient.). II. Burburan, Shirley. (Rev). III. Instituto Nacional de Câncer.
IV. Título.

CDD 616.135

PAULA BARRETO DIAS DE ARAUJO

Microangiopatia trombótica associada ao transplante alogênico de medula óssea

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Curso de Aperfeiçoamento
nos Moldes Fellow em Transplante de
Medula Óssea

Aprovado em: 6 de fevereiro de 2025.

Banca examinadora:

M.º Cláudia P. Moreira

Nome do Orientador

Paulo

Nome do Avaliador

M.º R. S. Souza

Nome do Avaliador

Rio de Janeiro

2025

*Dedico este trabalho à minha
família por todo apoio nessa jornada.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais e ao meu marido por sempre estarem ao meu lado, me darem suporte, serem meu porto seguro e entenderem os meus momentos de abdicação e exaustão.

Agradeço também aos meus colegas de profissão, professores e, em especial, à minha orientadora Dra. Maria Cláudia Rodrigues Moreira, pelo conhecimento transmitido e pela orientação necessária para a realização deste curso.

Por fim, agradeço à vida pela chance de vivê-la.

RESUMO

ARAUJO, Paula Barreto Dias de. **Microangiopatia trombótica associada ao transplante alogênico de medula óssea.** Trabalho de Conclusão de Curso (Fellow em Transplante de Medula Óssea) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é a única cura para grande parte dos distúrbios hematológicos. A microangiopatia trombótica associada ao transplante (MAT-AT) é uma complicação cada vez mais reconhecida do TCTH com alta morbidade e mortalidade. A MAT-AT é uma doença heterogênea, definida pela combinação de ativação das células endoteliais, desregulação do sistema complemento e anemia hemolítica de origem microvascular, podendo comprometer diversos órgãos. A ausência de critérios diagnósticos padronizados, aliada à semelhança de suas manifestações clínicas com outras complicações do alo-HSCT, torna o diagnóstico dessa doença difícil. A incidência varia de 20% a 30% entre receptores de transplante, com mortalidade associada de 40% a 84%, dependendo dos critérios diagnósticos e tratamentos aplicados. Estudos recentes destacam a importância de biomarcadores como trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e elevação da desidrogenase lática (LDH) para o diagnóstico. No manejo clínico, enfatiza-se o papel de cuidados de suporte, retirada de imunossupressores específicos e terapias direcionadas, como inibidores do complemento (ex. eculizumabe), além de explorar novos agentes terapêuticos. É imprescindível a adoção de estratégias multidisciplinares para monitoramento rigoroso nos primeiros 100 dias pós-transplante, visando diagnóstico precoce e melhor prognóstico. Conclui-se que a MAT-AT é uma síndrome complexa que exige avanços no diagnóstico e nas abordagens terapêuticas para melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes. Tendo em vista a complexidade desta doença, foi realizada uma pesquisa bibliográfica utilizando a base de dados PubMed, com o objetivo de fomentar informações sobre essa condição clínica para contribuição com a literatura.

Palavras-chave: lesão endotelial; síndromes pós-transplante; MAT-AT; TCTH.

ABSTRACT

ARAUJO, Paula Barreto Dias de. **Transplant-associated thrombotic microangiopathy in allogeneic stem cell transplantation.** Final Paper (Fellowship in Bone Marrow Transplantation in Hematology) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the only cure for most hematological disorders. Transplant-associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA) is an increasingly recognized complication of HSCT with high morbidity and mortality. TA-TMA is a heterogeneous disease defined by the combination of endothelial cell activation, complement system dysregulation, and microvascular hemolytic anemia, which can affect multiple organs. The absence of standardized diagnostic criteria, combined with the similarity of its clinical manifestations to other allo-HSCT complications, makes the diagnosis of this condition challenging. Its incidence ranges from 20% to 30% among transplant recipients, with associated mortality rates ranging from 40% to 84%, depending on the diagnostic criteria and treatments applied. Recent studies highlight the importance of biomarkers such as thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia, and elevated lactate dehydrogenase (LDH) for diagnosis. In clinical management, emphasis is placed on supportive care, withdrawal of specific immunosuppressive agents, and targeted therapies such as complement inhibitors (e.g., eculizumab), in addition to exploring new therapeutic agents. The adoption of multidisciplinary strategies for rigorous monitoring during the first 100 days post-transplant is crucial to ensure early diagnosis and better prognosis. It is concluded that TA-TMA is a complex syndrome requiring advances in diagnostic methods and therapeutic approaches to improve clinical outcomes and patient quality of life. Given the complexity of this condition, a bibliographic review was conducted using the PubMed database, aiming to contribute to the literature by providing insights into this clinical condition.

Keywords: endothelial injury; post-transplant syndromes; TA-TMA; HSCT.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Critérios diagnósticos para MAT-AT com comparação das definições propostas e estratificação de risco.	4
Figura 2 – Fisiopatologia do MAT-AT com os locais de ação dos tratamentos propostos.	6
Figura 3 – Manifestações clínicas de MAT-AT por sistema orgânico com diagnósticos diferenciais e avaliações sugeridas.	9
Figura 4 – Patogênese do MAT-AT e os alvos terapêuticos correspondentes	13
Figura 5 – Algoritmo de diagnóstico e tratamento MAT-AT proposto por Young <i>et al.</i> (2021)	14

LISTA DE TABELAS

Tabela1 –	Manifestações clínicas específicas de diferentes órgãos afetados pela MAT-AT	10
------------------	--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

ADAMTS13	Metaloprotease Desintegrina e Metaloproteinase com Trombospôndio Motivo Tipo 13
AIHA	Anemia Hemolítica Autoimune
APC	Célula Apresentadora de Antígeno
BOS	Bronquiolite Obliterante Syndrome
CAM	Moléculas de Adesão Celular
CFP	Fator P do Complemento
CNI	Inibidor da Calcineurina
DECH	Doença Crônica do Enxerto Contra o Hospedeiro
EASIX	Índice de Ativação e Estresse Endotelial
EMP	Micropartículas Endoteliais
FvW	Fator de von Willebrand
GI	Sistema Gastrointestinal
GVHD	Graft-versus-Host Disease (Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro)
HCT	Hematopoietic Cell Transplantation
IL	Interleucina
LDH	Desidrogenase Láctica
MAC	Complexo de Ataque à Membrana (sC5b-9)
MAT-AT	Microangiopatia Trombótica Associada ao Transplante
MODS	Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos
mTORi	Inibidor do Alvo da Rapamicina em Mamíferos
NETs	Armadilhas Extracelulares de Neutrófilos
NO	Óxido Nítrico
NRM	Mortalidade Não Recorrente
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
SG	Sobrevida Global
SOS	Síndrome de Obstrução Sinusoidal
TCTH	Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
VOD	Veno-Occlusive Disease

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1	<i>EPIDEMIOLOGIA DA MAT-AT</i>	3
2.2	<i>FISIOPATOLOGIA DA MAT-AT</i>	4
2.3	<i>INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO DA MAT-AT</i>	6
2.4	<i>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</i>	8
2.5	<i>CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA MAT-AT</i>	10
2.6	<i>ABORDAGENS TERAPÉUTICAS DA MAT-AT</i>	12
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	15
	REFERÊNCIAS	16

1 INTRODUÇÃO

A microangiopatia trombótica associada ao transplante (TA-MAT) é uma complicaçāo com risco de morte após o transplante de células-tronco e pode afetar de 20% a 30% dos receptores³. Os resultados clínicos para MAT-AT não tratada com síndrome de disfunção multiorgânica após transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) são muito graves².

A MAT-AT resulta de lesão aguda no endotélio vascular por quimioterapia, radiação, patógenos infecciosos e/ou desregulação imunológica, levando à lesão de órgão-alvo (por exemplo, rim, intestino) ou síndrome de disfunção multiorgânica. Manifesta-se como microangiopatia trombótica: trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e disfunção orgânica. Os sintomas clínicos incluem insuficiência renal, serosite, hipertensão, hipertensão pulmonar, hemorragia alveolar difusa, síndrome da encefalopatia reversível posterior e sangramento gastrointestinal³.

Fatores associados ao transplante contribuem para a perturbação do microambiente oxidativo, desregulação do complemento, lesão endotelial e anemia hemolítica microvascular, o que pode levar à falência de múltiplos órgãos, com alta morbidade e mortalidade¹.

O histopatológico é o padrão ouro para o diagnóstico, ou seja, a visualização microscópica de trombose microvascular significativa. No entanto, isso geralmente não é recomendado devido ao risco de sangramento e infecção em biópsias de pacientes pós-transplante⁴, e, sendo assim, o diagnóstico acaba sendo clínico⁴. Dos múltiplos critérios para TA-MAT, pelo menos quatro das sete características a seguir devem ser atendidas: trombocitopenia, anemia hemolítica, esquistócitos em um esfregaço de sangue periférico, desidrogenase láctica (LDH) elevada, proteinúria de pelo menos 30 mg/dL em urina aleatória, hipertensão e complexo de ataque à membrana solúvel alto (MAC) (sC5b-9)². Um diagnóstico clínico é necessário para antecipar MAT-AT antes de desenvolver disfunção de múltiplos órgãos, pois outras complicações pós-transplante podem se apresentar de forma semelhante. E, devido à falta de uma definição consistente do diagnóstico clínico dessa complicaçāo, a incidência e o prognóstico da síndrome são difíceis de estimar e quantificar^{5,6}. No entanto, está claro que tem um efeito prejudicial aparente na sobrevida global (SG) e na mortalidade não recorrente (NRM)^{5,6,7}.

A MAT-AT pode variar de uma forma leve e autolimitada a uma doença fulminante descontrolada que leva à morte. As razões por trás da heterogeneidade na gravidade da doença são desconhecidas, mas provavelmente estão relacionadas a fatores que envolvem o receptor, o doador e/ou eventos desencadeadores, como infecções. Insuficiência renal é a manifestação orgânica mais comum; no entanto, a natureza sistêmica da fisiopatologia pode levar ao envolvimento de outros órgãos, incluindo o sistema nervoso central, pulmões e sistema gastrointestinal (GI)^{2,8}. Outras manifestações clínicas incluem hipertensão refratária, síndrome de encefalopatia reversível posterior, convulsões, estado mental alterado, hipertensão pulmonar, hemorragia alveolar difusa, dor abdominal, isquemia e sangramento gastrointestinal e serosite, incluindo derrames pericárdicos e/ou pleurais^{9,10}.

Embora uma biópsia renal permita o diagnóstico definitivo de TA-MAT, isso raramente é obtido no cenário pós-HCT¹⁰. Além disso, os rins nem sempre são impactados. A histologia de outros órgãos impactados pela complicação é descrita e inclui os intestinos¹¹, cérebro¹², pulmões¹³, pele¹², fígado¹² e testículos¹⁴. Independentemente do envolvimento do órgão, todos compartilham alterações vasculares e endoteliais semelhantes vistas em biópsias renais. Além das alterações vasculares, vários estudos incluindo crianças e adultos, em centros em todo o mundo, descrevem alterações histológicas intestinais de MAT intestinal¹⁰. No entanto, o diagnóstico tecidual de MAT-AT em um órgão diferente dos rins não é universal¹⁰.

Tendo em vista a complexidade desta doença e a importância do diagnóstico precoce, este estudo objetivou atualizar, através de um levantamento bibliográfico, os critérios diagnósticos e terapêuticos disponíveis que possibilitem um tratamento clínico eficaz do TA-MAT.

A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando a base de dados PubMed. Tendo em vista a relevância de estudos com essa abordagem, esperamos que esse trabalho possa fomentar informações sobre essa condição clínica para contribuição com a literatura.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA MAT-AT

A incidência e mortalidade de MAT-AT variam amplamente devido a critérios diagnósticos heterogêneos, sub-reconhecimento e a grande variedade de tratamentos que são usados. A incidência foi estimada em 8,2% em uma revisão abrangente da literatura publicada em 2004, agregando os resultados de 5423 pacientes de alotransplante. Uma grande revisão encontrou uma taxa de mortalidade de 75%, com a maioria dos pacientes morrendo dentro de 3 meses do diagnóstico²². Jodele *et al.* estimaram a incidência em 39% em pacientes pediátricos e adultos jovens, com 20% tendo doença clinicamente significativa, no entanto, a maioria desses pacientes foi submetida a HSCT para doenças não malignas².

Uma revisão recente de quase 2.000 pacientes adultos submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (HSCT) mostrou que 13% apresentaram MAT confirmado e 26% MAT provável, segundo os critérios da *City of Hope* (Figura 1), porém apenas 17% foram diagnosticados clinicamente, indicando subdiagnóstico⁷. Outra análise retrospectiva de 758 receptores de HSCT, ao longo de 27 anos, identificou uma incidência da complicação de 15,5% pelos critérios do *International Working Group*. As taxas de resposta ao tratamento variam entre 25% e 93%, sendo menores com troca de plasma e maiores com terapias direcionadas ao complemento. A mortalidade associada varia de 40% a 84%. Apesar da maior eficácia de terapias direcionadas ao complemento terminal, um estudo apontou sobrevida semelhante a outras terapias devido a complicações infecciosas adicionais^{1,2,6,23}.

Figura 1 – Critérios diagnósticos para MAT-AT com comparação das definições propostas e estratificação de risco.

Marcador clínico ou laboratorial	CTN-TMA [19]	GTI-TMA [71]	Cidade da Esperança (COH) [76]	Global-TMA, Cho et al. [50]	Grupo de Estudo Conjunto, Uderzo et al. [73]	TA-TMA por Jodele et al. [15]
Esquistocitose	≥2/FAP	>4% (8/HPF)	Sim	≥2/FAP	>1–2/HPH	Sim
Teste de Coombs direto e indireto negativo	Sim	–	–	Sim	Sim	–
Disfunção renal e/ou neurológica concomitante sem outras explicações ^a	Sim	–	SCr > 1,5 × linha de base	–	Proteinúria e hipertensão	Proteinúria e hipertensão
Diminuição da haptoglobina sérica ^b	–	Sim	–	Sim	–	–
Trombocitopenia de novo ^b	–	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Anemia de novo ^c	–	Sim	–	Sim	Sim	Sim
*Aumento da LDH sérica	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
*Hipertensão ^d	–	–	–	–	Sim	Sim
*■Proteinúria ^e	–	–	–	–	Sim	Sim
■Ativação do complemento terminal (sC5b-9 elevado)	–	–	–	–	Sim	Sim

COH City of Hope, rede de ensaios clínicos de transplante de sangue e medula CTN, campo de alta potência HPF, IWG International Working Group, LDH lactato desidrogenase, microangiopatia trombótica associada ao transplante de TA-MAT. A região em itálico inclui triagem precoce e marcadores de alto risco.*Marcadores precoces de MAT (suspeita de TA-MAT); Marcadores de MAT de alto risco (MAT de alto risco); Duplicação da creatinina sérica em relação à linha de base (linha de base = creatinina antes da hidratação e condicionamento) ou redução de 50% na depuração da creatinina em relação à linha de base; Contagem de plaquetas $\leq 50 \times 10^9/L$ ou redução $\geq 50\%$ ou maior em relação às contagens anteriores; Diminuição da concentração de hemoglobina ou aumento da necessidade de transfusão de hemácias; Pressão arterial $\geq 95\%$ para a idade (<18 anos); $\geq 140/90$ mmHg (≥ 18 anos); resistente a dois ou mais agentes anti-hipertensivos; Uma concentração aleatória de proteína na urina ≥ 30 mg/dL; MAT-AT provável é definida como tendo três dos quatro critérios, além do diagnóstico clínico de TA-MAT; MAT-AT definitivo é definido como tendo todos os quatro critérios; Diagnóstico de MAT-AT com base em microangiopatia confirmada por biópsia de tecido ou >4 marcadores diagnósticos ao mesmo tempo.

Fonte: Young et al, 2021.

2.2 FISIOPATOLOGIA DA MAT-AT

A MAT-AT é uma síndrome clínica caracterizada por um microambiente inflamatório-oxidativo perturbado, ativação do complemento e lesão endotelial². Vários fatores durante o transplante levam à ativação do complemento, lesão endotelial e trombose microvascular, levando, em última análise, à disfunção do órgão final⁴.

Vários fatores podem desempenhar um papel nas lesões endoteliais que podem causar ativação plaquetária intravascular com a subsequente formação de trombos ricos em plaquetas dentro da microcirculação¹⁷. No processo, plaquetas e fatores de coagulação são consumidos e induzem danos mecânicos às células sanguíneas, pois encontram distúrbios de fluxo devido a microtrombos ou fios de

fibrina obstruindo a circulação. Essas alterações resultam nas características clínicas da TA-MAT: anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia¹⁷. Jodele *et al.*, do grupo de Cincinnati, relataram o papel da desregulação dos autoanticorpos do fator H do complemento e da deposição arteriolar renal de C4d no desenvolvimento de MAT^{1,2}. Arai *et al.* analisaram retrospectivamente as tendências pós-transplante dos níveis de armadilha extracelular (NET) de neutrófilos séricos em 90 pacientes, 11 dos quais desenvolveram TA-MAT. Em relação à linha de base, níveis elevados de NET séricos, seja em 4 semanas após o transplante ou já no dia do transplante, foram associados a um risco significativamente maior¹⁸.

Múltiplas causas, antes e depois do transplante, podem aumentar os fatores pró-coagulantes, moléculas de adesão solúveis e citocinas pró-inflamatórias, promovendo ainda mais o dano endotelial e iniciando vias relacionadas à ativação do complemento⁴. A inibição de óxido nítrico inibe a dilatação microvascular, reduz a liberação de P-selectina do fator de von Willebrand (vWF) e dá origem à agregação plaquetária e à formação de microtrombos (Figura 2)⁴. Essas descobertas não estão presentes apenas em microtrombos, mas também em outros tipos de trombos. A patogênese do MAT-AT parece estar altamente relacionada aos fatores de hospedagem. Estudos anteriores confirmaram o papel da ativação do complemento, conforme demonstrado pelo aumento significativo de sC5b-9 e C3b⁴.

Em suma, sua fisiopatologia é complexa e, segundo Dvorak *et al.* (2019), pode ser compreendida em três etapas principais:

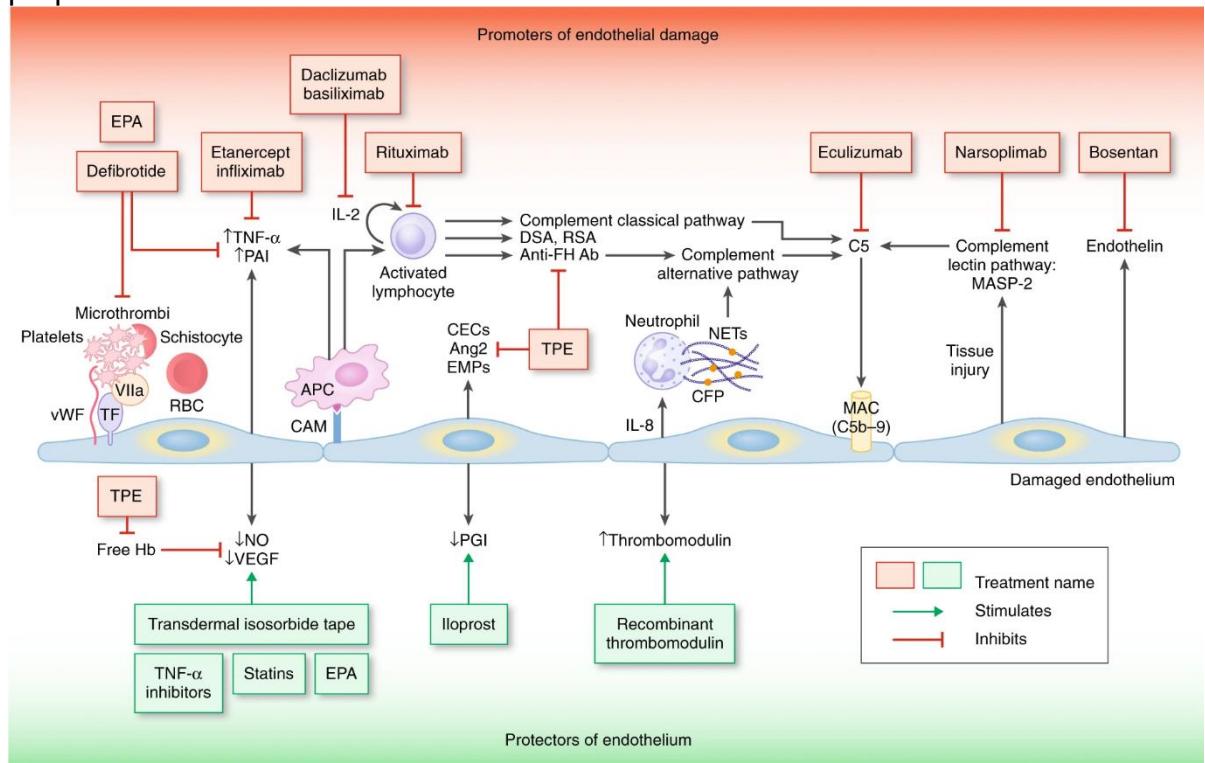
(I) Ativação Endotelial - As células endoteliais, ao serem danificadas por agentes condicionantes, tornam-se pró-coagulantes, expressando o Fator Tecidual que ativa a cascata de coagulação e previne a dissolução de coágulos. Reduções nos níveis de NO e prostaciclina aumentam a propensão à trombose. Além disso, a perda de VEGF e a liberação de ANG2 resultam em desestabilização vascular. As células liberam moléculas de adesão (E-selectina, ICAM-1, VCAM-1) e citocinas como IL-8, promovendo recrutamento de células imunes¹⁹.

(II) Ativação Imune - As células endoteliais ativadas estimulam neutrófilos, que liberam NETs, ativando o complemento. APCs e linfócitos intensificam a inflamação liberando TNF-alfa, IFN-gama e outras citocinas. As células B podem produzir anticorpos patogênicos, agravando o dano²⁰.

(III) Ativação do Complemento e Microtrombos - A ativação do complemento (cascatas clássicas e alternativa) resulta na formação do complexo de

ataque à membrana (MAC), que causa lise endotelial. A formação de microtrombos nos vasos reduz o fluxo sanguíneo, gerando isquemia e danos aos órgãos²¹.

Figura 2 – Fisiopatologia do MAT-AT com os locais de ação dos tratamentos propostos.



A ilustração é separada em duas metades. A metade superior demonstra os numerosos mecanismos que promovem o dano endotelial e os tratamentos que visam esses promotores de lesão. A metade inferior representa o efeito que o endotélio danificado tem sobre os fatores de proteção do endotélio e os tratamentos que aumentam esses fatores citoprotetores. As terapias mostradas como opções potenciais de tratamento, mas que não foram amplamente ou rigorosamente estudadas, incluem EPA, inibidores de TNF- α (etanercept, infliximab), bosentana, fita transdérmica de isossorbida, estatinas, iloprosta e trombomodulina recombinante. Adaptado com permissão de direitos autorais da Fig. 4 Khosla *et al.*. Ang2 angiopoietina 2, célula apresentadora de antígeno APC, moléculas de adesão de células CAM, célula endotelial circulante CEC, fator P do complemento CFP, anticorpos específicos do doador DSA, micropartículas endoteliais EMP, ácido eicosapentaenoico EPA, fator FH H, hemoglobina Hb, interleucina IL, complexo de ataque à membrana MAC, serina protease-2 associada à proteína de ligação à manose MASP-2, armadilhas extracelulares de neutrófilos NETs, óxido nítrico NO, inibidor do ativador do plasminogênio PAI, prostaciclina PGI2, hemácia RBC, fator de necrose tumoral alfa TNF- α , anticorpos específicos do receptor RSA, fator tecidual TF, troca plasmática terapêutica TPE, fator VIIa, fator de crescimento endotelial vascular VEGF, fator de von Willebrand vWF. Fonte: Young *et al.*, 2021.

2.3 INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO DA MAT-AT

O MAT-AT ocorre após TCTHs autólogos e alogênicos, sendo a incidência muito maior nestes últimos²¹. Os fatores de risco para o desenvolvimento incluem

regimes de condicionamento específicos, calcineurina (CNI) e inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos (mTORi), a presença de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), doença tromboembólica venosa, incompatibilidade ABO⁷, incompatibilidade do antígeno leucocitário humano⁷ e infecção^{6,23}.

É mais frequentemente descrito como um evento precoce no alo-HSCT com um tempo de início entre 32 e 86 dias², embora um estudo recente de Heybeli *et al.*²⁴ tenham documentado uma distribuição bimodal, com um primeiro pico no dia 27 e um segundo pico por volta do dia 200.

É uma das complicações mais graves do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (alo-TCTH), com letalidade de 50% a 75%, destacando a necessidade de marcadores prognósticos precoces²⁴. O comprometimento renal é um indicador importante de menor sobrevida. Jodele *et al.*^{1,2} apontaram a proteinúria (> 30 mg/dL) como preditor significativo, mostrando que pacientes com proteinúria e altos níveis de C5–9 tinham sobrevida de menos de 20% em um ano, enquanto aqueles sem proteinúria e com níveis normais de C5–9 alcançaram 100%. Cho *et al.* associaram disfunção renal e VOD concomitante a menor sobrevida global e maior mortalidade relacionada ao transplante, embora com base em análise univariada²⁵.

O Índice de Ativação e Estresse Endotelial (EASIX) também foi proposto como biomarcador dinâmico de dano endotelial em pacientes pós-allo-HSCT, calculado como:

$$\text{EASIX} = (\text{LDH (U/L)} \times \text{Creatinina (mg/dL)}) \div \text{Plaquetas (10}^9\text{/L)}$$

Medido em diferentes períodos (dias 0, 30, 100, e acompanhamento final), o EASIX reflete a progressão do dano endotelial. Apesar de promissor, sua aplicação enfrenta limitações, como baixo número de coortes e variações no momento de cálculo, além de falhas em considerar o impacto da terapia de condicionamento na função endotelial e ativação do complemento⁶.

As infecções associadas ao TA-MAT incluem *Aspergillus*, Citomegalovírus, Adenovírus, Parvovírus B19, vírus do Herpes humano-6 e vírus BK (23). Níveis elevados de trombomodulina, inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1, IL-8 e interferon gama foram observados em pacientes com viremia, provavelmente desempenhando um papel na patogênese²³.

Postalcioglu *et al.* descreveram vários fatores de risco associados à MAT definitiva definidos pelos critérios da City of Hope (Figura 1), incluindo doador HLA

incompatível (HR 1,79; IC 95% 1,17–2,75; $p = 0,007$), profilaxia de DECH contendo sirolimus (HR 1,73; IC 95% 1,29–2,34; $p < 0,001$) e condicionamento mieloablativo (HR 1,93; IC 95% 1,38–2,68; $p < 0,001$). O status sorológico positivo para CMV foi um fator de risco associado à provável MAT (HR 1,41; IC 95% 1,16–1,71; $p < 0,001$)^{7,23}.

2.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A MAT-AT é uma complicaçāo multissistêmica, afetando principalmente o rim, mas também outros órgāos e sistemas, levando à MAT intestinal (iMAT), hipertensāo pulmonar, síndrome da encefalopatia reversível posterior e polisserosite (Figura 3). Um alto índice de suspeita clínica é necessário, pois a apresentaçāo é semelhante à de outras complicações pós-TCTH. Os pacientes também podem apresentar síndrome de disfunção de múltiplos órgāos (MODS), que estā associada a alta morbidaçāo e mortalidaçāo^{23,26}. Com base no estudo de Young *et al.* (2021), a Tabela 1 mostra manifestaçāes específicas de órgāos seguidas de uma avaliaçāo crítica dos critérios diagnósticos propostos.

Em pacientes pediátricos, a MAT-AT geralmente ocorre precocemente apóis o TCH alogênico, com um diagnóstico mediano de 35 a 47 dias apóis o TCH, e 88 a 92% ocorrendo antes do Dia +100^{2,9}. No entanto, casos foram relatados até 2 anos apóis o TCH (23). Receptores autólogos podem desenvolver MAT-AT ainda mais cedo, com uma mediana de 18 dias apóis o TCH (26). Nem todas as características aparecem simultaneamente e, em retrospecto, muitas vezes é fácil perceber que a MAT-AT subclínica estava se desenvolvendo por dias, se não semanas, antes do diagnóstico oficial²³.

A MAT-AT apresenta um espectro de gravidade que pode variar desde uma condiçāo autolimitada, passando por disfunção orgânica crônica, até a ocorrência de falência orgânica múltipla sistêmica (MODS) de alto risco, que demanda suporte em unidade de terapia intensiva^{26,2}. A manifestaçāo sistêmica da MAT-AT está relacionada a elevada morbidaçāo e mortalidaçāo, destacando a importância de medidas preventivas e de uma abordagem multidisciplinar precoce para o diagnóstico^{6,23}.

Figura 3 – Manifestações clínicas de MAT-AT por sistema orgânico com diagnósticos diferenciais e avaliações sugeridas.

Sistema de órgãos	Manifestações clínicas	Diagnósticos diferenciais	Considerações diagnósticas (excluindo biópsia de tecido)
Rim	Proteinúria, hipertensão, lesão renal aguda ou crônica	CNI, esteroides (causando hipertensão), medicamentos nefrotóxicos, cistite aguda, nefrite BK e síndrome de enxerto	—Urinálise com cultura de urina —Proteína/creatinina na urina —PCR de urina e sangue para vírus BK
Trato gastrointestinal	Dor abdominal intensa, sangramento intestinal, diarreia, vômito e ascite	GVHD, SOS hepática, colite infecciosa, colite induzida por drogas e síndrome de enxerto	—Ultrasoundografia hepática —Estudos de coagulação —Exames de sangue do fígado (bilirrubina total e direta, albumina, fosfatase alcalina, AST, ALT) —Amilase, lipase —Sorologias virais, se ainda não realizadas (incluindo hepatite, CMV, HSV) —Considere a cultura de fezes —Considere biópsia de pele se houver dúvida sobre GVHD
SNC	Dor de cabeça, convulsões, confusão e alucinações	Encefalite, toxicidade de fludarabina, delírio, transtorno psiquiátrico e síndrome de enxerto	—Ressonância magnética cerebral —Sorologias virais —Avaliação nutricional incluindo tiamina
Cardiopulmonar/poliserosite	Hipertensão pulmonar, derrame pleural e derrame pericárdico refratário	Infecção, edema pulmonar, síndrome do enxerto, GVHD, PVOD, toxicidade medicamentosa, pneumonite por radiação, doença do tecido conjuntivo, síndrome da pneumonia idiopática e SCA	—Imagem do tórax —Ecocardiograma —Broncoscopia —Teste de função pulmonar —ECG, troponina —Biópsia de pele

ALT alanina transaminase, AST aspartato transaminase, síndrome coronariana aguda por SCA , citomegalovírus por CMV, inibidor de calcineurina por CNI , eletrocardiograma por ECG , GI gastrointestinal, doença do enxerto versus hospedeiro por GVHD , vírus herpes simplex por HSV , reação em cadeia da polimerase por PCR , doença veno-oclusiva pulmonar por PVOD , ressonância magnética por ressonância magnética , síndrome de obstrução sinusoidal por SOS , microangiopatia trombótica associada ao transplante de TA-MAT . (Fonte: Young *et al*, 2021).

Tabela 1 – Manifestações clínicas específicas de diferentes órgãos afetados pela MAT-AT

Sistema/Órgão	Manifestações Clínicas	Considerações Diagnósticas
Rim	Proteinúria, hipertensão, lesão renal aguda, doença renal crônica ou terminal. Proteinúria e hipertensão são sinais precoces; creatinina elevada indica lesão irreversível.	Monitoramento de proteinúria e pressão arterial. Biópsia renal confirma o diagnóstico, mas é limitada por comorbidades.
Trato Gastrointestinal	Dor abdominal, diarreia, vômito, ascite, sangramento intestinal. Alta associação com iMAT, confundida com GVHD GI ou colites.	Diagnóstico depende de histologia submucosa; sinais muitas vezes sobrepostos à GVHD GI.
Sistema Nervoso Central (SNC)	Dor de cabeça, confusão, convulsões, alucinações. Encefalopatia reversível posterior associada à hipertensão não controlada.	Associação significativa com pior prognóstico. Identificar sinais precoces em pacientes hipertensos.
Superfícies Serosas	Derrame pericárdico e pleural refratário sem edema generalizado. Alta recorrência até resolução espontânea.	Derrames recorrentes devem ser investigados para excluir TA-MAT, especialmente sem sinais de GVHD em outros órgãos.
Cardiopulmonar	Desconforto respiratório, hipoxemia, hipertensão pulmonar. Hipoxemia inexplicável deve levantar suspeita.	Ecocardiografia pode ajudar na triagem de hipertensão pulmonar associada à TA-MAT.

*Adaptado de Young *et al.* 2021.

2.5 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA MAT-AT

A incidência de MAT-AT varia significativamente devido à ausência de critérios diagnósticos consensuais. Além disso, as manifestações clínicas, como disfunção orgânica e citopenias, são comuns após o TCTH e podem ser atribuídas a efeitos colaterais de medicamentos, infecções, doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) ou outras síndromes associadas ao dano endotelial vascular. Apesar da

ampla variabilidade nos dados sobre o tempo médio para o início dos sintomas, esse fator pode oferecer pistas diagnósticas²³.

O diagnóstico mais amplamente aceito é baseado nos critérios publicados por Cho *et al.*²⁵, que incluem os seguintes parâmetros:

- (I) Níveis elevados de desidrogenase láctica (LDH) acima do limite superior normal para a idade;
- (II) Trombocitopenia de início recente, caracterizada por contagem de plaquetas inferior a $50 \times 10^9/L$ ou uma redução de 50% na contagem de plaquetas;
- (III) Anemia recente, evidenciada por níveis de hemoglobina abaixo do limite inferior normal ou necessidade de suporte transfusional;
- (IV) Microangiopatia, identificada pela presença de células líticas no sangue periférico ou por evidências histológicas de microangiopatia em amostras de tecido;
- (V) Ausência de coagulopatia e teste de Coombs negativo.

Para confirmação, todos os critérios laboratoriais devem estar presentes simultaneamente, e os critérios de 1 a 4 precisam ser documentados em pelo menos dois exames consecutivos⁴.

Além disso, a atividade da enzima ADAMTS13 é avaliada em pacientes com MAT para excluir o diagnóstico de PTT. A data do diagnóstico de MAT é determinada como o primeiro momento em que todos os critérios diagnósticos são atendidos⁴.

Nos últimos anos, o papel do complemento no diagnóstico de MAT-AT tem sido destacado. Jodele *et al.* propuseram um novo conjunto de critérios diagnósticos com base em seu estudo prospectivo que enfatizou o diagnóstico precoce e a estratificação de risco. A proposta resultante incorpora muitos insights recentes sobre a fisiopatologia da MAT-AT, incluindo o primeiro uso de um marcador de complemento (C5b-9 sérico), hipertensão, proteinúria e um aumento de LDH estavam presentes 10–14 dias antes do diagnóstico, sugerindo seu uso potencial como marcadores de triagem para MAT-T^{2,4}.

O exame deve excluir outros diagnósticos, como toxicidades medicamentosas, complicações infecciosas, DECH e outras síndromes endoteliais vasculares, juntamente com CIVD, PTT e anemia hemolítica Coombs-positiva. Estudos de coagulação normais, atividade ADAMTS13 >10% e teste de antiglobulina direto

negativo sugerem MAT-AT como o diagnóstico, se outros critérios também forem atendidos.

2.6 ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DA MAT-AT

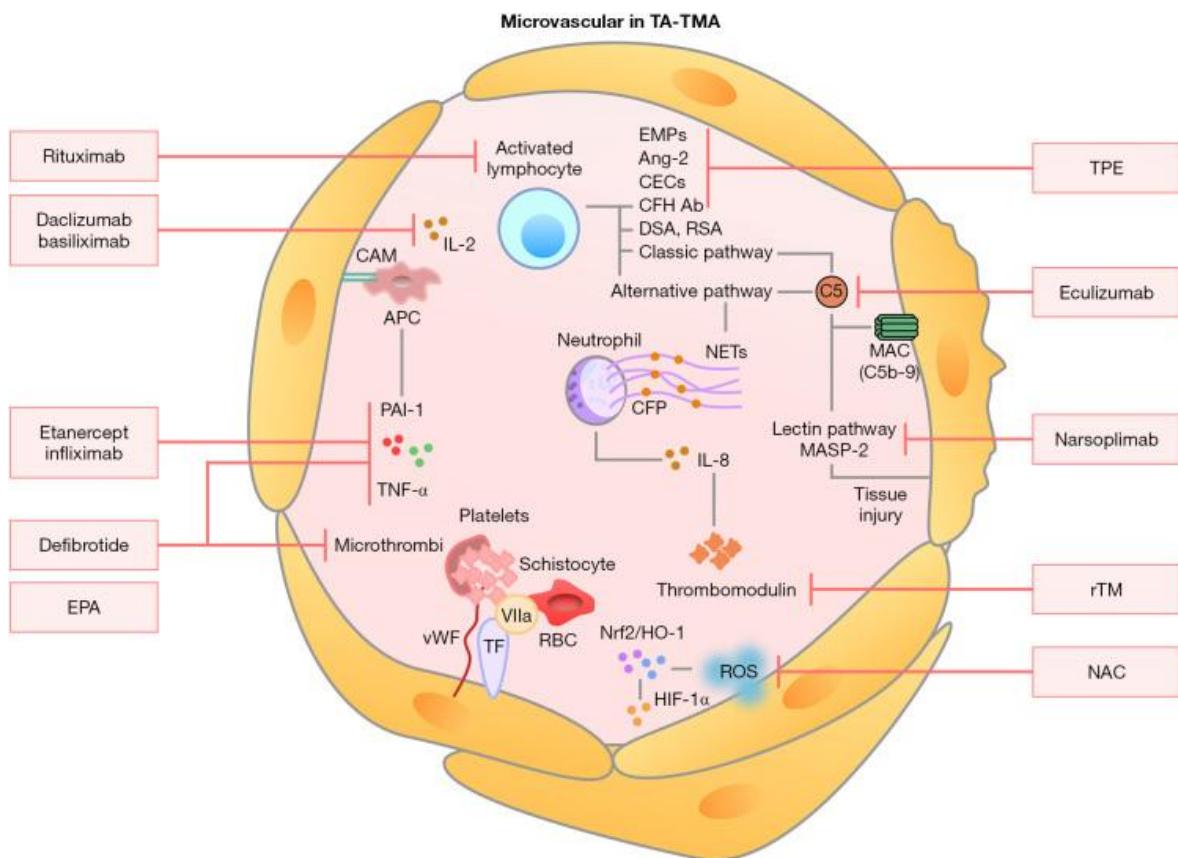
Recentemente, a abordagem para o tratamento de MAT-AT evoluiu com base no aumento da compreensão da fisiopatologia subjacente. Medidas preventivas, como evitar toxinas endoteliais, evitar infecções e otimizar regimes de condicionamento, podem minimizar a lesão endotelial. Cuidados de suporte agressivos, incluindo minimizar transfusões, gerenciamento agressivo da hipertensão e tratamento de qualquer infecção subjacente, são essenciais para o tratamento de MAT-AT. Abordagens adicionais incluem a retirada de CNI/mTORi, troca plasmática terapêutica (TPE), rituximabe, defibrotida e eculizumabe (Figura 2).

Ensaios clínicos exploraram novas abordagens terapêuticas, incluindo anticorpos monoclonais C5 de segunda geração e inibição da serina protease-2 associada à lectina de ligação ao manitol (MASP-2). Os alvos terapêuticos envolvidos em mecanismos relacionados a MAT-AT são mostrados na figura 4.

Em conclusão, a identificação precoce de MAT-AT e a intervenção precoce para eliminar os fatores de risco podem levar a um melhor prognóstico para os pacientes^{27,23}.

Young *et al.* (2021) propuseram, com base em seus levantamentos, um algoritmo de diagnóstico e tratamento clinicamente focado (Figura 5).

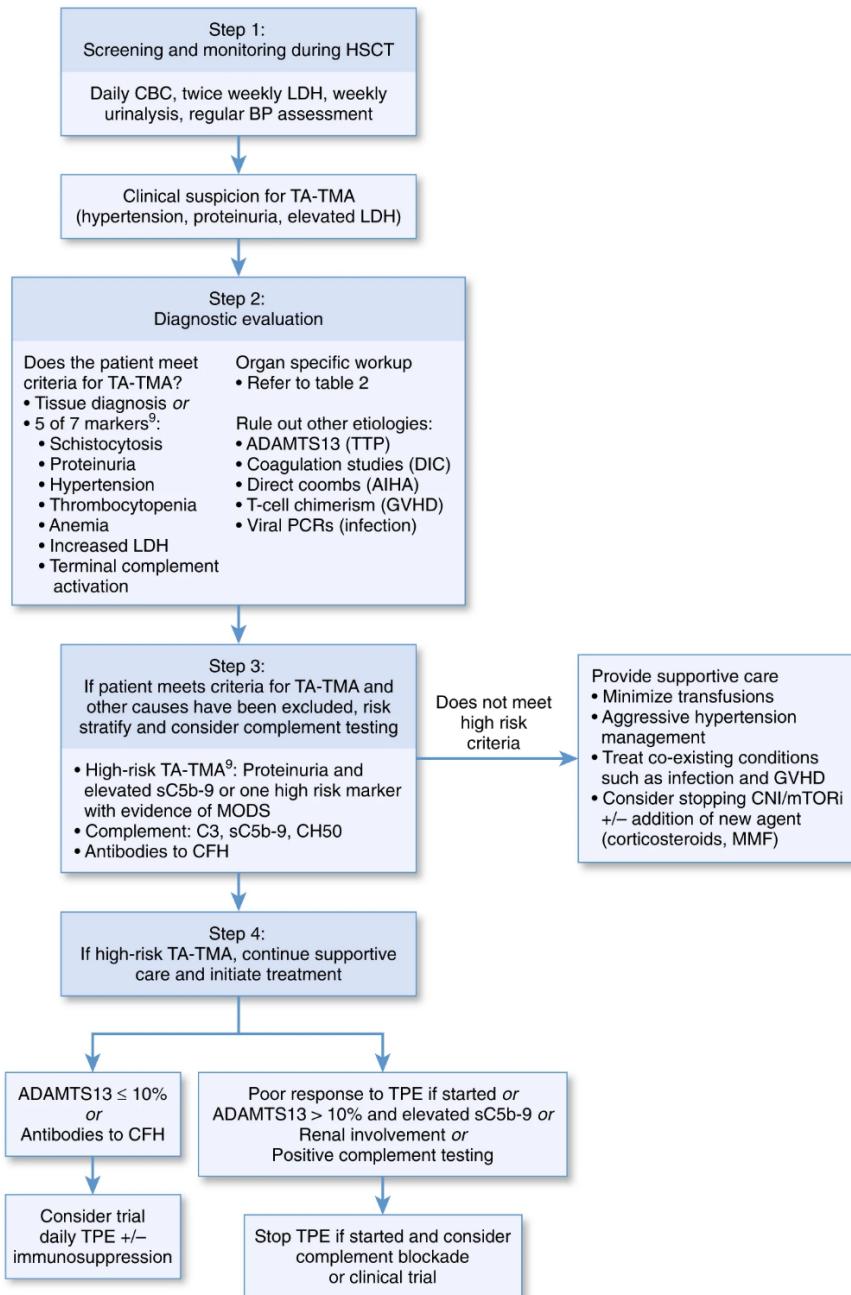
Figura 4 – Patogênese do MAT-AT e os alvos terapêuticos correspondentes.



Esta imagem é uma seção transversal de um microvaso, com o interior do vaso demonstrando os possíveis processos fisiopatológicos do MAT-AT e o exterior mostrando as terapêuticas relevantes para o alvo correspondente. Essas ferramentas terapêuticas potenciais incluem inibidores de TNF- α (infliximabe, etanercepte), EPA e trombomodulina recombinante. MAT-AT, microangiopatia trombótica associada ao transplante; ang2, angiopoietina 2; APC, células apresentadoras de antígeno; CEC, células endoteliais circulantes; CAM, moléculas de adesão celular; DSA, anticorpos específicos do doador; CFP, fator do complemento P; CFH, fator do complemento H; EMP, micropartículas endoteliais; Hb, hemoglobina; NETs, armadilha extracelular de neutrófilos; PAI, inibidor do ativador do plasminogênio; RBC, hemácias; TNF- α , fator de necrose tumoral alfa; TPE, troca plasmática terapêutica; TF, fator tecidual; VIIa, fator VIIa; FvW, fator de von Willebrand.

Fonte: Qi & Han, 2023.

Figura 5 – Algoritmo de diagnóstico e tratamento MAT-AT proposto por Young *et al.* (2021)



Anemia hemolítica autoimune AIHA, pressão arterial, hemograma completo, fator H do complemento CFH, inibidor da calcineurina CNI, coagulação intravascular disseminada DIC, doença do enxerto versus hospedeiro GVHD, transplante de células-tronco hematopoiéticas HSCT, LDH lactato desidrogenase, MMF micofenolato mofetil, síndrome de disfunção de múltiplos órgãos MODS, inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos mTORi, reação em cadeia da polimerase PCR, microangiopatia trombótica associada ao transplante de MAT-AT, troca plasmática terapêutica de TPE, púrpura trombocitopênica trombótica TTP.

Fonte: Young *et al.*, 2021.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A MAT-AT é o resultado de uma lesão endotelial complexa em pacientes predispostos, desencadeada por uma combinação de fatores, como lesão induzida pelo condicionamento e um "segundo golpe" provocado por medicamentos (ex.: CNIs), DECH, infecções ou anticorpos. Apesar do aumento da conscientização sobre o risco dessa complicaçāo em receptores de TCTH, é fundamental manter alto grau de suspeição, devido às limitações diagnósticas atuais, especialmente em pacientes de alto risco durante o período crítico de 21 a 100 dias após o transplante. Isso exige a mesma atenção que, historicamente, tem sido dada ao desenvolvimento de VOD (SOS) e DECH aguda, condições que podem se sobrepor à MAT-AT⁹.

A tríade clínica característica da MAT-AT — hipertensão (necessitando de medicamentos adicionais para controle), trombocitopenia (particularmente refratária à transfusão) e níveis elevados de LDH — deve ser constantemente considerada. Recomenda-se o monitoramento de LDH duas vezes por semana nos primeiros 100 dias pós-HCT, especialmente em pacientes de alto risco.

É uma complicaçāo de difícil diagnóstico, especialmente em pacientes submetidos a um segundo TCTH, com doador incompatível para antígeno leucocitário humano (ALH), condicionamento mieloablativo ou que desenvolveram DECH, bacteremia, aspergilose invasiva, viremia BK ou exposição a níveis elevados de sirolimus. Após o diagnóstico, um algoritmo de tratamento claro pode orientar as intervenções necessárias para conter a progressão da lesão endotelial e favorecer o início da recuperação.

Atualmente, não há terapias eficazes disponíveis. Assim, o manejo deve priorizar o tratamento das doenças subjacentes, e a retirada de imunossupressores deve ser avaliado caso a caso.

No futuro, novos agentes terapêuticos poderão contribuir para melhorar a saúde endotelial basal e reduzir os danos causados pelo condicionamento e por fatores secundários.

REFERÊNCIAS

1. JODELE, S. *et al.* Interferon-complement loop in transplant-associated thrombotic microangiopathy. **Blood Advances**, [s.l.], v. 4, n. 6, p. 1166-1177, 24 mar. 2020. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001515.
2. JODELE, S. *et al.* Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults. [s.l.], **Blood**, v. 124, n. 4, p. 645-653, 2014.
3. LASKIN, B. L. *et al.* Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. **Blood**, [s.l.], v. 118, p. 1452-1462, 2011.
4. QI, J.; HAN, Y. A narrative review of transplant-associated thrombotic microangiopathy: pathogenesis and novel therapies. **Annals of Blood**, [s.l.], v. 8, 2023.
5. CARRERAS, E. Vascular endothelial syndromes after HCT: 2020 update. **Bone Marrow Transplantation**, [s.l.], v. 55, p. 1885-1887, 2020.
6. GAVRIILAKI, E. *et al.* Transplant-associated thrombotic microangiopathy: incidence, prognostic factors, morbidity, and mortality in allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Clinical Transplantation**, [s.l.], v. 32, e13371, 2018.
7. POSTALCIOGLU, M. *et al.* Impact of thrombotic microangiopathy on renal outcomes and survival after hematopoietic stem cell transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, [s.l.], v. 24, p. 2344-2353, 2018.
8. JODELE, S. *et al.* Pulmonary arterial hypertension in pediatric patients with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, [s.l.], v. 19, n. 2, p. 202-207, 2013.
9. DVORAK, C. C.; HIGHAM, C.; SHIMANO, K. A. Transplant-associated thrombotic microangiopathy in pediatric hematopoietic cell transplant recipients: a practical approach to diagnosis and management. **Frontiers in Pediatrics**, [s.l.], v. 7, p. 133, 2019.
10. SCHOETTLER, M. L. *et al.* Harmonizing definitions for diagnostic criteria and prognostic assessment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy. **Transplantation and Cellular Therapy**, [s.l.], v. 29, n. 3, p. 151-163, mar. 2023. DOI: 10.1016/j.jtct.2022.11.015.
11. WARREN, M. *et al.* A complete histologic approach to gastrointestinal biopsy from hematopoietic stem cell transplant patients. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, [s.l.], v. 141, p. 1558-1566, 2017.
12. YAMADA, R. *et al.* Distribution of transplantation-associated thrombotic microangiopathy and comparison between renal and intestinal TA-TMA: autopsy study. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, [s.l.], v. 26, p. 178-188, 2020.

13. SCHOETTLER, M. L. *et al.* Pulmonary manifestations and vascular changes in pediatric transplantation-associated thrombotic microangiopathy. **Transplantation and Cellular Therapy**, [s.l.], v. 29, p. 45.e1-45.e8, 2023. DOI: 10.1016/j.jtct.2022.09.026.
14. SABULSKI, A. *et al.* Testicular thrombotic microangiopathy: an unrecognized complication. **Pediatric Blood & Cancer**, [s.l.], v. 68, e29128, 2021.
15. HO, V. T. *et al.* Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, [s.l.], v. 11, p. 571-575, 2005.
16. PEYVANDI, F. *et al.* Prospective study on the behaviour of the metalloprotease ADAMTS13 and of von Willebrand factor after bone marrow transplantation. **British Journal of Haematology**, [s.l.], v. 134, p. 187-195, 2006.
17. ROSENTHAL, J. Hematopoietic cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. **Journal of Blood Medicine**, [s.l.], v. 7, p. 181-186, 2016.
18. ARAI, Y. *et al.* Serum neutrophil extracellular trap levels predict thrombotic microangiopathy after allogeneic stem cell transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, [s.l.], v. 19, n. 12, p. 1683-1689, 2013.
19. ERDBRUEGGER, U. *et al.* Circulating endothelial cells as a prognostic marker in thrombotic microangiopathy. **American Journal of Kidney Diseases**, [s.l.], v. 48, p. 564-570, 2006. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.06.013.
20. GLOUDE, N. J. *et al.* Circulating dsDNA, endothelial injury, and complement activation in thrombotic microangiopathy and GVHD. **Blood**, v. 130, p. 1259-1266, 2017. DOI: 10.1182/blood-2017-05-782870.
21. LASKIN, B. L. *et al.* Renal arteriolar C4d deposition: a novel characteristic of hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. **Transplantation**, [s.l.], v. 96, p. 217-223, 2013.
22. PAGLIUCA, S. *et al.* Allogeneic reactivity-mediated endothelial cell complications after HSCT: a plea for consensual definitions. **Blood Advances**, [s.l.], v. 3, p. 2424-2435, 2019.
23. YOUNG, J. A.; PALLAS, C. R.; KNOVICH, M. A. Microangiopatia trombótica associada ao transplante: considerações teóricas e uma abordagem prática. **Bone Marrow Transplantation**, [s.l.], v. 56, p. 1805-1817, 2021.
24. HEYBELI, C. *et al.* Characteristics of late transplant-associated thrombotic microangiopathy in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **American Journal of Hematology**, [s.l.], v. 95, p. 1170-1179, 2020.
25. CHO, B. S. *et al.* Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. **Transplantation**, 2010.

26. JODELE, S. Complement in pathophysiology and treatment of transplant-associated thrombotic microangiopathies. **Seminars in Hematology**, [s.l.], v. 55, p. 159-166, 2018.
27. JODELE, S. *et al.* Complement blockade for TA-TMA: lessons learned from a large pediatric cohort treated with eculizumab. **Blood**, [s.l.], v. 135, p. 1049-1057, 2020.