

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

LÍCIA KÉRCIA DE ARAÚJO COSTA

**SÍNDROME HELLP:
REPERCUSSÕES MATERNAS E PERINATAIS**



São Luís

2010

LÍCIA KÉRCIA DE ARAÚJO COSTA

**SÍNDROME HELLP:
REPERCUSSÕES MATERNAS E PERINATAIS**

**Monografia apresentada ao
Curso de Medicina da Universidade
Federal do Maranhão para
obtenção do grau de Médico.**

Orientadora: Professora Dra Marília da Glória Martins.

São Luís

2010

Lícia Kércia de Araújo Costa

Síndrome HELLP: Repercussões maternas e perinatais /Lícia Kércia de Araújo Costa. – São Luís: UFMA, 2010.

44 f.

Orientadora: Marília da Glória Martins.

Monografia (Graduação em Medicina) – Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão, 2010.

- Mortalidade. Maranhão. I. Viana, Graça Maria de Castro (Orientadora). II. Título.

CDU 312.2 (812.1)

LÉRCIA DE ARAÚJO COSTA

**SÍNDROME HELLP:
REPERCUSSÕES MATERNAS E PERINATAIS**

**Monografia apresentada ao
Curso de Medicina da Universidade
Federal do Maranhão para
obtenção do grau de Médico.**

Orientadora: Professora Dra. Marília da Glória Martins.

Aprovada em: ____/____/ 2010.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dra. Marília da Glória Martins (Orientadora)
Doutora em Obstetrícia (UNIFESP)
Professora Associada II. Disciplina de Clínica Obstétrica.
Departamento de Medicina III-UFMA

Ms. Graciete Helena Nascimento dos Santos
Mestre em Ciência da Saúde (UFMA)
Médica do Serviço de O & G, HUUFMA

Ms. Hilmar Ribeiro Hortegal
Mestre em Ciência da Saúde (UFMA)
Médico do Serviço de O & G, HUUFMA

Prof^a. Dr^a. Vanda Maria Ferreira Simões
Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente (USP)
Prof^a Adjunta do Departamento de Medicina I (UFMA)
Coordenadora Geral da Residência Médica do HUUFMA

À minha querida mãe Safira, pelo sacrifício e luta diários que me fizeram chegar até
aqui.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me deu a mão nos momentos difíceis e por nunca ter me deixado desistir.

À minha querida mãe, Safira, minha fonte inspiradora, pelo amor incondicional, por me orientar e nunca permitir que eu percorresse caminhos mais difíceis.

Ao meu padrasto Zwingle, pelas noites ajoelhado orando por mim, e, principalmente, por representar em minha vida muito mais que um pai, um verdadeiro amigo.

Ao meu pai, pelo imenso carinho.

Ao meu irmão, Cadú, pelo apoio amizade e por ter se mostrado um exemplo de força de vontade e perseverança.

À maninha Dani, por me alegrar todos os dias quando chego em casa e vejo a obra de Deus representada nela.

Ao meu noivo, Adriano, por estar em minha vida, pelo carinho, apoio e incentivo quando eu tanto precisei.

Às irmãs do coração, Milka e Raabe, por me ouvirem sempre e serem atenciosas comigo até nos momentos mais incomuns.

À prima Bruna, pelas horas de descontração nos momentos difíceis.

À minha família, pelo apoio em todos os momentos.

Aos meus colegas de turma, Guilherme, Joel, Márcio, Manise, Priscilla e Thaíse pela amizade, companheirismo e pelos bons momentos que dividimos ao longo desses seis anos de convivência.

Às amigas Luciana, Natália e Rafaelle, pelas horas unidas, pelos dias felizes e por terem me ensinado que uma amizade não deve ser desperdiçada nunca, seja por

quais motivos forem.

À amiga, Jennefer, a quem tenho um grande apreço, por sua simplicidade, carisma e por ter sido peça fundamental na conclusão deste trabalho.

À minha orientadora Marília da Glória, por ter sido uma mãe para mim durante a graduação, pela amizade, apoio e paciência.

Ao professor Frederico, por ter segurado em minha mão durante os meus primeiros passos na medicina.

Aos funcionários Jorge e Dona Vitória, por sempre se mostrarem prestativos aos incontáveis pedidos.

Ao Programa de Bolsas de Iniciação Científica da Universidade Federal do Maranhão, que apoiou financeiramente a realização desta pesquisa.

E a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização deste trabalho.

O meu sincero muito obrigada!

"Você não sabe o quanto eu caminhei para chegar até aqui"

Trecho da música "A estrada"

(Cidade Negra)

RESUMO

Objetivos: Verificar o impacto da síndrome HELLP, os resultados maternos e perinatais entre mulheres atendidas no ambulatório de Pré-natal Especializado do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Universitário, São Luís-MA, no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2008. **Pacientes e métodos:** Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo, no qual foram avaliadas 374 mulheres com complicações hipertensivas atendidas no pré-natal especializado do serviço de O & G do HUUFMA, São Luís - MA, no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2008. A base de dados foi feita baseada em fichas pré-natais e prontuários de 210 mulheres com resolução do período gestatório no HUUFMA. Foram avaliados variáveis maternas e perinatais de importância para a análise da amostra. **Resultados:** Constatou-se que a síndrome HELLP completa apareceu em 1,90% das gestações e que as pacientes tinham em média 35,4 anos. A raça predominante foi a branca e as mulheres tiveram, em sua maioria, pré-natal iniciado no segundo e terceiro trimestres, tiveram pelo menos uma gestação anterior e a resolução da gestação foi por via alta por indicações maternas. O diagnóstico foi feito em 75% dos casos entre 28 e 36 semanas e as morbidades maternas foram superiores em relação aos demais grupos, com destaque para Edema pulmonar, IRA e eclampsia. Essa superposição também foi evidenciada quanto às complicações perinatais, em que houve 75% de prematuridade, SDR e índice de Apgar baixo no primeiro minuto, 50% dos conceptos eram PIG e 25% apresentaram índice de Apgar baixo no 5º minuto, óbito e infecção neonatal. Além disso, 75% dos conceptos das mulheres que desenvolveram síndrome HELLP necessitaram de cuidados intensivos. **Conclusão:** Fica então evidente a importância do rastreio laboratorial para síndrome

HELLP em todas as pacientes que apresentam gestações complicadas por hipertensão, pois assim, pode-se efetuar um diagnóstico precoce da síndrome HELLP quando ainda não estão presentes todos os critérios diagnósticos, tornando melhor o prognóstico materno e fetal.

Palavras-chave: Síndrome HELLP. Gestação de alto risco. Síndromes hipertensivas.

RESUMEN

El síndrome HELLP es una enfermedad multisistémica que puede afectar a mujeres embarazadas con complicaciones de los trastornos hipertensivos. Sus causas no se entienden completamente y sus consecuencias pueden ser desastrosas tanto para la madre y el feto. HELLP es un acrónimo utilizado para describir la condición de las mujeres que han hemólisis (bilirrubina LDH > suero 600U/l e total > 1,2 mg / ml), elevación de enzimas hepáticas (AST > 70 U / l) y trombocitopenia (recuento de plaquetas menos de 100.000 / microL). Estos son los criterios para diagnosticar el síndrome. Los signos clínicos son vagos y con frecuencia se solapan con los síntomas de la preeclampsia severa. El síndrome HELLP pueden desarrollar con una visión parcial, al presentar uno o dos criterios de diagnóstico, o total, cuando los tres criterios están presentes. Este es un estudio observacional retrospectivo que evaluó 374 mujeres con complicaciones hipertensivas visto en el prenatal servicio especializado de O & G HUUFMA, São Luís - MA, a partir de enero 2004 a diciembre 2008. La base de datos se basó en los registros y los registros prenatales de 210 mujeres con una resolución de la época en HUUFMA obstétrica. Se evaluaron variables maternas y perinatales de importancia para el análisis de la muestra. En este contexto, se comprobó que el síndrome HELLP completa apareció en el 1,90% de los embarazos y los pacientes fueron en promedio 35,4 años. La raza predominante era blanca y las mujeres tenían, en la mayoría de los casos, la atención prenatal iniciado en el segundo y tercer trimestre tenían por lo menos en el impacto y la resolución del embarazo anterior fue denunciado por alto las indicaciones maternas. El diagnóstico se realizó en el 75% de los casos entre 28 y 36 semanas y morbilidad materna fueron mayores que los otros grupos, especialmente el edema pulmonar, insuficiencia renal aguda y la eclampsia. Esta coincidencia también se hizo evidente con respecto a las complicaciones perinatales, que tenía 75% de la prematuridad, RDS y bajo puntaje de Apgar en el primer minuto, el 50% de los fetos fueron SGA y el 25% tuvo puntuación de Apgar bajo a los 5 minutos, la infección neonatal y la

muerte . Además, el 75% necesitan de cuidados intensivos. Por tanto, es evidente la importancia de exámenes de laboratorio para el síndrome de HELLP en todos los pacientes con embarazos complicados por la hipertensión, así, se puede realizar un diagnóstico precoz del síndrome de HELLP no están todavía presentes en todos los criterios de diagnóstico, hacer un mejor pronóstico de mama y los fetos.

Palabras clave: Síndrome de HELLP. Embarazo de alto riesgo. Los trastornos hipertensivos.

SIGLAS E ABREVIATURAS

ALT	Alanina aminotransferase
ALT	Alanina aminotransferase
ASSHP	Australasian Society Consensus Statement
ASSHP	Australasian Society Consensus Statement
ASSHP	Australasian Society Consensus Statement
ASSHP	Australasian Society Consensus Statement
AST	Aspartato amino transferase
AST	Aspartato amino transferase
BD	Bilirrubina direta
BD	Bilirrubina direta
BI	Bilirrubina indireta
BI	Bilirrubina indireta
BT	Bilirrubina total
BT	Bilirrubina total
CIVD	Coagulação intravascular disseminada
CIVD	Coagulação intravascular disseminada

DHEG	Doença hipertensiva específica da gestação
DHEG	Doença hipertensiva específica da gestação
DHL	Desidrogenase lática
FEBRASGO	Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia
FT	Fator Tissular
HAC	Hipertensão arterial crônica
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HELLP	Hemólise/elevação de enzimas hepáticas/plaquetopenia
Hg	Hemoglobina
IG	Idade gestacional

IRA Insuficiência renal aguda

L litro

mg- miligramas

ml mililitros

mm/Hg- milímetros de mercúrio

mm³- milímetros cúbicos

NHBPEP National High Blood Pressure Education Program

PAD **Pressão arterial diastólica**

PAI-1 inibidor-1 do ativador do plasminogênio

PAI-2 inibidor-2 do ativador do plasminogênio

PAS **Pressão arterial sistólica**

PAS Pressão arterial sistólica

PE **Pré-eclâmpsia**

PE Pré-eclâmpsia

PIG Pequeno para a idade gestacional

PIG Pequeno para a idade gestacional

QSD Quadrante superior direito

SAM síndrome de aspiração meconial

SDR Síndrome do desconforto respiratório

SDR Síndrome do desconforto respiratório

SH **Síndrome hipertensiva gestacional**

t-PA	Ativador tissular de plasminogênio
FT	Fator Tissular
t-PA	Ativador tissular de plasminogênio
CIUR	Crescimento intrauterino restrito
DPP	Descolamento prematuro de placenta
NK	Natural killer
PTT	Púrpura trombocitopênica
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
SHU	Síndrome hemolítico urêmica
SAME	Serviço de arquivo médico
SFA	Sofrimento fetal agudo
SFC	Sofrimento fetal crônica
SH	Síndrome HELLP

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 : Diagrama da circulação uterina na gestação normal.....

Figura 2: Diagrama da circulação uterina na gestação com invasão trofoblástica inadequada. Em detalhe a arteríola espiralada não modificada pelo trofoblasto.....

Gráfico 1: Distribuição das pacientes segundo os grupos estudados, Serviço de O & G, HUUFMA, 2004-2008.....

Gráfico 2. Distribuição das pacientes que tiveram eclâmpsia segundo diagnóstico de síndrome HELLP, Serviço de O & G, HUUFMA, 2004-2008.....

Gráfico 3. Distribuição das pacientes segundo as morbidades maternas, Serviço de O & G, HUUFMA, 2004-2008.....

Gráfico 4. Distribuição das pacientes quanto ao desenvolvimento de complicações perinatais, Serviço de O & G, HUUFMA, 2004-2008.....

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Perfil demográfico das gestantes com diagnóstico de HELLP parcial, completa e apenas hipertensão, Serviço de O & G, HUUFMA, 2004-2008.

Tabela 2: Distribuição das pacientes de acordo com a idade gestacional de início do pré-natal e o número de consultas, Serviço de O & G, HUUFMA, 2004-2008.

Tabela 3: Perfil obstétrico das pacientes com diagnóstico de HELLP parcial, completa e somente hipertensão, Serviço de O & G, HUUFMA, 2004-2008

Tabela 4. Distribuição das pacientes segundo a idade gestacional do diagnóstico, Serviço de O & G, HUUFMA, 2004-2008.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	
2. OBJETIVOS.....	
2.1 objetivo geral.....	
2.2 objetivos específicos.....	
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	
3.1 Classificação das síndromes hipertensivas.....	
3.2 O pré-natal em gestação de alto risco.....	
3.3 Modificações fisiológicas da hemostasia na gravidez.....	

3.3.1 Aspectos gerais.....	
3.3.2 Hemostasia primária.....	
3.3.3 Hemostasia secundária.....	
3.3.4 Sistema fibrinolítico.....	
3.3.5 Hemostasia da circulação útero-placentária.....	
3.4 Implantação trofoblástica.....	
3.4.1 Fisiologia da implantação.....	
3.4.2 Implantação trofoblástica inadequada.....	
3.5 A síndrome hellp.....	
3.5.1 Histórico.....	
3.5.2 Definição da síndrome HELLP.....	
3.5.3 Epidemiologia.....	
3.5.4 Fisiopatologia.....	
3.5.4.1 Mecanismo fisiopatológico da hemólise.....	
3.5.4.2 Mecanismo fisiopatológico da plaquetopenia.....	
3.5.4.3 Mecanismo fisiopatológico da injúria hepática.....	
3.5.4.4 Mecanismo fisiopatológico da injúria renal.....	
3.5.5 Sintomatologia.....	
3.5.6 Diagnóstico.....	
3.5.7 Diagnóstico diferencial.....	
3.5.8 Classificação da síndrome hellp.....	
3.5.8 Morbidade.....	
3.5.10 Mortalidade materna.....	
3.5.11 Resultados perinatais.....	
3.5.12 Manejo Clínico.....	
3.5.13 Aconselhamento para futuras gestações.....	
4. PACIENTES E MÉTODOS.....	
4.1 Desenho do estudo.....	
4.2 Coleta de dados.....	
4.3 Amostra.....	
4.4 Critérios de inclusão.....	
4.5 Variáveis estudadas.....	

4.6 Análise estatística.....	
5. RESULTADOS.....	
6. DISCUSSÃO.....	
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	
8. REFERÊNCIAS.....	

1. INTRODUÇÃO

HELLP é a sigla usada para descrever a condição de paciente com pré-eclâmpsia grave que apresenta hemólise (H), níveis elevados de enzimas hepáticas (EL) e contagem baixa de plaquetas (LP) (McMahon, 1993).

A HELLP síndrome é o achado extremo do espectro de alterações que ocorrem na hipertensão induzida pela gestação/pré-eclâmpsia (MARTIN JÚNIOR et al, 1991) e como seus sinais e sintomas são confundidos com os da pré-eclâmpsia grave (dor epigástrica ou no quadrante superior direito, náusea e mal estar), as formas leves podem passar despercebidas se não é feita a correta avaliação laboratorial. Assim, o diagnóstico é feito apenas quando a síndrome HELLP está bastante avançada (WEINSTEIN, 1982). Essa síndrome se acompanha de aumento da morbidade e mortalidade maternas e perinatais. A morbidade e mortalidade maternas são dependentes da gravidade da doença, ao passo que a morbidade e mortalidade perinatais dependem mais da idade gestacional (ROMERO et al, 1989; MAGANN, 1994). Enquanto em centros de cuidados terciários a mortalidade materna é de apenas 1 a 2% (GEARY, 1997; TOMPKINS, 1999), em outros centros é mais elevada, oscilando ao redor de 24% (HEYBORNE KD, 1990).

Apesar de estar frequentemente associada à pré-eclâmpsia severa ou eclâmpsia, pode também ser diagnosticada na ausência destas patologias, correspondendo aproximadamente a 15% dos casos (Mihu et al., 2007). Setenta por cento ocorrem antes do parto, com 82% ocorrendo antes da 37ª semana e 11% antes da 27ª semana. Na história natural da doença, o ápice de gravidade desta enfermidade ocorre 24 a 48 horas pós-parto e, com possibilidade de estender-se até sete dias após o parto (Sibai et al, 1993).

É uma grave complicação da gestação e pode aparecer de forma completa ou parcial. A síndrome HELLP completa é definida pela presença de todos os três critérios seguintes: hemólise (característica do esfregaço do sangue periférico, lactato desidrogenase sérica ≥ 600 U / l, bilirrubina total sérica $\geq 1,2$ mg / ml), aumento de enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase sérica ≥ 70 U / l), e baixa contagem de plaquetas ($<100000/\mu\text{l}$). A síndrome HELLP parcial foi definida pela presença de um ou dois destes critérios. (AUDIBERT et al., 1996).

A síndrome HELLP é uma patologia multisistêmica com uma incidência de 0,17% - 0,85% de todas as gravidezes (Mihu et al., 2007). A incidência de síndrome HELLP em sua forma completa é de 2 a 12% (Abramovici, 1999) enquanto que a incidência de HELLP parcial é em torno de 21 a 24% das gestantes com pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia (AUDIBERT et al., 1996).

As manifestações clínicas podem ser imprecisas, sendo comuns queixas como: dor epigástrica, mal estar geral, náuseas, vômitos, cefaléia, dor na parte superior do abdômen, e até sintomas semelhantes a uma síndrome viral inespecíficas. Dado que a maioria desses sintomas é comum em gestações normais e se assemelha aos sintomas de outras doenças, a síndrome HELLP é difícil de diagnosticar. O diagnóstico precoce é eminentemente laboratorial e deve ser pesquisado de maneira sistemática nas mulheres com pré-eclâmpsia/eclâmpsia e/ou dor no quadrante superior direito do abdome (PERACOLI, 2005).

Embora a causa da síndrome HELLP ainda não seja completamente entendida, a síndrome pode levar à insuficiência cardíaca e pulmonar, hemorragia interna, hematoma hepático, insuficiência renal aguda, acidente vascular cerebral, eclâmpsia e outras complicações graves que podem levar à morte materna. Ela também pode levar a placenta a se descolar prematuramente da parede uterina, o que pode resultar em morte fetal. Outras complicações sérias para o feto incluem crescimento uterino restrito e síndrome da angústia respiratória. Aproximadamente 2% das mulheres e 8% dos bebês morrem em decorrência da síndrome (AUDIBERT, 1996)

Alguns trabalhos da literatura afirmam que, pacientes com história de síndrome HELLP provavelmente apresentam risco significativo de desenvolvimento da pré-eclâmpsia, com ou sem síndrome HELLP, na próxima gestação. Sullivan et al. (1994) analisaram, retrospectivamente, a gestação seguinte de 507 casos de síndrome HELLP, encontrando recorrência da mesma em 19% dos casos. Considerando os casos em que a contagem de plaquetas tinha sido menor que 50.000/mm³, 44% manifestaram a síndrome novamente. Sibai et al.(1993) analisando o prognóstico materno em relação à gestação seguinte de 341 mulheres que tiveram síndrome HELLP encontraram 4% de risco de recorrência dessa complicação.

Considerando que a síndrome HELLP é uma intercorrência grave, geralmente de início súbito, com mau prognóstico, e que tem chance de se repetir em gestações futuras, é importante que essas pacientes sejam orientadas quanto à gravidade da doença e a possibilidade de recorrência da mesma. Devem ser orientadas a iniciar o pré-natal precocemente, assim, é possível estabelecer estratégias terapêuticas adequadas, a fim de evitar ou minimizar os danos, antes que a síndrome se manifeste por completo, tornando sombrio o prognóstico materno e perinatal.

2. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Classificações das síndromes hipertensivas

Durante o período de reprodução, a mulher está sujeita a uma série de riscos e afecções inerentes à condição gravídica. Dentre essas afecções a hipertensão é uma das mais sérias e mais comuns complicações da gravidez, ocorrendo em aproximadamente 7% de todas as gestações (ZIEGEL, 1985).

Sendo a hipertensão a complicação médica mais freqüente na gestação e consequentemente uma importante causa de morbidade e mortalidade perinatal (SHERMAN, 1990), o número de trabalhos que abordam esse tópico é muito grande. Apesar disso, um dos principais problemas encontrados quanto à análise de tais trabalhos é a falta de uniformização na classificação das síndromes hipertensivas na gestação (SASS et al., 2006).

É extremamente importante a diferenciação entre a hipertensão que antecede a gestação e aquela que surge durante a gestação, sendo o último caso de caráter mais ominoso. Enquanto para a hipertensão que antecede a gestação, ou seja, a hipertensão arterial crônica, parece haver certo consenso quanto à sua classificação e diagnóstico, o mesmo não é válido para a hipertensão que surge durante a gestação (SASS et al., 2006).

Os critérios utilizados para essa diferenciação ainda são confusos e controversos. Em um editorial descrevendo 1000 pacientes com hipertensão na gravidez, Brown e Buddle (1997) classificaram 77% das mulheres como apresentando pré-eclâmpsia de acordo com o sistema de classificação da Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ASSHP). Porém, somente 16% tiveram esse diagnóstico quando classificadas de acordo com os sistemas de classificação do National High Blood Pressure Education Program Working Group e da International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (DAVEY, 1988).

Na definição de hipertensão na gestação segundo a National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) existem quatro categorias:

A Pré-eclâmpsia, na qual a hipertensão arterial aparece geralmente após a 20ª semana de gestação, excetuando-se os casos de mola hidatiforme, quando então pode surgir mais precocemente, acompanhada de proteinúria. O desaparecimento da hipertensão se faz em até 12 semanas após o parto. A hipertensão na gestação é definida como pressão arterial sistólica > 140 mmHg ou pressão arterial diastólica > 90 mmHg em uma mulher portadora de pressão arterial normal (NHBPEP, 2000).

Ausente a proteinúria, suspeitar de pré-eclâmpsia quando houver elevação pressórica acompanhada de cefaléia, turvação visual, dor abdominal, ou exames laboratoriais alterados, especificamente plaquetopenia e elevação de enzimas hepáticas (NHBPEP, 2000).

Tanto a ASSHP como a NHBPEP não reconhecem mais como hipertensão um aumento de 30 mmHg na PAS ou um aumento de 15 mmHg na PAD, com valores absolutos abaixo de 140/90 mmHg. Porém, a NHBPEP salienta que tal aumento implica maior observação, principalmente se a proteinúria e a hiperuricemia estiverem presentes (SASS et al., 2006)

Já a hipertensão Crônica é a hipertensão arterial diagnosticada antes da gestação, ou antes, da 20ª semana. A hipertensão é definida como PAS ≥ 140 mmHg ou PAD ≥ 90 mmHg. Também se inclui nessa definição a hipertensão diagnosticada pela primeira vez na gestação e que não desaparece no puerpério (não há menção de quanto tempo após o parto) (NHBPEP, 2000).

Na pré-eclâmpsia Sobreposta a HAC ocorre o aparecimento de proteinúria após a 20ª semana em pacientes previamente hipertensas. A piora súbita da hipertensão, o aparecimento de trombocitopenia e/ou níveis anormais de transaminases e, aumento súbito na proteinúria é considerado altamente provável de pré-eclâmpsia sobreposta, embora nenhuma dessas recomendações quantifique de forma clara o quanto deve ser considerado como “aumento” (NHBPEP, 2000).

A hipertensão Gestacional se dá quando a hipertensão é detectada após a 20ª semana, uma definição modificada para “transitória” quando ocorre normalização após o parto (NHBPEP, 2000).

As duas classificações têm critérios muito similares para os outros tipos de hipertensão, excetuando-se a pré-eclâmpsia. A classificação adotada pela ASSHP tem uma definição mais clínica da pré-eclâmpsia, reconhecendo o seu aspecto

multissistêmico. Já a classificação da NHBPEP tem um caráter mais restritivo, preocupando-se com a especificidade do critério diagnóstico, o que seria ideal para ser usado em pesquisas (SASS et al., 2006).

A pré-eclâmpsia pode ocorrer em 5% das gestações, e suas formas graves ocorrem em 1%, culminando em crises convulsivas (eclâmpsia) em cerca de 0,05% dos casos (ERKKOLA, 1997). Essas síndromes ocorrem em 6% a 8% das gestações, contribuindo para a prematuridade e morbi-mortalidade perinatal devido à hipóxia intra-uterina (KAHHALE & ZUGAIB, 1997).

As síndromes hipertensivas na gestação incidem entre 5 a 10% das gestantes normais incluindo um amplo espectro clínico, podendo apresentar-se apenas como quadros leves de hipertensão e edema e/ou evoluir para insuficiência de múltiplos órgãos (CAMANO et al., 2003).

Para o American Comittee on Maternal Welfare a pré-eclâmpsia pode ser leve, se a pressão arterial estiver abaixo de 160/110 mmHg, em pelo menos duas aferições, que acontecem após a 20ª semana de gestação, em paciente que nunca apresentou manifestação hipertensiva (exceção para a mola hidatiforme que pode cursar com pré-eclâmpsia antes das 20 semanas) e acompanha-se de proteinúria entre 300mg e 2g em 24 horas, ou grave, caso haja o aparecimento de um ou mais dos seguintes sintomas: pressão sanguínea sistólica de maior ou igual a 160 mmHg e pressão diastólica maior ou igual a 110 mmHg em pelo menos duas ocasiões separadas por no mínimo 6 horas, com o paciente repousando no leito; proteinúria acima de 2g/ 24 horas; oligúria (volume urinário de menos de 400 ml/24 horas); alterações cerebrais ou visuais; edema pulmonar ou cianose (GLEICHER, 1989). A pré-eclampsia grave pode apresentar-se como Síndrome HELLP. Esta se caracteriza por hemólise, enzimas hepáticas elevadas e/ou plaquetopenia, tais achados laboratoriais podem ser encontrados na prenhez ou no pós-parto de mulheres com diagnóstico de pré-eclampsia (ABBADÉ et al., 2002).

A eclâmpsia é definida pela manifestação de uma ou mais crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas e/ou coma, em gestante com hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia, na ausência de doenças neurológicas. Pode ocorrer durante a gestação, na evolução do trabalho de parto e no puerpério imediato. Metade dos casos acontece

em gestações pré-termo 13 e 25% no puerpério tardio (mais de 48 horas) (PERAÇOLI & PARPINELLI, 2005).

Hipertensão arterial, infecção e hemorragia não estão mais entre as principais causas de morte materna nos países desenvolvidos, porém continuam em destaque nos países em desenvolvimento, como o Brasil, onde a hipertensão arterial é a causa de morte materna mais freqüente (BOYACIYAN et al., 1998). Este cenário já deveria ter mudado, pois existem intervenções que, comprovadamente, reduzem o número de mortes maternas decorrentes dessas complicações obstétricas (DULEY, 1992).

A incidência dessas complicações representa 10 a 15% das causas de morte materna em países em desenvolvimento. As variações encontradas dependem da população em estudo, do rigor da observação pelos clínicos obstetras e de um correto diagnóstico (GLEICHER, 1989; YUCESOIY et al., 2005).

A maior frequência de eclâmpsia em países em desenvolvimento parece estar relacionada ao subdiagnóstico e falha no tratamento da pré-eclâmpsia. Entretanto, isto não está comprovado. Embora a eclâmpsia seja considerada evolução natural da doença, evidências e opiniões de expertos questionam se as convulsões eclâmpticas são apenas mais uma das numerosas manifestações da pré-eclâmpsia grave. É imperativo reconhecer que, embora a fisiopatologia da pré-eclâmpsia e da eclâmpsia tenha base biológica comum, provavelmente existem diferentes limiares entre as gestantes que evoluem com convulsão, quando a gestação não é interrompida ou não são tratadas profilaticamente (AAGAARD-TILLERY, BELFORT, 2005).

A eclâmpsia pode ser evitada com assistência obstétrica adequada e resolução sensata da gestação, uma vez que é uma doença predominante na população de baixo nível socioeconômico e em países em desenvolvimento, variando a mortalidade materna com a qualidade do acesso aos cuidados de saúde (DULEY, 1992).

A determinação da etiopatogenia da doença ainda é motivo de indagações e pesquisas em todo o mundo. O próprio termo toxemia, bastante empregado, derivado do grego *toxicon* (veneno) e *hayna* (sangue), já reporta a uma possível intoxicação do sangue. De Lee apud Sass (2006) em 1905, refletia que existia um “oceano de literatura” para explicar a pré-eclâmpsia, cita que Delor (1884) apud Sass (2006) estava convencido de que existia uma bactéria específica causadora da pré-eclâmpsia que ele denominou de *bacillus eclampsiae*, identificando-se depois como *Proteus vulgaris*.

Assim, nasce a teoria das toxinas específicas da gravidez, produzidas na placenta; daí o nome toxemia da gravidez (LONDON, 1991). Hoje, se acredita ser uma doença multifatorial, sendo a migração/invasão trofoblástica inadequada o mais importante dos fatores envolvidos (WILSON *et al.*, 2003).

As gestantes hipertensas merecem cuidados especiais, exigem seguimento pré-natal diferenciado, exames laboratoriais específicos, avaliação fetal minuciosa e maior possibilidade de hospitalização durante a gestação, em vista dos riscos maternos e fetais associados (MARTINS JÚNIOR *et al.*, 1991).

3.2 O pré-natal em gestação de alto risco

A assistência pré-natal tem merecido destaque crescente e especial na atenção à saúde materno-infantil, que permanece como um campo de intensa preocupação na história da saúde pública. No Brasil, a persistência de índices preocupantes de indicadores de saúde importantes, como os coeficientes de mortalidade materna e perinatal, tem motivado o surgimento de um leque de políticas públicas que focalizam o ciclo gravídico-puerperal (COUTINHO, 2003).

A assistência pré-natal não deve se restringir às ações clínico-obstétricas, mas incluir as ações de educação em saúde na rotina da assistência integral, assim como aspectos antropológicos, sociais, econômicos e culturais, que devem ser conhecidos pelos profissionais que assistem as mulheres grávidas, buscando entendê-las no contexto em que vivem, agem e reagem (DUARTE & ANDRADE, 2008).

A identificação de indivíduos de alto e baixo risco faz com que a equipe de saúde disponha de instrumentos discriminadores no processo de recomendar, gerar e fornecer cuidados de maneira diferenciada. As necessidades de grupos de baixo risco são resolvidas, de maneira geral, com procedimentos simples no atendimento primário de assistência. Aquelas dos grupos de alto risco geralmente requerem técnicas mais especializadas. Ainda que alguns casos possam ser solucionados no atendimento primário, outros necessitarão de atendimentos secundários e terciários, com equipe de saúde e tecnologia sofisticadas. No seguimento das gestações de risco, em que até

mesmo o rótulo de risco pode ser fator estressante, identificam-se repercussões mútuas entre a doença e gravidez (BUCHABQUI, 2006).

Por gestação de alto risco entende-se como sendo aquela na qual a vida ou saúde da mãe e/ou do feto tem maiores chances de serem atingidas por complicações que a média das gestações (BUCHABQUI, 2006).

Deve-se lembrar que durante toda a gestação podem ocorrer complicações que fazem uma gestação normal tornar-se de risco. Assim sendo, durante todo o pré-natal deve-se proceder a uma “avaliação de riscos” das gestantes de modo a identificá-las e encaminhá-las a um serviço de atendimento especializado (NETTLEMAN, 2009).

Aproximadamente 20% das gestantes apresentam maiores probabilidades de evolução desfavorável, tanto para ela como para o feto. Conhecer, sob o enfoque dessas gestantes, o acontecimento da concepção, a programação e o desejo de ter um filho, mesmo tendo conhecimento de que tinha um agravo anterior à gestação, poderia contribuir com os profissionais da saúde para a melhoria do cuidado e assistência às gestantes (BRASIL, 2000).

3.3 Modificações fisiológicas da hemostasia na gravidez

3.3.1 Aspectos gerais

A gestação normal evolui com modificações progressivas na coagulação e no sistema fibrinolítico. Alteração na dinâmica e no delicado equilíbrio da hemostasia entre a coagulação e o sistema fibrinolítico é observada em todos os seus aspectos e inclui elevação dos fatores da coagulação, diminuição da concentração de alguns anticoagulantes naturais e diminuição da atividade antifibrinolítica, resultando em um estado de hipercoagulabilidade (STIRLING, 1985). Estas modificações são decorrentes das alterações hormonais profundas, que se sucedem na gestação (SATTAR, 1999). O estado de hipercoagulabilidade é mais pronunciado em torno do período imediato ao parto e se estende até quatro semanas do puerpério (BREMME, 2003). Esta modificação procoagulante visa a minimizar as perdas sanguíneas que, invariavelmente, ocorrem no parto e no período pós-parto e a ajudar na manutenção da função plaquetária (FRANCHINI, 2006).

3.3.2 Hemostasia primária

O trofoblasto, que reveste as artérias espiraladas da decídua, comparado com o endotélio vascular sistêmico, tem uma reduzida capacidade de lise da fibrina e isto é causado pela alta concentração de inibidores do ativador do plaminogênio tissular (SHEPPARD, 1999). Acrescenta-se a decidualização das células estromais do endométrio humano, que são posicionados para prevenir a hemorragia pós-implantação durante a invasão do endotélio trofoblástico, através da expressão do fator tissular (FT), que é o principal mediador da coagulação (BELLER & EBERT, 1982). A expressão do fator tissular está aumentada na dependência do estradiol, durante a decidualização (LOCKWOOD, 2000). A presença de grande concentração do fator tissular, disponível para sua utilização, parece ser essencial para a manutenção da hemostasia na placenta. Todavia, pode predispor a complicações nas trombofilias ou doenças hipertensivas da gestação (BRENNER, 2004).

A plaquetopenia é definida, quando a contagem plaquetária encontra-se abaixo de $150.000/\text{mm}^3$ e é a mais comum anormalidade identificada na gestação (BREMME, 2003). Sainio et al (2000) e Boelen et al (2000) observaram ao término da gestação 7,3% e 11,6% de plaquetopenia, respectivamente (Hellgren M, Blomback M., 1981). Na vigência da plaquetopenia, há aumento na média do volume plaquetário, sugerindo um estado compensatório e progressivo do consumo plaquetário, que se encontra no final do terceiro trimestre da gestação. Vários pesquisadores concordam que um baixo grau de coagulação intravascular crônica, na circulação útero-placentária, compõe as alterações fisiológicas encontradas da gestação. Em uma gestação fisiológica, há um aumento na destruição plaquetária (BREMME, 2003).

3.3.3 Hemostasia secundária

Durante a gravidez, a concentração dos fatores da coagulação, que se elevam pronunciadamente, é a seguinte: I, VII, VIII, IX, X, XII, a precalicreína e o fator de Von Willebrand. O fibrinogênio aumenta duas vezes sua concentração, em relação às mulheres não gestantes e o fator VII pode alcançar até dez vezes no último trimestre da

gestação (Hellgren M, Blomback M., 1981). Em contraste, o fator XI e fator XIII tendem a diminuir no final da gestação (BREMME, 2003).

3.3.4 Sistema fibrinolítico

Atividade fibrinolítica do plasma encontra-se reduzida durante a gravidez, permanecendo baixa durante o parto e regressando a valores normais, com algumas semanas após o parto (Brenner B., 2004). A diminuição da atividade do ativador tissular do plasminogênio (t-PA) (Ishii A. et al, 1994) origina-se não somente da gradual elevação da concentração do inibidor-1 do ativador do plasminogênio (PAI-1), porém mais provavelmente pela elevação dos valores inibidor-2 do ativador do plasminogênio (PAI- 2), originalmente descoberto na placenta humana (Lecander I, Astedt B.,1986).

A concentração sérica do PAI-1 encontra-se na 35ª semana, cinco vezes mais elevada que na 12ª semana de gravidez (Bremme K et al, 1992). O PAI-2 passa a ser detectável apenas na mulher gestante, devido às células das vilosidades coriônicas serem as produtoras do PAI-2 e quando ocorrerem modificações na quantidade e qualidade do tecido placentário, pode influenciar na sua concentração. Existe uma correlação dos valores do PAI-2 com o peso dos recém-nascidos, descritos por Estelles em 1991 (Estelles A et al,1991), indicando uma dependência, não somente na quantidade e na qualidade do tecido placentário, mas, também, no crescimento e desenvolvimento fetal (Brenner B., 2004).

3.3.5 Hemostasia da circulação útero-placentária

As modificações, na hemostasia que ocorrem na circulação útero-placentário, durante a gestação, induzem adaptações fisiológicas nas artérias espirais uterinas, as quais são requeridas para acomodar o fluxo sanguíneo no espaço intervilloso. Parte do endotélio vascular e a musculatura lisa subjacente são substituídas pelo trofoblasto. Sítios de depósito de fibrina foram identificados nas veias decíduais e nos locais de invasão do trofoblasto, onde as vilosidades são implantadas dentro das veias (Craven CM et al, 2002).

A separação da placenta, durante o parto normal, induz a contração miometrial, reduzindo o fluxo sanguíneo na placenta. O local de implantação placentária é rapidamente coberto por fibrina, facilitado pelo aumento da concentração do fibrinogênio sérico. Esta modificação favorece a coagulação intravascular disseminada, observada em algumas enfermidades na gestação (Bremme KA., 2003).

3.4 Implantação trofoblástica

3.4.1 Fisiologia da implantação

O primeiro contato direto do blastocisto com o endométrio materno se estabelece após seis dias da fecundação do ovócito. Por um curto período de tempo, somente a camada superficial do endométrio está em contato com o blastocisto. Logo a seguir, o blastocisto se torna aderente ao endométrio, produzindo enzimas capazes de destruir a matriz intracelular e dar início ao processo de implantação e placentação, que levará à primeira alteração hemodinâmica uterina na gestação: a primeira onda de migração/invasão trofoblástica (CUNNINGHAM *et al.*, 2005).

Nesta fase, já no primeiro trimestre de gestação, o blastocisto invade as arteríolas espiraladas da decídua (porção endometrial), o que resulta em degeneração dos componentes musculares da parede destes vasos e perda de suas características morfológicas e funcionais. Temos, então, aumento do calibre destas arteríolas em sua porção endometrial e a perda de seu aspecto espiralado (BROSENS *et al.*, 1967; CUNNINGHAM *et al.*, 2005; PIJNENBORG *et al.*, 1981; PIJNENBORG *et al.*, 1983)

A segunda onda de migração/invasão trofoblástica, que ocorre por volta das 16-18 semanas de gestação, é definida pela destruição da camada muscular das arteríolas espiraladas já em sua porção miometrial, isto é, porção mais profunda (PIJNENBORG *et al.*, 1980; PIJNENBORG *et al.*, 1981; PIJNENBORG *et al.*, 1983). A camada muscular desses vasos é substituída por trofoblasto envolvido em material fibrinóide, com conseqüente perda de neurotransmissores simpáticos (DIXON & ROBERTSON, 1958; KHONG *et al.*, 1997). Em função dessas alterações, ocorre o alargamento do lúmen vascular e perda da capacidade de responder a alterações de pressão e a agentes vasorreguladores. Estas modificações transformam o leito

uteroplacentário em um sistema de baixa resistência, levando à perfusão constante do espaço intervilo (Figura 1) (BURROWS *et al.*, 1996; GERRETSEN *et al.*, 1983).

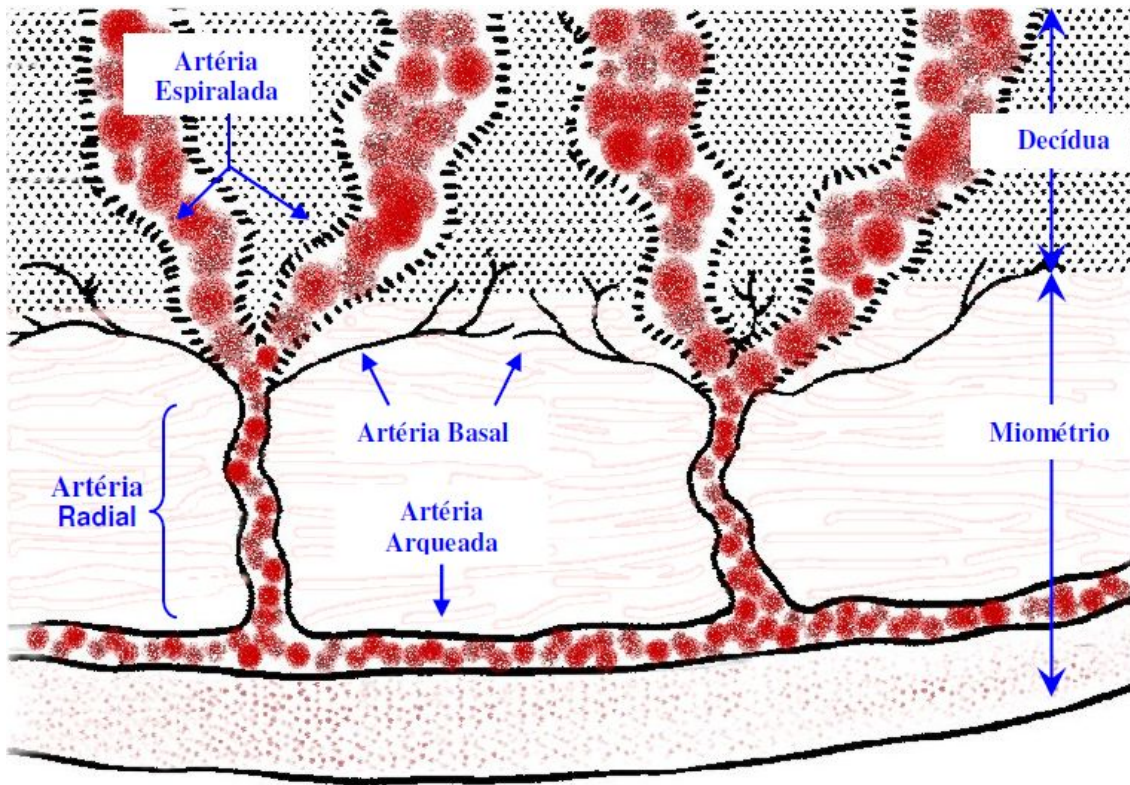


Figura 1. Diagrama da circulação uterina na gestação normal (Adaptado de KHONG *et al.*, 1986).

Estudos histopatológicos já demonstraram que, mesmo em gestações de evolução normal, nem todas as arteríolas espiraladas sofrem infiltração trofoblástica (MEEKINS *et al.*, 1994).

3.4.2 Implantação trofoblástica inadequada

Em algumas situações, a segunda onda de invasão trofoblástica se faz de forma ineficiente, o que leva à insuficiência placentária e, conseqüente, aporte inadequado de nutrientes e oxigênio para o feto e também a repercussões sobre o organismo materno. Sendo assim, a falha na invasão trofoblástica vem sendo considerada a base fisiopatológica do crescimento intra-uterino restrito (CIUR) e da pré-eclâmpsia (BROSENS *et al.*, 1972; DIXON & ROBERTSON, 1958; ROBERTS & REDMAN,

1993; ROBERTSON *et al.*, 1967). As reais causas da invasão trofoblástica anômala ainda intrigam cientistas em todo o mundo (ROBERTSON *et al.*, 1975).

Hertig, em 1945, foi o primeiro autor a descrever as alterações vasculares encontradas nas arteríolas espiraladas de pacientes com pré-eclâmpsia, denominando-as “arteriolite degenerativa aguda”.

Zeek & Assali (1950) sugeriram a associação entre aterosose aguda decidual e formas mais graves de pré-eclâmpsia.

Dixon & Robertson (1958) encontraram vasos do leito placentário normais em 93% das pacientes normotensas estudadas. E no grupo de pacientes complicadas (pré-eclâmpsia, hipertensão arterial crônica, hipertensão arterial crônica com pré-eclâmpsia associada, insuficiência renal crônica, hemorragias de segunda metade da gestação) somente 19% dos casos tinham leito placentário com vasos normais. Outros estudos confirmam este achado, encontrando também associação entre CIUR e ausência das alterações fisiológicas (GERRETSEN *et al.*, 1981; PIJNEBORG *et al.*, 1991).

As lesões histopatológicas encontradas por Dixon & Robertson (1958) foram, no grupo de pacientes com hipertensão arterial crônica: hiperplasia das artérias miométriais, com aumento do tecido conjuntivo na camada média, estenose do lúmen arterial e células endoteliais tumefeitas e vacuoladas. Na decídua, havia espessamento da parede vascular das arteríolas, hiperplasia das camadas média e íntima, às custas de tecido conjuntivo, e, em alguns casos, obliteração completa do lúmen vascular. Trombose intravascular também foi descrita. No grupo de pacientes complicadas com pré-eclâmpsia e eclâmpsia, os autores também encontraram necrose fibrinóide e arterite aguda.

Robertson *et al.* (1967) descreveram a aterosose aguda e a consideraram como patognomônica de pré-eclâmpsia. Salientaram que esta lesão da parede vascular, caracterizada pelo depósito de células gordurosas, é de aparecimento tardio e se restringe, quase que exclusivamente, às arteríolas uteroplacentárias deciduais.

Em 1975, De Wolf *et al.* descreveram, através da microscopia eletrônica, os estágios iniciais da aterosose aguda, que seriam danos endoteliais com conseqüente passagem de elementos do plasma para a parede vascular, proliferação das células miointimais e necrose da camada média. O acúmulo de gordura, característica primeira

da aterosclerose, era visto inicialmente nas células miointimais e, posteriormente, nos macrófagos.

Lana (1994), ao transcorrer sobre a aterosclerose aguda, diz que a mesma se inicia com disposição de lipídeos nas camadas média e íntima das arteríolas espiraladas da decídua, com posterior necrose das células e liberação da gordura. Esta é fagocitada por macrófagos da íntima, que adquirem aspecto bolhoso. Podem estar associados necrose fibrinóide e infiltrado mononuclear perivascular.

As alterações histopatológicas encontradas em pacientes com pré-eclâmpsia já vêm sendo descritas em pacientes com outros tipos de intercorrências obstétricas, como CIUR, abortamento, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes, entre outros (Figura 2) (GERRETSEN *et al.*, 1981; KHONG, 1991; KHONG *et al.*, 1986; KHONG & SAWYER, 1991; SHEPPARD & BONNAR, 1976 e 1981).

Recentemente, tem-se discutido aspectos imunológicos da invasão trofoblástica, já que a mesma se dá de forma controlada, diferentemente das invasões tumorais.

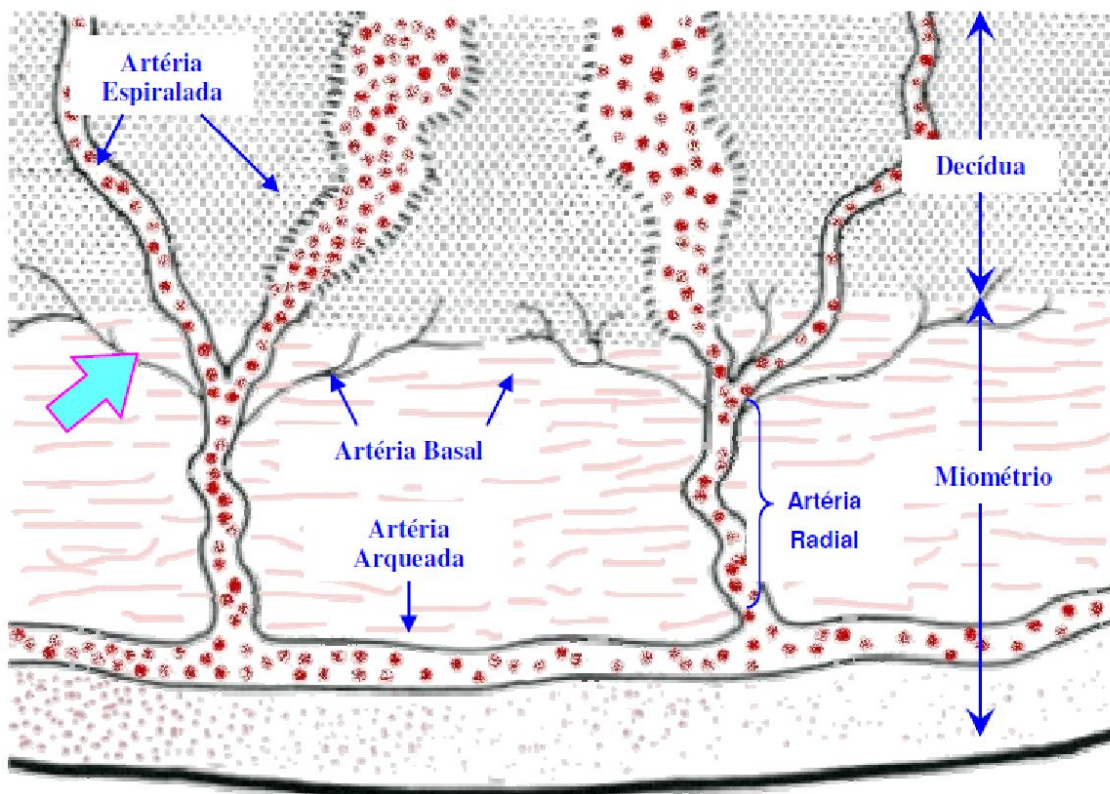


Figura 2. Diagrama da circulação uterina na gestação com invasão trofoblástica inadequada. Em detalhe a arteríola espiralada não modificada pelo trofoblasto (Adaptado de KHONG *et al.*, 1986).

O controle da invasão trofoblástica provavelmente depende de fatores intrínsecos, como a produção de enzimas proteolíticas e a expressão de antígeno HMC classe I atípico. Também células decíduais maternas devem contribuir neste processo. Os leucócitos são o principal componente do endométrio humano decidualizado e, no primeiro trimestre, consistem em granulócitos, macrófagos e linfócitos T. Os leucócitos da decídua promovem: ativação das células ‘natural killers’, secreção de citocinas, apresentação de antígenos e imunossupressão. Sendo assim, a inadequada invasão das arteríolas espiraladas e a aterosose aguda encontradas em diversas patologias obstétricas, como a pré-eclâmpsia e o crescimento intra-uterino restrito (CIUR), devem estar relacionadas a interações celulares materno-fetais anormais, no leito placentário. Entretanto, o papel dos fatores imunológicos na patogenia destas doenças permanece incerto, já que a deposição de imunoglobulinas e de complementos já foi observada em arteríolas espiraladas de gestações normais. Estudos com endométrio de pacientes inférteis mostraram uma deficiência de granulócitos, sugerindo sua importância nas fases precoces de implantação e placentação (BULMER, 1992).

As células ‘natural killers’ (NK) são massivamente recrutadas na decídua basal. Estas células decíduais diferem das células NK periféricas de várias formas: na expressão gênica, fenotipagem e função. Enquanto, no sangue periférico, a maior população de células NK são CD56 (dim), na decídua, a população de células NK prevalente é CD56 (bright). As células NK da decídua têm sua função citolítica bastante reduzida, apesar da presença de fatores favoráveis à citólise. Além disso, estas células produzem várias citocinas que normalmente não são produzidas no sangue periférico. A real função das células NK, na interface materno-fetal, ainda não está claramente definida, mas as hipóteses levantadas são: controle da invasão extravilosa, controle da remodelação vascular uterina e ação anti-viral local (TABIASCO *et al.*, 2006).

Eide *et al.* (2006) sustentam a hipótese da associação entre redução do número de células NK decíduais, desenvolvimento placentário inadequado e a patogênese da pré-eclâmpsia e CIUR. Neste estudo, todos os casos de pré-eclâmpsia e CIUR, associados ou não, apresentaram invasão das arteríolas espiraladas prejudicada, crescimento placentário inadequado e redução nos níveis de células NK decíduais.

Atividade elevada de apoptose trofoblástica também vem sendo descrita nas placentas de pacientes com pré-eclâmpsia. O soro de pacientes com esta entidade

patológica induz o aumento da sensibilidade do trofoblasto à apoptose mediada pelo Fas-ligante, além de possuir elevados níveis de fatores de crescimento e citocinas envolvidos na regulação da apoptose (NEALE & MOR, 2005). O sistema de apoptose mediado pelo Fas-ligante contribui nos mecanismos de regulação da implantação trofoblástica e remodelação das arteríolas espiraladas. A expressão do Fas-ligante decidual em pacientes com pré-eclâmpsia e/ou CIUR é bem menor, quando comparada a pacientes sem intercorrências gestacionais. Isto ocorre de forma mais acentuada em pacientes com CIUR. Há correlação entre expressão do Fas-ligante decidual e crescimento placentário. Tudo isso mostra uma redução de fenômenos imunológicos na decídua das gestantes com pré-eclâmpsia e CIUR, abrindo novas linhas de pesquisa e raciocínio no campo das síndromes hipertensivas na gestação (EIDE *et al.*, 2007)

3.5 A síndrome hellp

3.5.1 Histórico

Por mais de 100 anos, microtrombos e coagulopatia tem sido reconhecidos entre as complicações da doença hipertensiva na gestação (Barton JR et al, 1992). Em 1954, Pritchard et al. descreveram três casos de eclampsia associada a hemólise intravascular, trombocitopenia e defeitos de coagulação, presumindo que essa associação não seria um evento raro. Killam et al. relataram cinco casos de hipertensão induzida pela gestação complicada por hepatopatia aguda e coagulação intravascular disseminada.

A síndrome que hoje denominamos como HELLP foi originalmente descrita por Goodlin et al. Como gestose EPH (edema, proteinúria e hipertensão) tipo B, com falência de múltiplos órgãos, considerando-a como forma inicial de pré-eclâmpsia grave.

Em 1982, Weinstein apresentou 29 casos de pré-eclâmpsia grave e eclampsia acompanhados de hemólise, elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia. Sugeriu que essa coleção de sinais e sintomas constituía uma entidade separada da pré-clâmpsia/eclampsia, e criou o acrônimo HELLP (H para hemolysis, EL para elevated liver function, e LP para low platelets). Em sua descrição original, Weinstein falava

sobre alterações características da síndrome, porém não estabelecia os níveis das alterações para o critério diagnóstico.

Alguns autores consideraram a síndrome HELLP como meramente uma forma de pré-eclâmpsia grave (MacKenna J et al., 1983) ou mesmo uma coagulação intravascular disseminada não-diagnosticada por “inadequação técnica” (Greer IA et al., 1985). Outros acreditam que a síndrome HELLP e a pré-eclâmpsia sejam desordens distintas com sobreposição de características (Sibai BM, 1990) (Roberts et al., 1994).

3.5.2 Definição da síndrome hellp

A sigla HELLP é um acrônimo, onde H=hemólise, EL=elevação de enzimas hepática e LP=plaquetopenia (*H = hemolysis, EL = elevated liver enzymes, LP = low platelets*). A síndrome HELLP foi definida como uma variante de pré-eclâmpsia grave, constituindo-se como parte do espectro das doenças e processos fisiopatológicos que compõem a pré-eclâmpsia/eclâmpsia. A característica, desta doença, é a presença de anemia microangiopática, plaquetopenia e elevação das enzimas hepáticas (Weinstein L, 2005).

3.5.3 Epidemiologia

A síndrome HELLP surge em aproximadamente 0,2 a 0,6 % de todas as gestações e em cerca de 10% das pacientes com pré-eclâmpsia grave/eclâmpsia (Padden MO, 1999). Na literatura encontramos uma extensa variação na incidência, que vai de 2 a 12 %, provavelmente devido aos diferentes critérios e métodos utilizados para o diagnóstico.

Sibai e Padden (1999) estabeleceram como fatores de risco para a síndrome a multiparidade, idade materna acima de 25 anos, raça branca e antecedente de mau passado obstétrico, ocorrendo geralmente por volta da 34ª semana.

3.5.4 Fisiopatologia

A síndrome HELLP representa uma forma de pré-eclâmpsia grave. Todavia, 15% a 20% das pacientes não têm antecedente de hipertensão ou proteinúria. Alguns pesquisadores consideram a síndrome HELLP uma entidade nosológica separada da pré-eclâmpsia (Reubinoff BE, Schenker JG, 1991). Várias são as teorias fisiopatológicas. Uma delas é que a síndrome HELLP, em parte, decorre de proteínas derivadas da placenta, como a CD- 95, uma proteína envolvida na apoptose e que provoca lesão hepática (Martin JN, Jr., 2006).

A injúria endotelial, com deposição de fibrina na luz do vaso e aumento na ativação plaquetária, está associada à síndrome HELLP. A ativação plaquetária resulta da liberação de tromboxane A2 e serotonina, ambos vasoconstrictores. A ativação plaquetária danifica o endotélio e reduz a produção de prostaciclina, importante vasodilatador. A proporção da prostaciclina/tromboxane A2 está alterada na pré-eclâmpsia e é, também, modificada pelo parto (Baxter JK, Weinstein L., 2004).

O defeito da implantação trofoblástica acarreta um desequilíbrio local pela expressão de mediadores com ação vasoconstrictora, provocando uma isquemia placentária (75). A isquemia, localmente originada, atinge à circulação sistêmica, através de dois mecanismos, liberação na circulação de produtos placentários: radicais livres, tirosina quinase-1 fms-like solúvel (SFL-t 1) e de microvilosidades sinciciais (Knight M et al, 1998) e, através da ativação dos neutrófilos polimorfonucleares, com sua fixação sobre o endotélio vascular (Wang Y et al, 2002). O efeito cumulativo dos fenômenos citados resulta em vasoconstricção sistêmica, agravando a isquemia placentária e a ativação inadequada da coagulação (Lee X, 2001).

3.5.4.1 Mecanismo fisiopatológico da hemólise

Hemólise, definida pela presença da anemia hemolítica microangiopática, é relevante na síndrome HELLP. O diagnóstico é confirmado por achados sensíveis, porém não específicos de eritrócitos crenados, esquizócitos, em forma de capacete, presença da policromatofilia na hematoscopia da lâmina do sangue periférico, colhido sem anticoagulante. Há elevação da concentração sérica da desidrogenase láctica (LDH), da bilirrubina indireta (Baxter JK, Weinstein L., 2004) e da diminuição da haptoglobina, sendo este o mais sensível marcador bioquímico (Raijmakers MT et al, 2003). A fragmentação dos eritrócitos ocorre secundariamente ao traumatismo da

membrana eritrocitária durante sua passagem através da luz de pequenos vasos, cuja camada íntima do endotélio encontra-se lesionada e com depósito de fibrina (Baxter JK, Weinstein L., 2004).

3.5.3.2 Mecanismo fisiopatológico da plaquetopenia

A diminuição das plaquetas é provocada pelo consumo nos locais de dano do endotélio vascular, estando mais pronunciada no útero, placenta, rins e fígado. O aspirado da medula óssea mostra um incremento de megacariócitos e estes podem ser visualizados no sangue periférico de forma excepcional. A plaquetopenia é resultante de uma renovação plaquetária, redução da meia-vida e a adesão das plaquetas ao colágeno exposto pela lesão endotelial. Estas pacientes, de forma infrequente, apresentam-se com quadro clínico de coagulação intravascular disseminada, requerendo pesquisa laboratorial, para monitorar a hemostasia destas pacientes (Baxter JK, Weinstein L., 2004).

3.5.4.3 Mecanismo fisiopatológico da injúria hepática

As alterações hepáticas, observadas na síndrome HELLP, são necrose periportal ou focal, nas quais há um depósito hialino de material similar à fibrina, que pode ser encontrado nos sinusóides hepáticos. A obstrução dos sinusóides hepáticos provoca injúria hepatocelular, que é revelada pela elevação das transaminases: alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST). Estudo retrospectivo de 41 biópsias, realizado por Minakami et al.(1988), concluiu que é impossível distinguir histologicamente entre a esteatose hepática aguda da gravidez, pré-eclâmpsia e síndrome HELLP, sugerindo a possibilidade de que sejam todas uma variante da mesma enfermidade (Minakami H. et al, 1988). A presença de dor localizada no quadrante superior direito ou epigástrica, é devido a distensão súbita da cápsula de Glisson. Com a evolução do processo fisiopatológico do fígado, há uma elevação na pressão intra-hepática e surgimento do hematoma subcapsular, que podem exceder a capacidade de distensão da cápsula de Glisson, acarretando a ruptura hepática (Baxter JK, Weinstein L., 2004).

3.5.4.4 Mecanismo fisiopatológico da injúria renal

Vários são os estudos, baseados em histopatologia de biópsias renais nas pacientes com síndrome HELLP, que demonstram a microangiopatia trombótica secundária a lesão endotelial. A endoteliose é o achado mais consistente das pacientes com pré-eclâmpsia. Todavia, na síndrome HELLP, observa-se uma progressão para trombose, com oclusão do lúmen vascular, desencadeando hipoprefusão renal, com conseqüente redução direta na filtração glomerular e progressão para insuficiência renal. A resultante da isquemia poderá ser a necrose tubular aguda ou a necrose cortical bilateral, esta quase sempre irreversível (Abraham KA, 2003).

A endoteliose acarreta a proteinúria e disfunção da função renal. Geralmente, resolve-se após a cura da pré-eclâmpsia ou secundária a medida terapêutica empregada e ao parto com a retirada fetal e placentária. A disfunção endotelial assume o papel central na patogênese da lesão renal da pré-eclâmpsia, com a produção de mediadores vasoativos, que inclinam o balanço para a vasoconstrição e, mais recentemente, o desequilíbrio nos fatores relacionados à angiogênese. A tirosinoquinase 1 fms-similar (s-Flt 1) solúvel, fator endógeno antiangiogênico, que é um potente antagonista do fator de crescimento endotélio vascular (VEGF), encontrase elevado na pré-eclâmpsia. VEGF, além do papel importante na angiogênese, é um destacado fator na manutenção do equilíbrio da célula endotelial, incluindo a formação das fenestrações (características do endotélio vascular do glomérulo). Em animais, quando se obtém a hiperexpressão de s-Flt 1, se induz a endoteliose glomerular, com perda das fenestrações similares aos achados histopatológicos da histologia renal na pré-eclâmpsia. A síndrome HELLP poderia ser explicada pela elevação de sFlt 1 e da endogлина, outro potente fator antiangiogênico (Baumwell S, et al, 2007).

3.5.5 Sintomatologia

O espectro da apresentação clínica da síndrome HELLP é variável e mais freqüentemente ocorre no terceiro trimestre da gestação. Porém, como descrito anteriormente, também é diagnosticada tanto no segundo trimestre quanto no período

pós-parto. Sibai (1990) avaliou 304 pacientes, onde 209 (69%) anteparto e 95(31%) no pós-parto. No grupo anteparto, oito (4%) entre a 17^a e a 20^a semana de gestação e 23(11%) ocorrendo entre a semana 21^a e 26^a semana, correspondendo no total de 15% no segundo trimestre e 54% no último trimestre (Sibai BM., 1990).

As manifestações clínicas, relatadas em cerca de 90% das pacientes, incluem o mal-estar e a fadiga, acompanhados de queixas inespecíficas (Sibai BM, 1993). Algumas vezes, o mal-estar ou sintomas semelhantes a um quadro viral precedem o quadro florido da síndrome HELLP, necessitando investigação laboratorial precoce (Sibai BM, 2004), pois, amiúde, o curso clínico torna-se progressivo e observa-se rápida deterioração das condições maternas e fetais (O'Brien JM, Barton JR., 2005). No entanto, a presença de sintomas e sinais como: náuseas ou vômitos, dor abdominal em quadrante superior do abdômen ou epigástrica, cefaléia, hipertensão e proteinúria corroboram a existência de síndrome HELLP (Audibert F. et al, 2006). A hipertensão pode estar ausente entre 12% a 18% e a proteinúria em 13% dos casos nas duas maiores séries de casos relatadas (Martin JN, Jr., 2006).

Dentre as complicações hematológicas, a coagulação intravascular disseminada se encontra associada a 39% dos casos de óbito materno (Isler CM, 1999), se manifestando como sangramento de pequena intensidade em local de punção, hematoma de parede abdominal, hemorragia digestiva, hemorragia transvaginal no pós-parto imediato, hemoperitônio a intensas hemorragias com choque hipovolêmico e requerimento transfusional, com risco iminente de morte (O'Brien JM, Barton JR., 2005).

Envolvimento cardiopulmonar se apresenta como edema pulmonar cardiogênico e não cardiogênico (O'Brien JM, Barton JR., 2005). A insuficiência cardíaca esta relacionada a 40% e à síndrome da angústia respiratória do adulto e a 28% dos casos de mortalidade materna (Baumwell S, et al, 2007). Quando observada ascite volumosa, correlaciona-se a maior risco de complicações cardiovasculares (Woods JB, 1992)

Complicações neurológicas, principalmente a hemorragia do sistema nervoso central (SNC), são as que mais frequentemente estão implicadas na mortalidade materna. (Baumwell S, et al, 2007). Outras morbidades encontradas são: encefalopatia hipertensiva, edema cerebral, alterações variáveis do sensorio desde os estados comatosos à eclâmpsia. Amaurose, borramento da visão, descolamento da retina,

hemorragia vítrea são as manifestações oftalmológicas encontradas (O'Brien JM, Barton JR., 2005).

A intensidade do comprometimento renal está relacionada à gravidade do quadro clínico da síndrome HELLP e a multiplicidade de apresentações vai desde a ausência clínica de sintomatologia, com ou sem injúria renal fugaz, à insuficiência renal aguda, que necessite tratamento dialítico transitório ou permanente, este último observado nas formas que evoluem com necrose cortical bilateral (Sibai BM, 1993). A insuficiência renal tem sido descrita com frequências que oscilam entre 7,3% (Sibai BM, 1993), 33% (Celik C 2003) 54% (Abraham KA, 2003).

As complicações hepáticas catastróficas não são freqüentes. A ruptura hepática espontânea é descrita entre 1 em 45 000 e 1 em 225 000 na literatura e observado em cerca de 1% das pacientes com síndrome HELLP completa (Celik C), cuja forma mais freqüente de apresentação é dor abdominal súbita, acompanhada de hipotensão e anemia aguda, necessitando intervenção cirúrgica de urgência (Araujo AC. Et al, 2006). Outras formas, como hematoma capsular, requerem apenas tratamento conservador (Carlson KL, 2004). As alterações metabólicas, como: a hiponatremia e a hipoglicemia são secundárias à insuficiência hepatocelular, e podem ocorrer em menor proporção. Nesta situação, o diagnóstico diferencial com a esteatose hepática aguda da gravidez se impõe. Tromboflebites superficiais e profundas, embolia pulmonar e infarto cerebral são as manifestações tromboembólicas encontradas (Reubinoff BE, Schenker JG., 1991).

3.5.6 Diagnóstico

Hemólise

A detecção da hemólise é geralmente difícil, por ser um fenômeno que ocorre em curto espaço de tempo, limitando a sensibilidade laboratorial. Pode ser diagnosticada através do esfregaço periférico normal, com presença de esquisócitos, equinócitos e esferomastócitos, e da elevação da desidrogenase láctica e bilirrubinas. O esfregaço periférico anormal é considerado um critério sensível, porém não específico. Uma vez que esquisócitos em associação com anisocitose e poiquilocitose no esfregaço

periférico são detectados somente em 54 a 86% dos casos, a ausência de esquisócitos não exclui a presença da síndrome (SASS, N, 2006).

O aumento de bilirrubina total também não é confiável como diagnóstico, pois pode ser encontrada somente em 47 a 62% dessas pacientes. A medida de desidrogenase láctica não é um parâmetro específico da hemólise na síndrome HELLP, refletindo mais uma disfunção hepática universal (SASS, N, 2006).

O hematócrito pode estar diminuído ou normal e é tipicamente a última das três anormalidades a aparecer.

O método mais sensível (sensibilidade de 97%) para o diagnóstico da hemólise seria a determinação da haptoglobina sérica, uma proteína da fase aguda com meia-vida curta, que está significamente reduzida em 90% dos casos de síndrome HELLP. O achado de diminuição da haptoglobina sérica pode confirmar a hemólise em evolução quando o hematócrito é normal (Poldre PA, 1987). A rapidez de sua queda, que precede a queda no nível plaquetário, se correlaciona com a severidade clínica da doença. Sua normalização ocorre dentro de 24 a 30 horas após o parto.

Elevação de enzimas hepáticas

Não há consenso na literatura em relação a qual teste deve ser utilizado para melhor diagnosticar a alteração hepática. Weistein relatou a alteração de AST, ALT e bilirrubinas, porém não estabeleceu seus níveis. Além disso, não fez menção à desidrogenase láctica como critério diagnóstico. MacKenna et al. relataram que as enzimas hepáticas estavam elevadas em todos os casos, mas não especificou qual enzima e qual seu nível.

Encontramos na literatura níveis de corte para considerar a elevação da função hepática, os quais variam de 16 a 72 U/L (Sibai BM et al, 1986). Como norma, é considerada elevação quando seu valor é igual ou maior que três desvios padrões acima da média laboratorial. O aumento de enzimas hepáticas, menos pronunciado que nos casos de hepatite aguda, precede a queda plaquetária. Geralmente apresenta seu pico no pós parto, com normalização no terceiro ao quinto dia de puerpério (MARTIN JN Jr, 1991).

Como a AST é menos específica, outros marcadores, como a GSTA1-1 (Glutation S-transferase alfa 1-1), tem sido aventados como mais sensíveis para a lesão hepatocelular (Knappen MKCM et al, 1998). Do mesmo modo, a elevação de ácido hialurônico, um indicador de disfunção celular hepática sinusoidal, tem sido observada em pacientes com síndrome HELLP e pré-eclâmpsia (Osmers RGW, 1998). Porém, tais marcadores ainda não encontraram seu lugar como métodos diagnósticos para a síndrome.

Plaquetopenia

Sabemos que cerca de 10% das gestações não-complicadas tem plaquetas entre 100 mil e 150 mil. Tais mulheres apresentam, porém, um fator de risco 7,4 vezes maior para o desenvolvimento de síndrome HELLP (Minakami H et al, 1998). Desse modo, Sibai considera como critério para a síndrome HELLP o valor inferior a 100 mil plaquetas.

Embora não haja inicialmente correlação entre a extensão da trombocitopenia e a extensão clínica dos sintomas de pré-eclâmpsia, há uma correlação entre a gravidade da queda plaquetária e o grau de disfunção hepática (Thiagarajah S et al, 1984).

Geralmente o nadir plaquetário ocorre por volta do quinto dia de puerpério, e a ausência de melhora em seus níveis após 96 horas de pós-parto é uma indicação de evolução severa e descompensada da doença, com risco de falência de múltiplos órgãos. Uma plaquetose relativa após o parto tem sido observada em cerca de 30% dos casos.

A não ser que a coagulação intravascular disseminada (CIVD) esteja presente, o tempo de protrobina, o tempo de tromboplastina parcial ativada e o fibrinogênio estão normais. A frequência de CIVD varia de 4 a 38%. Em pacientes com fibrinogênio abaixo de 300 mg/dL, deve-se suspeitar de CIVD, principalmente se outras alterações laboratoriais estiverem presentes. Sibai estabeleceu os critérios de CIVD para tais pacientes: presença de trombocitopenia, hipofibrinogenemia ($< 300\text{mg/dL}$) e produtos de degradação da fibrina elevados ($>40\text{ mcg/mL}$).

Outros testes que poderiam ser utilizados para o diagnóstico de CIVD seriam antitrobina III, fibrinopeptídeo A, monômero de fibrina, dímero-D, plasminogênio e fibronectina (Sibai BM., 1990).

A síndrome HELLP deveria ser suspeitada em qualquer paciente que mostre queda significativa na contagem plaquetária durante o período antenatal (Magann EF, Martin JN, Jr, 1999). Relato de Neiger et al sugere que um teste positivo para o dímero-D pode ser preditivo de gestantes com pré-eclâmpsia que irão desenvolver HELLP. O dímero-D é um indicador mais sensível de coagulopatia subclínica e pode ser positivo antes que outras provas de coagulação estejam alteradas.

Sibai estabelece os seguintes critérios diagnósticos para a síndrome HELLP: Hemólise (esfregaço periférico normal, bilirrubinas totais $> 1,2 \text{ mg/dL}$, DHL $> 600 \text{ U/L}$), Elevação de enzimas hepáticas (AST $> 70 \text{ UI/L}$, DHL $> 600 \text{ U/L}$), Plaquetopenia plaquetas $< 100000/\text{mm}^3$)

3.5.7 Diagnóstico diferencial

São vários os diagnósticos diferenciais, clínicos e cirúrgicos da síndrome HELLP: apendicite, doença vesicular, úlcera péptica, gastroenterite, hepatite, encefalopatia hepática, hiperêmese gravídica, síndrome de Budd-Chiari, diabetes insípido, urolitíase, glomerulonefrite e pielonefrite, entre outros. Essa grande lista de diagnósticos diferenciais existe devido à inespecificidade dos sinais e sintomas que podem acompanhar a síndrome (SASS, N, 2006).

Em relação à gravidade, são quatro os diferenciais mais importantes: exacerbação do lúpus eritematoso sistêmico (LES), fígado gorduroso agudo da gestação (FGAG), síndrome hemolítico-urêmica (SHU) e púrpura trombocitopênica trombótica (PTT). Na PTT o processo fisiopatológico se manifesta preferencialmente no sistema nervoso central; na SHU, nos rins; e na síndrome HELLP, predominantemente no fígado (SASS, N, 2006).

3.5.8 Classificação da Hellp síndrome

Na classificação do Tennessee, se estratifica a síndrome HELLP, em completa, se todos dos seguintes critérios são encontrados: plaquetas menor ou igual a $100.000/\text{mm}^3$, AST igual ou menor que 70 UI/l e LDH acima ou igual a 600 UI/l (SIBAI BM, 1986). As pacientes que exibiam alguns destes parâmetros, mas não todos, recebem a

designação de síndrome HELLP parcial ou incompleta: síndrome ELLP, a hemólise não se encontra presente; síndrome EL, seriam os casos de pré-eclâmpsia grave, com discreta elevação das enzimas hepáticas; síndrome HEL, quando a hemólise estivesse presente, associada à elevação das enzimas hepáticas, porém sem a plaquetopenia; síndrome LP corresponderia à grave pré-eclâmpsia (Sibai BM, 2004). O prognóstico materno e fetal são progressivamente piores para pacientes com pré-eclâmpsia isolada, síndrome HELLP incompleta e síndrome HELLP completa, respectivamente, como descrito por Audibert et al. (1996)(Audibert F et al, 1996).

Segundo a tripla classificação de Mississipi, os pacientes com síndrome HELLP podem ser agrupados em 3 classes: as que apresentam AST e ou ALT ≥ 70 UI/L, DHL ≥ 600 UI/L, agrupadas de acordo com o número de plaquetas. A classificação baseia-se na menor contagem plaquetária, registrada ao longo da evolução da enfermidade. A classe I é caracterizada por plaquetas $\leq 50.000/\text{mm}^3$ e AST e ou ALT ≥ 70 UI/L, DHL ≥ 600 UI/L; classe II, quando o nadir plaquetário se encontrar $> 50.000/\text{mm}^3$ e $\leq 100.00/\text{mm}^3$ e AST e ou ALT ≥ 70 UI/L, LDH ≥ 600 UI; e a classe III com plaquetas $> 100.00/\text{mm}^3$ porém $\leq 150.000/\text{mm}^3$ e moderada disfunção hepática AST e ou ALT ≥ 40 UI/L com LDH ≥ 600 UI/L (Martin JN, 1999).

3.5.9 Morbidade

Cerca de 1 a 25% dos casos afetados desenvolverão sérias complicações, como CIVD, descolamento prematuro de placenta, síndrome do desconforto respiratório do adulto, insuficiência hepática e ou renal, edema pulmonar, hematoma subcapsular e ruptura hepática (Sibai BM et al, 1993). As principais complicações ocorrem por alterações hematológicas e da coagulação, cardíacas, pulmonares, neurológicas, renais, hepáticas e gastrintestinais. Os casos parciais tem menor morbidade (Audibert F et al, 1996).

Uma vez que pode estar presente em 30% das pacientes com eclampsia puerperal e em 28% das pacientes com eclampsia anteparto, acredita-se que a síndrome também possa ser considerada fator de risco para o desenvolvimento de eclampsia (Mile Jr JF et al, 1990).

A ruptura hepática, presente em 1% dos casos de síndrome HELLP, é considerada a complicação mais séria, respondendo pela mortalidade materna de até 50% e fetal de 60 a 70%.

A contagem plaquetária seria melhor indicador das complicações maternas (Martin JN, et al, 1999). Os casos de síndrome HELLP classe I apresentam maior risco de morbidade e mortalidade materna do que os casos de classes II e III, e uma porcentagem significativa dessas pacientes irá receber transfusão de hemoderivados (Sibai BM et al, 1993). Mas esta classificação não foi utilizada no presente estudo, tendo em vista alterações importantes ocorridas nos outros marcadores para a síndrome HELLP.

3.5.10 Mortalidade materna

Mortalidade materna, associada à síndrome HELLP, varia de 1,1% a 24%. Estas diferenças são decorrentes a diferenças no acompanhamento durante o pré-natal e a qualidade do manejo quando do desenvolvimento da Síndrome HELLP (Sibai BM, 1990). A prevalência da mortalidade deve-se a vários fatores, como: características da população estudada, critérios utilizados para se definir a síndrome HELLP, reconhecimento precoce do diagnóstico e terapêutica empregada (Gleeson RE, 1997) .

3.5.11 Resultados perinatais

A morbidade e a mortalidade fetal estão relacionadas à prematuridade e a um retardo do crescimento fetal intra-uterino, como, também, resultante da associação com hematoma retro-placentário, observado no descolamento prematuro da placenta. Este último é freqüentemente encontrado em pré-eclâmpsia e síndrome HELLP (Ben Letaifa D et al, 2000).

Morbidade fetal se compõe das seguintes enfermidades: síndrome da angústia respiratória da infância, enterocolite necrotizante, hemorragia intraventricular e sepsis. A ventilação mecânica, internamento em unidade de terapia intensiva neonatal, síndrome da angústia respiratória da infância, hemorragia intraventricular, sepsis e morte fetal estão significativamente mais prevalente em recém-nascidos de mães com síndrome HELLP que em gestantes normotensas (Kim HY, 2006).

A mortalidade perinatal, relatada na literatura, apresenta uma variação de 7,7% a 60%, em função dos critérios diagnósticos seguidos, gravidade da enfermidade, qualidade das medidas adotadas (Ben Letaifa D et al, 2000) e tratamento conservador, notadamente a corticoterapia. Complicações fetais, como restrição do crescimento intra-uterino, prematuridade, escore do Apgar baixo, oligodrâmnio necessitam de unidade de cuidados intensivos neonatais.

3.5.12 Manejo clínico da HELLP síndrome

Tratamento da HELLP síndrome com corticóide

Alguns estudos direcionam para estender a indicação do corticóide, com o objetivo de estabilização materno-fetal, para permitir o prolongamento da gestação, quando a síndrome HELLP encontra-se com menos de 34 semanas e a maturação pulmonar não foi alcançada (Baumwell S, 2007). Os regimes recomendados do corticóide, para indução de maturidade pulmonar fetal, se constituem de betametasona 12mg intramuscular, a cada 12 horas, por duas doses, ou dexametasona 6 mg intramuscular, a cada 12 horas, por 4 doses (Sibai BM, 2004).

Vários são os tipos de corticóide empregados: prednisona, metilprednisona, prednisolona, betametasona e dexametasona. Os três primeiros são inativados pela placenta, razão pela qual não são recomendados para amadurecimento pulmonar fetal (Simon J, 2006).

Tratamento anti-hipertensivo

O tratamento clínico da síndrome HELLP tem um duplo objetivo: atenuar a vasoconstrição sistêmica e favorecer a perfusão tissular. A terapia anti-hipertensiva é necessária em, aproximadamente, 80% dos casos, notadamente, quando a pressão sistólica for superior a 150mm/hg ou a pressão diastólica ultrapassar a 105mm/hg. Os vasodilatadores periféricos, utilizados, são preferencialmente os inibidores dos canais de cálcio tipo nifedipina ou beta-bloqueadores como labetalol ou atenolol (Collinet P et al, 2006).

Terapia e profilaxia das convulsões

O emprego do sulfato de magnésio, como o anticonvulsivante de escolha na presença de iminência de eclâmpsia (hipertensão arterial grave, cefaléia intensa, quadros confusionais, hiperreflexia ostéo-tendínea), já está bem estabelecido. O seu emprego profilático sistemático pode ser aplicado em razão de suas propriedades vasodilatadora e antiagregante (Simon J et al, 2006).

Reposição volêmica

Associação de vasoespasmo e lesão endotelial, em pacientes com síndrome HELLP, reduzem a margem de tolerabilidade a deficiência ou ao excesso de volume no espaço intravascular. A recomendação de reposição dos eletrólitos é a alternância de dextrose a 5%, com solução salina a 0,9%, a uma velocidade de 100ml/h, mantendo uma diurese horária mínima de 20ml/h. O total de líquidos, infundido, não deve ultrapassar o limite de 150ml/h. (Magann EF et al, 1999).

Emprego da hemoterapia

Transfusão de plaquetas é indicada, antes ou após o parto, em todas as pacientes, com síndrome HELLP, que apresentem sangramento nos locais de punção, ferida operatória, intraperitoneal e extensas equimoses. A transfusão, também, se aplica, quando as plaquetas antes do parto se encontram abaixo de $20.000/\text{mm}^3$, principalmente, antes do parto operatório. As transfusões repetidas de plaquetas podem ser desnecessárias, pois o consumo das plaquetas pode se processar rapidamente, acarretando um efeito terapêutico transitório. Recomenda-se a administração entre 6 a 10 unidades de plaquetas standart ou 1 unidade por aférese antes da cesárea. A administração de plaquetas deve ser racionalizado, recomenda-se, quase sempre evitar a transfusão (O'Brien JM et al, 2005). Concentrado de hemácias, plasma fresco congelado ou crioprecipitado são indicados, quando da presença de graves coagulopatias ou

importantes hemorragias, porém tendo em mente uma indicação racional, haja vista as complicações ensejadas pela transfusão (Vigil-De Gracia P., 2006).

Plasmaferese, com utilização de plasma fresco congelado, como líquido de troca, tem sido proposto. No entanto, a plasmaferese é um procedimento invasivo e dispendioso, com questionável resposta, além de carrear o risco de infecções, anafilaxia, sepsis, hipervolemia e morte materna (Barton JR, Sibai BM., 2004). Alguns autores sustentam a recomendação para alguns casos, em particular: acentuada elevação dos valores da bilirrubina, associada ao incremento da creatinina, em pacientes com síndrome HELLP classe I, acompanhadas de complicações cardiopulmonares (Del Fante C et al, 2006) ou síndrome HELLP persistente após 72 horas do parto (Martin JN, 1999).

Emprego de vasodilatadores

Prostaciclina é um potente vasodilatador e o mais potente inibidor da agregação plaquetária conhecido. Foi utilizado, com sucesso, no tratamento de algumas pacientes com plaquetopenia e síndrome HELLP. Chavarria et al. (2000) realizaram um estudo em 215 gestante no terceiro trimestre de gravidez, admitida com pré-eclâmpsia, eclâmpsia e síndrome HELLP e concluíram que aquelas pacientes, que apresentavam taxas mais baixas de prostaciclina e mais elevada de tromboxana A₂, apresentavam cinco vezes mais chances para desenvolverem síndrome HELLP ou PE grave e prematuridade fetal, refletindo a disfunção endotelial (Chavarria Olarte ME et al, 2000).

Bloqueio da agregação plaquetária e da vasoconstrição pela ação da serotonina e mediada pelo receptor S₂ da serotonina podem proporcionar uma opção farmacológica atrativa no manejo da síndrome HELLP, uma vez que o bloqueio dos receptores S₂ da serotonina com a Ketanserina, diminuiria a vasoconstrição e a agregação plaquetária presentes no mecanismo fisiopatológico da síndrome HELLP. O efeito benéfico da administração da Ketanserina elevando a contagem plaquetária, provoca um alívio na dor epigástrica nas pacientes com síndrome (Bolte AC, 2001).

Tratamento dialítico na insuficiência renal

As principais indicações do tratamento dialítico, na síndrome HELLP, são: hipervolemia, associada ou não a congestão pulmonar, refratária a terapia diurética, hipercalemia, esta refratária a terapêutica adequadamente empregada para este fim, acidose metabólica, hiponatremia, hiperfosfatemia, hipermagnesemia, uremia sintomática (encefalopatia, serosite, dor torácica secundária a pericardite, síndrome hemorrágica, relacionada a uremia, principalmente, a hemorragia digestiva), azotemia progressiva na ausência dos sintomas descritos relativos a uremia.(Mantel GD., 2001)

Assistência ao parto

A via de parto será de indicação obstétrica, embora muitas vezes a cesárea seja indicada devido a prematuridade ou comprometimento da vitalidade fetal (Saphier CJ, et al, 1998). Deve-se estar atento para os seguintes cuidados:

-Via vaginal: Manter plaquetas acima de 20000.

-Cesárea: A transfusão profilática intraparto não mostrou redução da incidência da hemorragia pós-parto ou aceleração na resolução de trombocitopenia pós-parto (Sibai BM et al, 1990). Geralmente procura-se manter plaquetas acima de 50000. Nos casos de plaquetas abaixo desse valor, iniciar a transfusão de 6 a 10 bolsas de plaquetas no peri- e intra-operatório. Evitar a exploração do fígado durante o ato operatório, exceto nos casos onde se encontra sangue em cavidade abdominal.

Controle pós-parto

A recuperação após o parto deve ser realizada em ambiente de cuidados semi-intensivos até que:

- a) a contagem plaquetária mostre uma tendência consistente de aumento, e os valores de DHL uma tendência à diminuição.
- b) a diurese seja > 100 mL/h, por 2 horas consecutivas, sem uso de diuréticos ou infusão rápida de solução cristalóide.
- c) a melhora clínica seja óbvia, e não haja complicações significantes.

Observar a paciente intensivamente por 48 horas, monitorando-a quanto a sinais de edema agudo de pulmão, insuficiência e disfunção hepática. A recuperação

enzimática geralmente ocorre em 48 horas, porém a recuperação plaquetária é tardia. O pico de DHL é o marcador de melhora da paciente (SASS, N, 2006).

Aconselhamento para futuras gestações

Sullivan et al encontraram risco de recorrência para a síndrome HELLP de 19 a 27%, com frequência de pré-eclâmpsia de 43%. Sibai (1990) encontrou índices de recorrência de 4 a 12% de parto pré-termo. Em 1995, Sibai et al (1995) apresentaram 314 pacientes que haviam apresentado síndrome HELLP. Desse total, 139 normotensas apresentaram 192 gestações subseqüentes: pré-eclâmpsia (19%), pré-termo (21%), CIUR (12%), DPP (2%), morte perinatal (4%) e HELLP (3%). Treze mulheres com hipertensão arterial crônica tiveram 20 gestações subseqüentes: pré-eclâmpsia (75%), pré-termo (80%), CIUR (45%), DPP (20%), morte perinatal (40%) e recorrência de HELLP (5%). Concluíram os autores que as gestantes com HELLP tiveram risco aumentado para complicações obstétricas em gestações subseqüentes, mas menor risco de recorrência de HELLP.

O maior risco de complicações para gestantes com HAC parece se relacionar mais com a própria hipertensão materna do que com o antecedente de HELLP. A síndrome HELLP classe I tem maior possibilidade de recorrência. Quando a síndrome se repete, ela tende a aparecer mais tardiamente e, geralmente, é menos grave após dois episódios (Padden MO, 1999).

3. OBJETIVOS

2.1 Geral

Verificar o impacto da síndrome HELLP nos resultados maternos e perinatais em mulheres atendidas no ambulatório de Pré-natal Especializado do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Universitário, São Luís-MA, no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2008.

2.2 Objetivos específicos

- Verificar a incidência da síndrome HELLP em mulheres hipertensas atendidas no ambulatório de pré-natal especializado;
- Avaliar as mulheres que desenvolveram HELLP parcial e aquelas que tiveram a manifestação completa da síndrome;
- Observar os indicadores sócio-demográficos: idade, cor, escolaridade, situação conjugal e ocupação;
- Avaliar o impacto do atendimento pré-natal em relação aos resultados maternos e neonatais;
- Avaliar os parâmetros obstétricos como: paridade, via de parto, indicação de parto operatório cesáreo e presença de síndrome hipertensiva em gestações anteriores;
- Classificar as síndromes hipertensivas das mulheres com diagnóstico de síndrome HELLP;
- Avaliar a idade gestacional do diagnóstico da síndrome HELLP;
- Avaliar a presença de síndrome HELLP mulheres que complicam com eclâmpsia;
- Identificar as complicações maternas e perinatais associadas à síndrome HELLP;
- Comparar os resultados maternos e perinatais entre os grupos definidos.

4. PACIENTES E METODOS

4.1 Desenho do estudo

Estudo do tipo observacional, retrospectivo e analítico, na qual foram avaliadas todas as pacientes hipertensas atendidas no Pré-natal Especializado e que ultimaram o período gestatório no Serviço de Obstetrícia e Ginecologia do Hospital Universitário UFMA, São Luís-MA, no período entre janeiro de 2004 a dezembro de 2008.

4.2 Coleta de dados

As informações das pacientes foram obtidas através de pesquisa nas fichas, cuidadosamente preenchidas, durante todo o acompanhamento pré-natal, complementadas com os relatórios descritos nos prontuários quando da internação, para o parto ou para tratamento das intercorrências clínicas, que se encontram no serviço de arquivo médico-SAME do Hospital Universitário da UFMA. Os dados dos recém-nascidos foram obtidos das fichas do recém-nascido preenchidas em sala de parto e anexadas aos prontuários das gestantes. Os RNs que necessitaram de tratamento em unidade intensiva tiveram os dados coletados no livro de controle da UTI neonatal da instituição. Os dados foram registrados em ficha protocolo elaborada para essa finalidade.

4.3 Amostra

Foram pesquisados 374 prontuários médicos e fichas pré-natais de gestantes acompanhadas no pré-natal especializado. Destas, apenas 210 foram incluídas no estudo. As pacientes foram divididas em três grupos: Grupo HELLP parcial (foram selecionadas aquelas que tiveram presença de um ou dois critérios para a síndrome), Grupo HELLP completa (foram selecionadas aquelas que tiveram presença de todos os três critérios para a síndrome) e Grupo Hipertensão (foram selecionadas as mulheres que tiveram hipertensão durante a gestação, mas não apresentaram nenhum dos critérios para diagnóstico da síndrome).

O diagnóstico e classificação da hipertensão na gravidez foram baseados nas definições do consenso do National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) publicado em 2000.

A classificação da síndrome HELLP foi baseada nos critérios de Tenesse, que considera a presença de hemólise (bilirrubina total > 1,2 mg/dl e DHL > 600 U/L), elevação de enzimas hepáticas (AST > 70 U/L e DHL > 600 U/l) e plaquetopenia (plaquetas < 100.000/mm³), com estratificação da síndrome em completa (presença dos três critérios) e parcial (presença de um ou dois critérios).

4.4 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão escolhidos foram mulheres com dados clínicos e laboratoriais de síndromes hipertensivas, com partos de conceptos com idade gestacional superior a 20 semanas e gestação única, que não apresentaram durante o período gestacional. Não incluímos pacientes com mola hidatiforme, diabetes mellitus ou diabetes gestacional, história de doença renal ou cardiovascular e, ainda, gestação de conceptos com malformações congênitas.

Critérios de Exclusão

Foram excluídas do estudo as pacientes cujos prontuários não possuíam as informações necessárias ou estas eram precárias.

4.5 Variáveis estudadas

As variáveis estudadas foram: idade materna; raça, ocupação, estado civil, escolaridade; procedência; tabagismo; etilismo; uso de drogas ilícitas, idade gestacional do início do pré-natal, número de consultas no pré-natal especializado; idade gestacional do diagnóstico; uso de anti-hipertensivo (dosagem e início de uso); pressão sistólica e diastólica durante a gestação, parto, puerpério; paridade; idade gestacional no parto; via de parto; indicação de parto operatório cesáreo:

- Indicações maternas: gravidade da síndrome hipertensivas e iteratividade.
- Indicação fetal: RPM, apresentação anômala, SFA e SFC/CIUR;
- Indicação obstétricas: DCP, DPP, PP e falha de indução

; presença de síndromes hipertensivas em gestações anteriores; administração de sulfato de magnésio; complicações maternas; mortalidade materna; parâmetros laboratoriais (hematócrito, plaquetas, uréia, creatinina, ácido úrico, DHL, bilirrubinas, proteinúria 24 horas e enzimas hepáticas). As variáveis perinatais incluídas foram: pequenos para idade gestacional (PIG), índice de Apgar no 1º e no 5º minuto, infecção neonatal, síndrome de aspiração meconial (SAM), prematuridade, síndrome do desconforto respiratório (SDR), necessidade de tratamento em UTI, vitalidade fetal (natimortalidade e neomortalidade).

Considerou-se como: “PIG”, os conceptos com peso de nascimento para a idade gestacional abaixo do percentil 10 da curva de referência (KRAMER et al., 2001); “índice de Apgar baixo”, quando menor que 7; “infecção neonatal”, quando houve presença de clínica e exames laboratoriais sugestivos de quadro infeccioso no neonato; “SAM”, a visualização de mecônio na traquéia dos conceptos associada a clínica de desconforto respiratório; “prematuridade”, o nascimento antes de 37 semanas de gestação e “SDR”, a necessidade de ventilação assistida e ou suplementação de oxigênio nas primeiras 24 horas após o parto; “CIUR”, diagnóstico de restrição do crescimento fetal feito durante o pré-natal pelo peso fetal inferior ao percentil 10 da curva de HADLOCK. Após o nascimento, empregou-se a curva de Ramos para o diagnóstico definitivo (HADLOCK et al., 1984; Ramos, 1893)

4.6 Análise estatística

As freqüências relativas das variáveis incluídas neste trabalho foram agrupadas conforme os grupos pré-definidos. Para isso, calcularam-se os percentuais de cada variável em relação ao percentual da amostra de cada grupo. Os resultados foram comparados através do teste de qui-quadrado para $p < 0,05$ (ou com nível de confiança de 95%)

Esta pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (UFMA).

5. RESULTADOS

O estudo constituiu-se de 210 mulheres grávidas complicadas pelas Síndromes Hipertensivas, distribuídas de acordo com os diagnósticos de Síndrome HELLP parcial, Síndrome HELLP completa e o grupo Hipertensão. Os grupos do estudo estão dispostos no Gráfico 1.

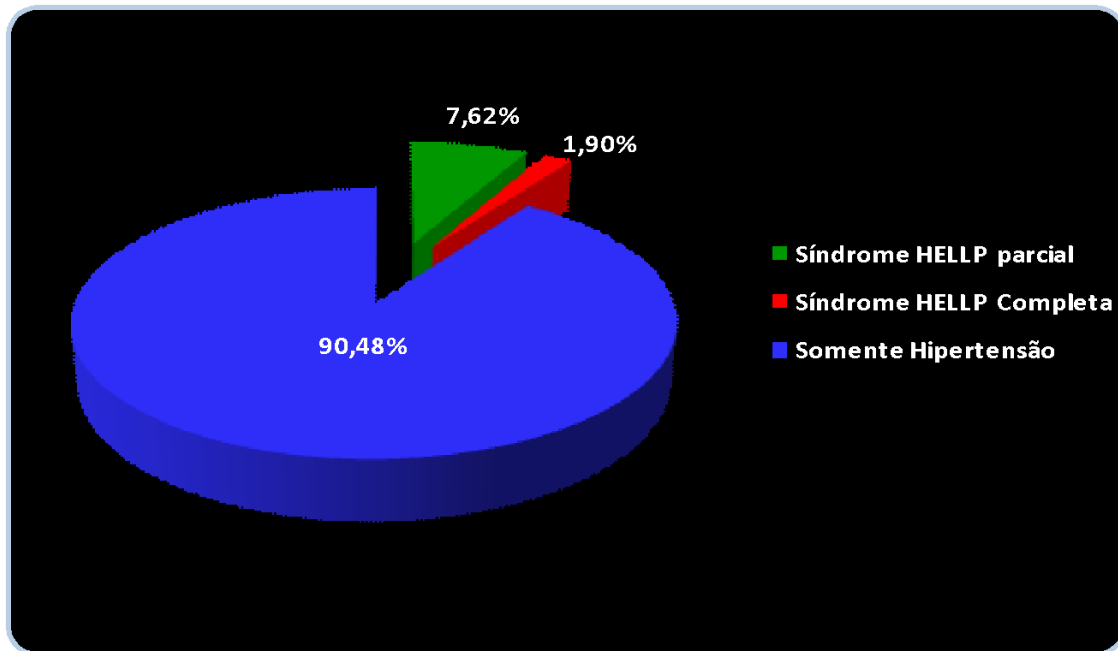


GRÁFICO 1. Distribuição das pacientes segundo os grupos estudados, Serviço de O & G, HUUFMA, 2004-2008.

De todas as gestações avaliadas, 16 (7,62%) apresentaram dois ou três critérios para o diagnóstico da síndrome HELLP, sendo incluídos como pertencentes ao grupo das gestantes que desenvolveram síndrome HELLP parcial. Em quatro (1,90%), foi observada a presença dos três critérios diagnósticos para a síndrome HELLP, sendo incluídas no grupo HELLP completa. A maioria das gestantes, 90,48% (n=190), não apresentou nenhum dos critérios para diagnóstico da síndrome e foram incluídas no grupo de pacientes com apenas hipertensão e gestação.

Tabela 1. Perfil demográfico das gestantes com diagnóstico de HELLP parcial, completa e apenas hipertensão, Serviço de O & G, HUUFMA, 2004-2008

	Grupo Hellp Parcial		Grupo Hellp Completa		Grupo Hipertensão	
	f	%	f	%	f	%
Idade Materna						
< 18 anos	2	12,50	1	25,00	4	2,11
18 - 35 anos	10	62,50	0	0,00	134	70,53
> 35 anos	4	25,00	3	75,00	52	27,37
Raça						
Branca	10	62,50	3	75,00	30	15,79
Negra	6	37,50	1	25,00	115	60,53
Indígena	0	0,00	0	0,00	5	2,63
Não informado	0	0,00	0	0,00	41	21,58
Escolaridade						
Analfabeta	0	0,00	0	0,00	4	2,11
Fundamental incompleto	0	0,00	0	0,00	16	8,42
Fundamental completo	3	18,75	0	0,00	32	16,84
Médio incompleto	3	18,75	1	25,00	32	16,84
Médio completo	8	50,00	3	75,00	86	45,26
Superior	2	12,50	0	0,00	13	6,84
Não informado	0	0,00	0	0,00	7	3,68
Situação conjugal						
Solteira	6	37,50	2	50,00	77	40,53
Casada	4	25,00	2	50,00	54	28,42
Viúva	0	0,00	0	0,00	3	1,58
Separada	0	0,00	0	0,00	4	2,11
União Consensual	6	37,50	0	0,00	51	26,84
Não informado	0	0,00	0	0,00	1	0,53
Procedência						
São Luís	13	81,25	3	75,00	173	91,05
S.J. de Ribamar	1	6,25	1	25,00	9	4,74
Paço do Lumiar	0	0,00	0	0,00	2	1,05
Raposa	0	0,00	0	0,00	2	1,05
Outro	2	12,50	0	0,00	3	1,58
Não informado	0	0,00	0	0,00	1	0,53
Ocupação						
Do Lar	9	56,25	2	75,00	87	45,79
Doméstica	0	0,00	1	25,00	25	13,16
Estudante	3	18,75	1	25,00	7	3,68
Trabalha fora	4	25,00	0	0,00	61	32,11
Outra	0	0,00	0	0,00	6	3,16
Não informado	0	0,00	0	0,00	4	2,11

A Tabela 1 mostra o perfil demográfico e as diferenças entre os grupos estudados. Verificou-se no grupo HELLP parcial, que a maioria das gestantes, 62,50% (n=10), apresentou idade entre 18 e 35 anos e o mesmo aconteceu com o grupo

hipertensão, com 134 pacientes (70,53%) nesta faixa etária. Já no grupo que desenvolveu HELLP completa, observou-se que apenas os extremos de idade se fizeram presentes, com predominância de 75% (n=3) acima de 35 anos de idade. A média de idade encontrada para o grupo HELLP parcial foi de 28,2 e para o grupo HELLP completa 35,4 anos.

Em relação à raça, no grupo HELLP parcial 62,50% (n=10) eram brancas e 37,50% (n=6) eram negras. No grupo HELLP completa 75% (n=3) eram brancas, enquanto apenas 25% (n=1) eram negras. No terceiro grupo 15,79% (n=30) pertencia à raça branca e 60,53% (n=115) à raça negra.

No que diz respeito às outras características demográficas, encontrou-se predominância de ensino médio completo em todos os grupos, a maioria, dentre os grupos, era casada ou morava com seu parceiro (excetuando-se o grupo HELLP completa em que 50% eram solteiras) e não trabalhavam fora de casa.

Tabela 2. Distribuição das pacientes de acordo com a idade gestacional no início do pré-natal e o número de consultas realizadas, Serviço de O & G, HUUFMA, 2004-2008.

Tabela 2. Distribuição das pacientes de acordo com a idade gestacional de início do pré-natal e o número de consultas, Serviço de O & G, HUUFMA, 2004-2008.

Características	Forma clínica					
	Grupo Hellp Parcial		Grupo Hellp Completa		Grupo Hipertensão	
	n	%	n	%	n	%
Início do pré-natal						
até 16 semanas	6 ^a	42,86	1 ^a	25,00	121 ^b	63,68
17 a 28 semanas	8 ^a	57,14	3 ^a	75,00	62 ^b	32,63
Após 28 semanas	2 ^{ab}	14,29	0 ^a	0,00	7 ^b	3,68
Número de consultas						
≤2	0 ^a	0,00	0 ^a	0,00	4 ^b	2,11
3 a 5	13 ^a	81,25	3 ^a	75,00	50 ^b	26,32
≥6	3 ^a	18,75	1 ^a	25,00	136 ^b	71,58

Na avaliação do pré-natal, como mostra a Tabela 2, notou-se que a maior parte, 57,14% (n=8), das pacientes do grupo HELLP parcial iniciou o pré-natal entre 17 e 28 semanas, o mesmo aconteceu com o grupo HELLP completa, no qual 75% também tiveram pré-natal iniciado no segundo trimestre da gestação. Isso já não foi observado no grupo Hipertensão, em que 63,68% delas iniciaram o pré-natal precocemente. Houve

uma diferença significativa em relação ao início do pré-natal dentre as gestantes que desenvolveram alguma forma de HELLP em relação ao grupo que possuíam apenas síndrome hipertensiva na gestação ($p<0,05$), mas esse resultado não foi observado quando se comparou as duas formas de HELLP, mostrando que não houve diferença quanto ao início do pré-natal dentre aquelas que desenvolveram HELLP parcial e completa ($p>0,05$). Quanto ao número de consultas, grande parte, 81,25% (n-13), das gestantes do grupo HELLP parcial, estiveram presentes em 3 a 5 consultas, o que se repetiu no grupo HELLP completa, 75% (n-3). Já no grupo hipertensão, elas estiveram presentes, em sua maioria, 71,58% (n-136), em mais de seis consultas pré-natais. Essa diferença foi estatisticamente significante entre os grupos HELLP e Hipertensão

Tabela 3. Perfil obstétrico das pacientes com diagnóstico de HELLP parcial, HELLP completa e somente Hipertensão, Serviço de O & G, HUUFMA, 2004-2008

	Forma clínica					
	Grupo Hellp parcial		Grupo Hellp completa		Grupo hipertensão	
Paridade	n	%	n	%	n	%
Nulípara	10	62,50 ^a	1	25,00 ^b	55	28,95 ^b
1 a 4	5	31,25 ^a	3	75,00 ^b	129	67,89 ^b
≥5	1	6,25 ^a	0	0,00 ^b	6	3,16 ^{ab}
Tipo de parto						
Vaginal	4	25,00 ^a	1	25,00 ^a	41	21,81 ^a
Cesáreo	12	75,00 ^a	3	75,00 ^a	147	78,19 ^a
Indicação cesariana						
Maternas	10	55,56 ^a	3	100,00 ^b	123	67,21 ^a
Fetais	7	38,89 ^a	0	0,00 ^b	11	6,01 ^c
Obstétricas	1	5,56 ^a	0	0,00 ^b	49	26,78 ^c
Hipertensão em gestação anterior						
Sim	4	80,00 ^a	3	100,00 ^a	91	67,41 ^b
Não	0	20,00 ^a	0	0,00 ^a	40	32,59 ^b
Classificação da hipertensão						
Hipertensão gestacional	3	18,75 ^a	1	25,00 ^a	44	23,16 ^a
Pré-eclâmpsia	11	68,75 ^a	2	50,00 ^{ab}	62	32,63 ^b
Hipertensão sobreposta	2	12,50 ^a	1	25,00 ^b	40	21,05 ^{ab}
Hipertensão Crônica	0	0,00 ^a	0	0,00 ^a	44	23,16 ^b

O perfil obstétrico está reportado na Tabela 3. No grupo HELLP parcial foi encontrado 62,50% (n-10) de nulíparas e 6,25% (n-1) de múltiparas. No grupo HELLP

completa 75% (n-3) tiveram pelo menos uma gestação anterior. No grupo hipertensão houve predominância de 1 a 4 partos, representando 67,89% (n-129) do grupo. Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p<0,05$) quando se comparou as nulíparas do grupo de HELLP parcial com os demais grupos. Em relação às que tiveram mais de uma gestação, houve diferença significativa quando comparados os grupos HELLP parcial e o Hipertensão e entre os grupos HELLP ($p<0,05$).

A via de parto mais frequente no grupo HELLP parcial foi o parto operatório cesáreo, representando 75% (n-12) das resoluções das gestações. Esse resultado se manteve também no grupo HELLP completa com o mesmo percentual e o grupo hipertensão mostrou-se um pouco superior. Não houve diferença estatística quando comparados entre si ($p>0,05$). Além disso, a maior parte das indicações do procedimento foram por indicações maternas, 55,56% (n-10) no grupo HELLP parcial, 100% no grupo HELLP completa e 67,21% (n-123) no grupo hipertensão. Essa taxa mostrou-se significativa ($p<0,05$) quando se comparou o grupo HELLP completa com os grupos parcial e Hipertensão.

De acordo com o passado obstétrico, no grupo HELLP parcial (n-4), 80% apresentaram hipertensão em gestação anterior e isso foi observado em 100% das pacientes do grupo HELLP e uma menor frequência se observou no grupo Hipertensão (67,41%). Ao analisar os grupos, essa diferença foi significativa entre os grupos HELLPs e o grupo Hipertensão.

Dentre as classificações das formas clínicas da hipertensão, observou-se no grupo HELLP parcial que, 68,75% (n-11) tinham diagnósticos de pré-eclâmpsia, 18,75% (n-3) tinham diagnóstico de hipertensão gestacional e 12,50% (n-2) tinham pré-eclâmpsia sobreposta. No grupo HELLP completa 50% possuíam diagnóstico de pré-eclâmpsia e o percentual restante dividiu-se igualmente entre hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia sobreposta. Já no grupo que não desenvolveu HELLP, esse percentual foi praticamente equitativo entre as formas clínicas, mostrando uma discreta elevação também para a pré-eclâmpsia 32,63% (n-62) ($P>0,05$).

Tabela 4. Distribuição das pacientes segundo a idade gestacional quando do diagnóstico, Serviço de O & G, HUUFMA, 2004-2008.

	Forma clínica			
	Grupo Hellp Parcial		Grupo Hellp Completa	
Idade gestacional no diagnóstico	f	%	f	%
Pós-parto	3 ^a	18,75	1 ^a	25,00
Pré-parto	13 ^a	81,25	3 ^a	75,00
< 27 semanas *	2 ^a	15,38	0 ^a	0,00
28 - 36	9 ^a	69,24	3 ^a	75,00
> 37 semanas *	2 ^a	15,38	0 ^a	0,00

Segundo a idade gestacional do diagnóstico, a maioria das gestantes recebeu diagnóstico de síndrome HELLP no pré-parto, sendo que o grupo HELLP parcial teve um percentual mais alto que o grupo Síndrome HELLP completa, representados em 75% (n-3) dos casos neste grupo e 81,25% (n-13) no grupo de Síndrome Hellp parcial. Dentre aquelas que foram diagnosticadas no período anteparto, a maioria foi entre 28 e 36 semanas tanto no grupo HELLP parcial (69,24%) quanto no grupo HELLP completa (75%). Apenas 15,38% das pacientes com síndrome HELLP parcial foram diagnosticadas antes de 27 semanas de gestação e nenhuma que desenvolveu HELLP completa foi diagnosticada nesse período ($p>0,05$).

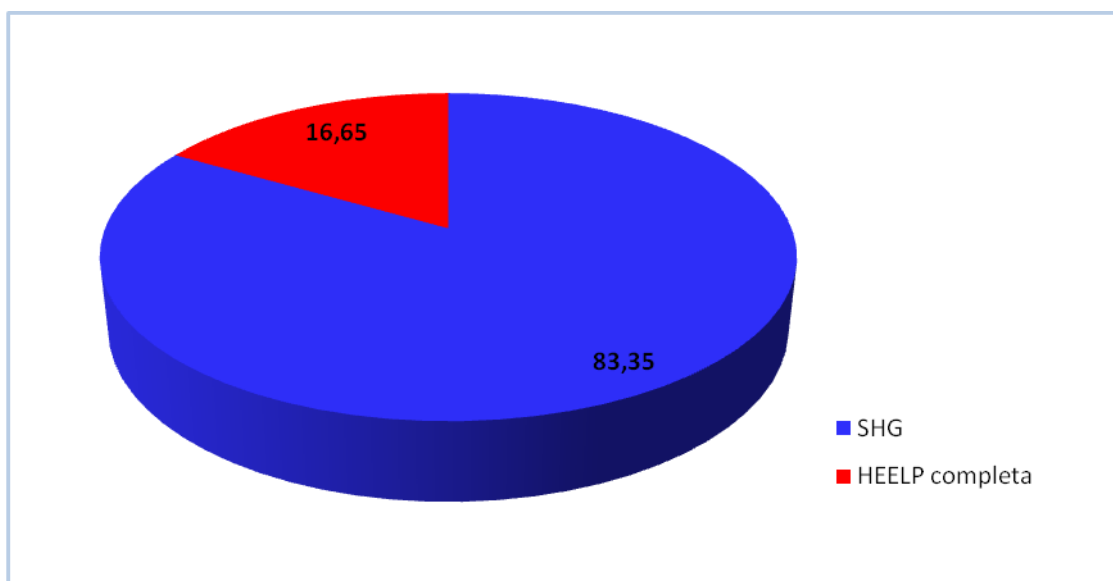


GRAFICO 2. Distribuição das pacientes que tiveram eclâmpsia segundo o diagnóstico de síndrome HELLP, Serviço de O & G, HUUFMA, 2004-2008.

Dentre todas as gestantes analisadas, seis complicaram com eclâmpsia e destas, duas (16,65%) apresentaram diagnóstico de síndrome HELLP ($p>0,05$).

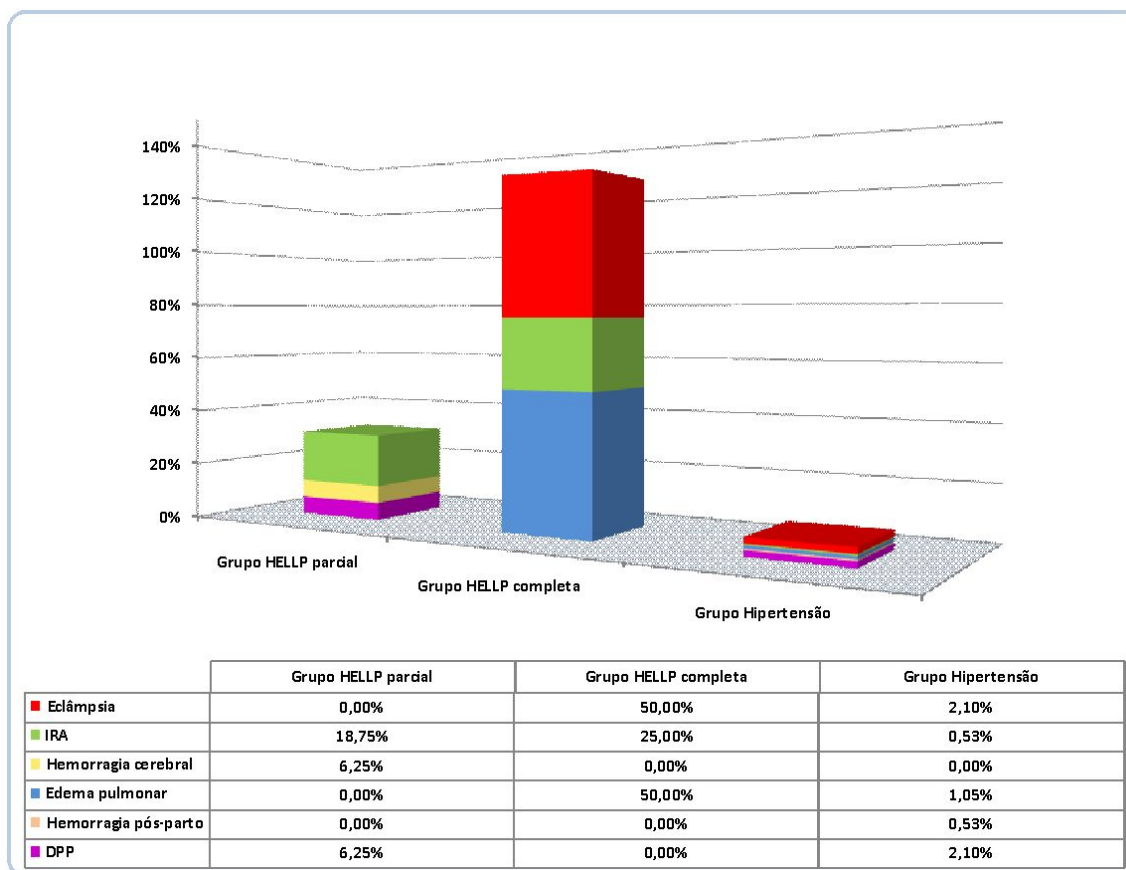


GRÁFICO 3. Distribuição das pacientes segundo as morbidades maternas, Serviço de O & G, HUUFMA, 2004-2008.

Dentre as morbidades maternas encontradas no estudo, a eclâmpsia ocorreu em 50% das pacientes que apresentaram síndrome HELLP completa e em 2,10% das gestantes que tiveram somente hipertensão ($p < 0,05$). A insuficiência renal aguda foi uma complicação freqüente em todos os grupos estudados, tendo seu maior percentual no grupo HELLP completa, no qual apareceu em 25% dos casos seguidas do grupo HELLP parcial com 18,75% dos casos e do grupo Hipertensão com 0,53% ($p > 0,05$). Já a hemorragia cerebral apareceu somente no grupo que desenvolveu HELLP parcial (6,25%) ($p > 0,05$). O edema pulmonar apareceu em 50% das pacientes do grupo HELLP completa e em 1,05% do grupo Hipertensão ($p < 0,05$). Nesta casuística foi encontrada hemorragia pós-parto apenas nas gestantes do grupo Hipertensão (0,53%). O descolamento prematuro de placenta apareceu em 6,25% das gestantes com HELLP parcial e 2,10% das gestantes do grupo que apresentou apenas hipertensão ($p > 0,05$).

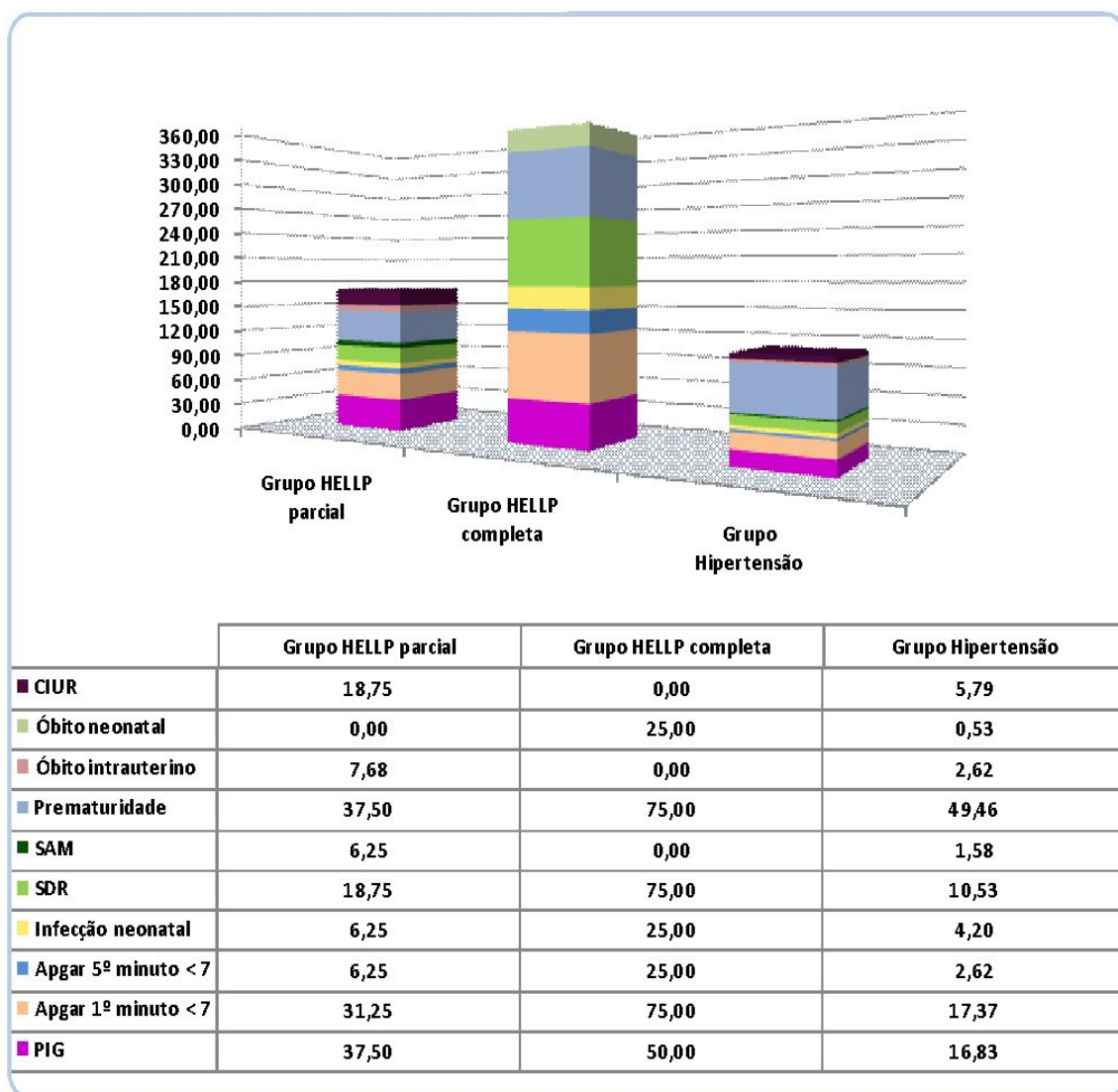


Gráfico 4. Distribuição das pacientes quanto ao desenvolvimento de complicações perinatais, Serviço de O & G, HUUFMA, 2004-2008.

Quanto ao desfecho perinatal, observou-se que o índice de Apgar no 1º minuto foi baixo em 31,25% dos conceitos do grupo HELLP parcial e em 75% dos conceitos do grupo HELLP completa e apenas em 17,37% no grupo Hipertensão. O índice de Apgar no quinto minuto foi 25% dos casos do grupo HELLP completa. foram baixos, versus 6,25% e 2,62% dos grupos HELLP parcial e Hipertensão, respectivamente. A taxa de prematuridade também se mostrou mais elevada no grupo HELLP completa, 75% dos conceitos de HELLP nasceram prematuros. A síndrome do desconforto respiratório (SDR) também apareceu em 75% dos recém-nascidos no grupo HELLP, enquanto no grupo HELLP parcial e Hipertensão apenas 18,75% e 10,53%, respectivamente, dos neonatos apresentaram a complicação. A síndrome da aspiração

meconial, não esteve presente no grupo HELLP completa, mas apareceu em 6,25% dos conceitos do grupo HELLP parcial. Vinte e cinco por cento dos casos no grupo HELLP completa apresentou infecção neonatal e somente 6,25% e 4,20% nos grupo HELLP parcial e Hipertensão apresentou esta complicação. Quanto aos óbitos perinatais, não houve morte intra-útero no grupo HELLP completa, mas este apresentou taxa de 25% de óbito neonatal. Já o grupo HELLP parcial não foi evidenciado morte neonatal, mas o índice de óbito intra-uterino foi de 7,68%. No grupo hipertensão, essa complicação apareceu em 0,53% para os óbitos intra-uterinos e 2,62% para os óbitos neonatais. Relacionando o crescimento intra-uterino restrito com a variável FIG, observou-se que no grupo HELLP completa não apareceu nenhum caso de CIUR, mas 50% dos conceitos eram pequenos para a idade gestacional, ao passo que no grupo HELLP parcial, CIUR apareceu em 18,75% dos recém natos e 37,50% destes também eram FIG. Embora notável, o estudo das complicações perinatais não foi significativo quando avaliado do ponto de vista estatístico.

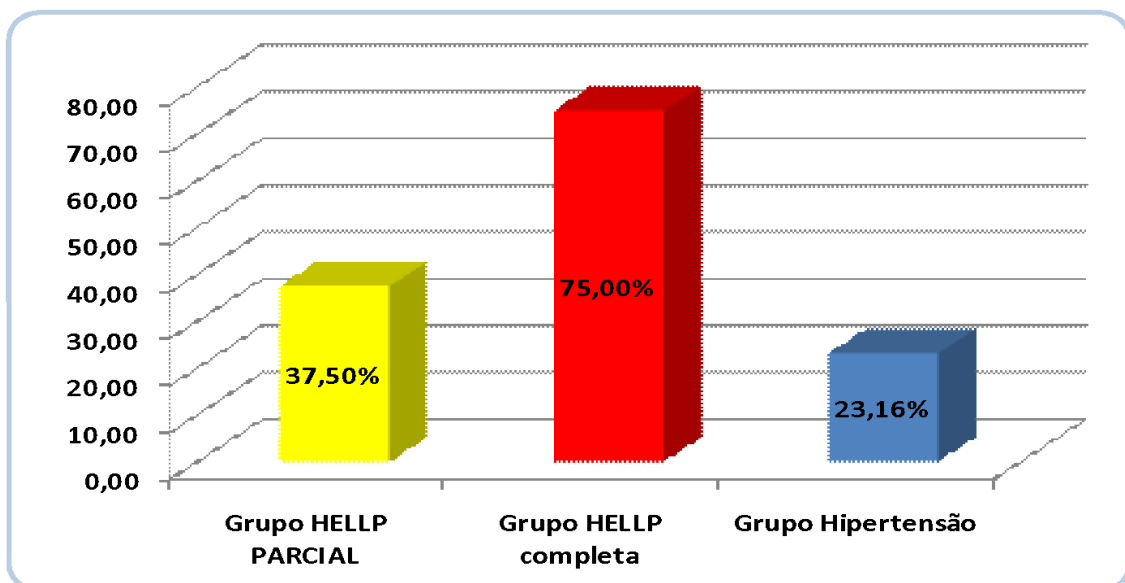


Gráfico 5. Distribuição dos pacientes quanto à necessidade UTI neonatal, Serviço de O & G, HUUFMA, 2004-2008.

Quanto à necessidade de cuidados intensivos entre os grupos, a maioria dos conceitos do grupo HELLP completa (75%) foram para a UTI neonatal *versus* 37,50% e 23,16% no grupo HELLP parcial e Hipertensão, respectivamente ($p < 0,05$).

Discussão

A incidência de SH é variada, assim mostra a literatura, deve-se provavelmente, aos diferentes critérios utilizados para o diagnóstico da síndrome, que segundo a classificação do Tenesse, se estratifica a síndrome HELLP em completa, se todos os critérios forem encontrados: plaquetas menor ou igual a $100.000/\text{mm}^3$, AST igual ou menor que 70UI/l e DHL acima ou igual a 600UI/l e parcial, se esrtiverem presentes apenas um ou dois dos critérios. A incidência de síndrome HELLP na população é muito variada. Alguns autores referem que a síndrome HELLP ocorre em cerca de 0,17%-0,85% de todas as gravidezes (Mihu et al., 2007), aparecendo geralmente em uma a cada 1000 gestações. Estudos revelam que ela aparece em 2 a 12% das gestações complicadas por algum tipo de síndrome hipertensiva (Abramovici D, 1999; MacKenna J, et al., 1983; Thiagarajah S,1984; Parpinelli MA, 1994) e em 10 a 20% dos casos de pré-eclâmpsia grave (Karumanchi AS,2005), mas estes não a diferencia em completa ou parcial, supõe-se, então, que se referem apenas aos casos de coexistência dos três critérios diagnósticos para a síndrome, o que caracteriza a sua forma completa. No presente estudo verificou-se uma incidência de 1,90% de síndrome HELLP, portanto, não coincidente com os resultados de outras pesquisas.

As publicações ainda não possuem informações precisas quanto à incidência de síndrome HELLP parcial e poucos são os estudos que avaliam a presença desta, mas preconiza-se que ela apareça entre 6,6 a 24,1% das gestações complicadas por síndromes hipertensivas (Abramovici D et al, 1999; Abade JUNIOR et al., 2002). Quando se buscou os resultados dos exames laboratoriais, observou-se que 16 gestantes possuíam um ou dois critérios para diagnóstico de síndrome HELLP, caracterizando a presença de HELLP parcial em 7,62% das pacientes, o que corresponde ao exposto na literatura. Mas estes exames não eram completos em todos os registros hospitalares, ou seja, nem todas as pacientes possuíam todos os exames laboratoriais necessários para o diagnóstico da síndrome, ou estes não se encontravam anexados aos prontuários. Isso mostra que é importante que todas as pacientes sejam rastreadas para síndrome HELLP, pois esta é uma complicação lenta, insidiosa e progressiva que pode iniciar como forma parcial até tornar-se a forma de prognóstico obscuro tanto para a mãe quanto para o conceito.

Alguns autores mostram como fator de risco para síndrome HELLP, idade acima de 25 anos (Sibai et al., 1990, Paden MO, 1999) enquanto outros pesquisadores mostram que ela é mais evidente em gestantes com idade acima de 35 anos (BEZERRA, E. H. M, et al., 2005; GANEM, E. M. e CASTIGLIA, Y. M. M, 2002). Foram encontrados neste trabalho, valores que corroboram com a literatura, e a HELLP parcial apresentou uma média de 28,2 anos, ao passo que a HELLP completa surgiu mais nas gestantes com média de idade de 35,4 anos. Isso confirma a idade como fator de risco para o desenvolvimento de síndrome HELLP.

Tendo em vista a gravidade da forma completa, fica evidente que quanto mais avançada a idade com que as mulheres com síndromes hipertensivas gestam, mais chances elas tem de complicarem com síndrome HELLP.

No que tange à questão racial, alguns autores mostram a raça branca como fator de risco para desenvolvimento de síndrome HELLP (Sibai BM, 1990; Paden MO, 1999), o que foi confirmado neste estudo, no qual, a maioria das gestantes que desenvolveram a síndrome também eram da raça branca. Já no grupo somente hipertensão, a raça predominante foi a raça negra, o que também concorda com a literatura descrita para o grupo, no qual ocorre maior prevalência de hipertensão arterial quando comparada com a raça branca, na população geral (Gaio DS et al, 2001).

Quanto às outras características sócio-demográficas, as gestantes deste estudo foram, em sua maioria, de baixa condição socioeconômica. Isso pode ser decorrente dos seguintes fatores: o hospital em questão é público, e a população estudada pertence a uma classe social menos favorecida, justificando assim os dados encontrados.

Deve-se lembrar que durante toda a gestação podem ocorrer complicações que fazem uma gestação normal tornar-se de risco. Assim sendo, durante todo o pré-natal deve-se proceder a uma “avaliação de riscos” das gestantes de modo a identificá-las e encaminhá-las a um serviço de atendimento especializado (Nettleman MD, 2009). E, quando se fala em pré-natal, geralmente se espera que as pacientes quanto mais cedo o iniciem, mais possibilidades elas tem de detectarem possíveis complicações com tempo hábil para minimizar os danos, tanto para ela quanto para os conceptos. O presente estudo provou-se que, as formas mais graves da síndrome, se manifestam principalmente naquelas que iniciam o pré-natal tardiamente. Isso não foi estatisticamente relevante quando comparados os HELLP parcial e completa. Já quando

se analisou as pacientes do grupo Hipertensão, observou-se que iniciaram o pré-natal mais precocemente, esse achado deve-se, talvez, ao fato de que as mulheres em questão apresentavam, em sua maioria, hipertensão crônica, o que as levavam a buscar o pré-natal mais cedo, por já possuírem a hipertensão como doença de base. O mesmo se dá quanto ao número de consultas pré-natais, o que levam estas pacientes a apresentarem um número elevado de visitas aos seus pré-natalistas, muito embora o Ministério da Saúde preconize em seus portais nº 569 e 570 que, toda gestante tenha pelo menos seis consultas no período gestacional (para gestação de baixo risco) porém, em se tratando de síndromes hipertensivas na gestação, esse número acaba sendo superior.

Neste estudo, observou-se alta frequência de nulíparas (62,5%) para o grupo HELLP parcial, como descrito em várias séries de casos de síndrome HELLP (Abdade FJ et al, 2002), contrapondo-se ao descrito por Sibai (1990), onde a maioria das gestantes era múltipara (Sibai et al, 1990). Apesar disso, observou-se que, para o grupo que desenvolveu HELLP completa a maioria (75%) teve pelo menos uma gestação anterior, mas nem uma era grande múltipara ($p < 0,05$).

A taxa de parto operatório cesáreo entre gestantes com hipertensão arterial é muito alta no Brasil (Brasil, 2006). Esse percentual elevado de resolução da gestação por via alta aconteceu porque quando a doença é diagnosticada, opta-se pela interrupção da gravidez, de modo a evitar a evolução da síndrome e o agravamento dos desfechos maternos e perinatais. Audibert (1996) e Abramovici (1999) mostraram elevadas taxas de parto operatório cesáreo entre mulheres com síndrome HELLP parcial, 36% e 54% respectivamente, mas estes valores foram inferiores à taxa do grupo HELLP parcial neste estudo (75%) ($p > 0,05$).

Nesta casuística, a maioria das indicações do procedimento cirúrgico foi materna, e isso foi mais evidente quando se observou o grupo HELLP completa, em que todas as mulheres que tiveram partos por via alta apresentavam como indicação a gravidade da síndrome hipertensiva. Isso tem sido aventado porque alguns estudos revelaram (Witlin et al., 2000) que o parto cesáreo diminui as complicações tanto para o feto como para a mãe. Esta prerrogativa não significa que se deve indicar o parto operatório cesáreo para quase todas as mulheres com síndromes hipertensivas na gestação, e, sim incentivar a gestão conservadora dessas mulheres. O parto operatório

cesáreo deve apenas ser indicado depois de esgotadas todas as possibilidades deste proceder por via vaginal, pois assim, o obstetra exclui para a mulher com síndromes hipertensivas na gestação, mais um fator de complicações no puerpério, já que esta possui fatores de risco inerentes à sua condição gravídica.

Pesquisas afirmam que as pacientes com história de HELLP em gestações anteriores possuem risco aumentado para o desenvolvimento de HELLP na próxima gestação (Sullivan et al. 1994). Confirmando os estudos que reportam ao mal passado obstétrico como fator de risco para desenvolvimento de síndrome HELLP em gestações subseqüentes (Sibai BM et al, 1990; Paden MO et al, 1999), a presente pesquisa mostrou que 100% das gestações que desenvolvem síndrome HELLP possuía histórico de hipertensão em gestações anteriores. Esse dado foi relevante quando comparado ao grupo Hipertensão, mostrando que a síndrome HELLP é realmente um fator de risco para reincidência desta patologia em gestações futuras.

A síndrome HELLP, apesar de estar frequentemente associada à pré-eclâmpsia severa ou eclâmpsia, pode também ser diagnosticada na ausência destas patologias, correspondendo aproximadamente a 15% dos casos (Mihu et al.,2007). O presente estudo mostrou que, em 18,75% e 25% das gestantes que tiveram HELLP parcial e completa, respectivamente, apresentavam como forma clínica a hipertensão gestacional, o que confirma o descrito na literatura (Mihu et al.,2007). Daí nota-se a importância do rastreio para síndrome HELLP em todas as gestantes com síndromes hipertensivas na gestação, mesmo àquelas que desenvolvem as formas leves, desta maneira, poder-se-ia chegar ao diagnóstico de síndrome HELLP quando ainda se encontra em sua forma parcial, aumentando as chances de melhorar o prognóstico materno e fetal. No que se refere ao surgimento de síndrome HELLP entre as gestantes que tiveram pré-eclâmpsia, o estudo não se mostrou significativo ($P>0,05$) apesar dos resultados encontrados, 68,75% para o grupo HELLP parcial e 50% para o grupo HELLP completa, serem muito superiores aos descritos na literatura, na qual a incidência de HELLP parcial é em torno de 21 a 24% das gestantes com pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia (AUDIBERT F et al., 1996).

Setenta por cento dos diagnósticos de síndrome HELLP ocorrem antes do parto, com 82% destes ocorrendo antes da 37ª semana e 11% antes da 27ª semana e a maioria

destes são feitos entre a 28^a e a 36^a de gestação (Sibai et al, 1993). Tal como nessas publicações, este estudo, mostrou que a maior parte dos diagnósticos da síndrome é feito no segundo e terceiro trimestres da gestação.

Quanto ao fato da síndrome HELLP ser fator de risco para eclâmpsia, como encontrado por Mile Jr (1990), quando observou que esta, estava presente em 30 % das pacientes com eclâmpsia puerperal e em 28% das pacientes com eclâmpsia anteparto, foi observado que das gestantes que tiveram eclâmpsia, 16,65% pertenciam ao grupo HELLP completa. Esse percentual reduzido, talvez se deva ao fato de que as gestantes da casuística foram acompanhadas em um pré-natal especializado, o que diminui os riscos desta complicação.

A Síndrome HELLP está associada a um aumento de mortalidade e morbidade materna devido a edema pulmonar, insuficiência renal aguda (IRA), coagulação intravascular disseminada (CID), insuficiência ou hemorragia hepática e sepse (Póvoa AM et al, 2008; Magann E, 1999). Sibai (1993) apresenta as seguintes percentagens de morbidades: edema pulmonar (8%), IRA (3%), CID (15%), descolamento prematuro de placenta (DPP) (9%), Insuficiência ou hemorragia hepática (1%) e sepse (<1%). Em outro estudo sobre morbimortalidade materna na Síndrome HELLP com uma amostra de 170 casos, verificou-se como principais complicações: IRA (13,5%), seguido da DPP (6,6%), 4 casos de hematoma hepático (2,3%) e um caso com ruptura capsular que levou a laparotomia. Na análise retrospectiva desta casuística, verificou-se que as pacientes que desenvolveram síndrome HELLP tiveram os maiores percentuais de complicações. A eclâmpsia esteve presente em 50% dos casos do grupo HELLP completa, assim como o edema pulmonar (50%) e 25% apresentaram Insuficiência Renal Aguda. No grupo HELLP parcial essas frequências foram menores, mostrando uma superioridade dentre as gestantes do grupo, para o desenvolvimento de IRA (18,75%). A hemorragia cerebral, presente apenas neste grupo, apareceu em 6,25% dos casos e a mesma frequência foi observada para as pacientes que complicaram com descolamento prematuro de placenta (6,25%). O fato de que, as mulheres que foram enquadradas no grupo HELLP completa, apresentarem mais complicações, quando comparadas às gestantes que pertenciam ao grupo Hipertensão, reforça a teoria de que no pré-natal, o rastreio para síndrome deve ser feito de rotina em pacientes com síndromes hipertensivas, assim, os efeitos deletérios causados por estas complicações

podem ser minimizados se precocemente rastreados. No que diz respeito à mortalidade, estudos de grandes dimensões publicadas por Sibai (1983) registram uma percentagem de 1,1% em 442 grávidas, enquanto Martin (1999) obtém 0,6% em 456 casos. Neste estudo, não se observou óbitos maternos. As frequências encontradas, apesar de mostrarem o impacto da síndrome HELLP sobre a população estudada, não foram estatisticamente significantes, talvez pelo tamanho reduzido das amostras nos grupos HELLP parcial e completa, e por não terem aparecido todas as complicações analisadas em todos os três grupos avaliados.

A hipertensão está associada a um aumento significativo de complicações perinatais. O impacto das síndromes hipertensivas na gestação tem sido estudado em vários trabalhos, havendo resultados variados na literatura. A taxa de mortalidade perinatal descrita em estudos recentes varia entre os 7,4% a 20,4%. Esta taxa de mortalidade é maior nas idades gestacionais mais baixas (<28 semanas), associadas à Restrição de Crescimento Fetal severo e DPP (Vasconcellos M, 1997). No presente estudo observou-se uma taxa de complicações perinatais muito superior no grupo HELLP completa, quando comparadas aos outros dois grupos. A prematuridade, a Síndrome do Desconforto Respiratório e o índice de Apgar baixo no primeiro minuto, foram as complicações mais frequentes no grupo (75%), seguidas de PIG (50%), óbito neonatal (25%), infecção neonatal (25%) e índice de Apgar baixo no 5º minuto (25%). O grupo HELLP parcial apresentou também, taxas de complicações superiores em relação ao grupo que apresentou apenas hipertensão. O prognóstico fetal permanece desfavorável, demonstrado pela alta frequência de prematuridade e índice de Apgar baixo. Já no quesito mortalidade, houve melhora percentual em relação a outras pesquisas (Ben Letaifa D et al, 2000), mas essa avaliação não foi significativa do ponto de vista estatístico.

Quanto aos conceitos que necessitaram de tratamento em Unidade Intensiva, observou-se uma incidência aumentada para o grupo HELLP completa (75%). Isso demonstra a gravidade das complicações para os neonatos de mulheres portadoras de Síndrome HELLP.

Conclusões:

Este estudo nos permitiu concluir que:

- A síndrome HELLP completa surgiu em 1,90% das gestações.
- As mulheres que desenvolveram a síndrome tinham em média 35,4 anos, eram da raça branca, cursaram ensino médio, eram casadas ou moravam com seu parceiro.
- O pré-natal iniciado tardiamente, no segundo e terceiro trimestre, aumenta a possibilidade de desenvolvimento da síndrome HELLP.
- Para um adequado acompanhamento das gestantes complicadas por síndromes hipertensivas devem ser realizadas mais de seis consultas pré-natais
- As gestantes que desenvolveram a síndrome em sua maioria tiveram pelo menos um parto anterior.
- O parto operatório cesáreo foi predominante em todos os grupos e as indicações maternas prevaleceram, principalmente para as paciente que desenvolveram a síndrome HELLP (100%).
- O mal passado obstétrico é um fator de risco para o desenvolvimento da síndrome.
- Dentre as pacientes que desenvolveram a síndrome HELLP, 50% tinham diagnóstico de pré-eclâmpsia.
- Em sua grande maioria (75%) a síndrome HELLP foi diagnosticada no período anteparto.
- O diagnóstico foi estabelecido entre 28 e 29 semanas em 75% dos casos.
- Dentre as gestantes complicadas com eclâmpsia, 16,65% apresentavam síndrome HELLP.
- As morbidades maternas foram superiores na síndrome HELLP, principalmente quando comparadas às demais síndromes hipertensivas gestacionais.
- As gestantes com síndrome HELLP apresentaram maiores taxas de complicações perinatais, com destaque para a prematuridade, SDR e índice de Apgar baixo no 1º min.
- A necessidade de cuidados Intensivos foi maior para os conceptos de gestantes com síndrome HELLP.

Considerações finais

Fica evidente a importância do rastreio laboratorial para síndrome HELLP de todas as pacientes que apresentam gestações complicadas por hipertensão, pois assim, pode-se efetuar um diagnóstico precoce da síndrome HELLP quando ainda não estão presentes todos os critérios diagnósticos, tornando melhor o prognóstico materno e fetal e quanto mais precoce for o início do pré-natal, mais chances a gestante tem de buscar estratégias de manejo clínico se vierem a desenvolver complicações.

REFERÊNCIAS

Vasconcellos M, Almeida MVL, Rocco R, Melca LAV, Rocco R. Análise crítica de uma casuística de gestantes hipertensas. Rev Ginecol Obstet. 1997; 8 (2): 86-9.

Aagaard-Tillery KM, Belfort MA. Eclampsia: morbidity, mortality, and management. Clin Obstet Gynecol. 2005;48(1):12-23.

Abdade FJ, Peraçoli JC, Costa RAA, Calderon IMP, Borges VTM, RDJE MVC. Partial HELLP syndrome: maternal and perinatal outcome. Sao Paulo Med J/Rev Paul Med 2002; 120(6):180-4.

Abraham KA, Kennelly M, Dorman AM, Walshe JJ. Pathogenesis of acute renal failure associated with the HELLP syndrome: a case report and review of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003 May 1;108(1):99-102.

Abraham KA, Kennelly M, Dorman AM, Walshe JJ. Pathogenesis of acute renal failure associated with the HELLP syndrome: a case report and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003 May 1;108(1):99-102.

Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, Audibert F, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: Does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:221-5.

Almeida, P. A. M. de et al. Identification and evolution of clinical factors in high-risk pregnancies. *Rev. saúde públ., S. Paulo*, 9:417-25, 1975.

Araujo AC, Leao MD, Nobrega MH, Bezerra PF, Pereira FV, Dantas EM, et al. Characteristics and treatment of hepatic rupture caused by HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006 Jul;195(1):129-33.

Audibert F, Friedman AS, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:460-4.

Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Aug;175(2):460-4.

AUDIBERT, F.; Friedman, A. S.; Frangieh, A. Y., Sibai, B. M. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:460-4

Barton JR, Sibai BM. Care of pregnancy complicated by HELLP syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21 (4): 937-50.

Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol* 2004 Dec;31(4):807-33, vii.

Baumwell S, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: clinical manifestations and molecular mechanisms. *Nephron Clin Pract*2007;106(2):c72-81.

Baxter JK, Weinstein L. HELLP syndrome: the state of the art. *Obstet Gynecol Surv*2004 Dec;59(12):838-45.

Beller FK, Ebert C. The coagulation and fibrinolytic enzyme system in pregnancy and in the puerperium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*1982 May;13(3):177-97.

Ben Letaifa D, Ben Hamada S, Salem N, Ben Jazia K, Slama A, Mansali L, et al. [Maternal and perinatal morbidity and mortality associated with hellp syndrome]. *Ann Fr Anesth Reanim*2000 Dec;19(10):712-8.

BEZERRA, E. H. M., ALENCAR JUNIOR, C. A., FEITOSA, R. F. G. et al. Mortalidade materna por hipertensão: índice e análise de suas características em uma maternidade-escola. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, set. 2005, vol.27, no.9, p.548-553. ISSN 0100-7203.

Bolte AC, van Geijn HP, Dekker GA. Management and monitoring of severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*2001 May;96(1):8-20. Mantel GD. Care of the critically ill parturient: oliguria and renal failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*2001 Aug;15(4):563-81.

Boyaciyan K, Marcus PAF, Vega CEP, Barbosa SA, Pazero LC. Mortalidade materna na cidade de São Paulo de 1993 a 1995. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1998;20(1):13-8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência a Saúde. *Gestação de alto risco.* 4a ed. Brasília: Divisão Nacional de Saúde Materno-Infantil; 2000.

Bremme K, Ostlund E, Almqvist I, Heinonen K, Blomback M. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol*1992 Jul;80(1):132-7.

Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003 Jun;16(2):153-68.

Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 2004;114(5-6):409- 14.

BROSENS, I.; ROBERTSON, W.B.; DIXON, H.G. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. **J. Pathol. Bacteriol.**, v.93, p. 569-579, 1967.

BROSENS, I.; ROBERTSON, W.B.; DIXON, H.G. The role of spiral arteries in the pathogenesis of pre-eclampsia. **Obstet. Gynecol. Annu.**, New York, v. 1, p. 177- 191, 1972.

Brown, MA; Buddle, ML. What's in a name? Problems with the classification of hypertension in pregnancy. *J Hypertens* 1997.

Brown, MA; Hague, WM; Higgins, J, et al. The detection, investigation and management oh hypertension in pregnancy: full consensus statement. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000; 40 (2), 139-55.

Buchabqui JA, Capp E, Ferreira J. Adequação dos encaminhamentos de gestações de alto-risco na Rede Básica de Atenção à Saúde de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. *Rev Bras Saude Mater Infant.* 2006;6(1):23-9.

Buchabqui JA; Abeche AM; Briezke E. Assistência pré-natal. In: Freitas, F, Martins-Costa SH, Lopes JG. Rotinas em obstetrícia. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2000. p. 23-37.

BULMER J.N. Immune aspects of pathology of the placental bed contributing to pregnancy pathology. **Baillieres Clin Obstet Gynaecol**, v. 6(3), p. 461-488, Sep. 1992.

BURROWS, T.D.; KING, A.; LOKE, Y.W. Trophoblast migration during human placental implantation. **Hum Reprod Update**, Oxford, v. 2, n. 4, p. 307-321, 1996.

Carlson KL, Bader CL. Ruptured subcapsular liver hematoma in pregnancy: a case report of nonsurgical management. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Feb;190(2):558-60.

Celik C, Gezgin K, Altintepe L, Tonbul HZ, Yaman ST, Akyurek C, et al. Results of the pregnancies with HELLP syndrome. *Ren Fail* 2003 Jul;25(4):613-8.

Chavarria Olarte ME, Gonzalez Gleason A, Lara Gonzalez AL, Sojo Aranda I, Garcia Paleta Y, Vital Reyes VS, et al. [Plasma concentration of biochemical markers in pre-eclampsia-eclampsia and its association with the severity of the disease]. *Ginecol Obstet Mex* 2000 Sep;68:385-93.

Chesley LC. The Origin of Word Eclampsia . *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1971; 39:802-804.

Collinet P, Delemer-Lefebvre M, Dharancy S, Lucot JP, Subtil D, Puech F. [The HELLP syndrome: diagnosis and therapeutic burden]. *Gynecol Obstet Fertil* 2006 Feb;34(2):94-100.

COSTA, S. M. Complicações da doença hipertensiva da gestação. Disponível em <http://www.sogirgs.or.br>, 2004. Acessado em 15/10/2008.

Coutinho T, Teixeira MTB, Dain S, Sayd JD, Coutinho LM. Adequação do processo de assistência pré-natal entre as usuárias do Sistema Único de Saúde em Juiz de Fora, MG. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2003;25(10):717-24.

Craven CM, Chedwick LR, Ward K. Placental basal plate formation is associated with fibrin deposition in decidual veins at sites of trophoblast cell invasion. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Feb;186(2):291-6.

CUNNINGHAM, F. Gary; GANT, Norman F.; LEVENO, Kenneth J. *et al.*. **Williams Obstetrics**. 22. ed.: McGraw-Hill, 2005. 1668p.

Davey DA; MacGillivray, I. The classification and definition of the hypertensive disorders in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158 (4), 892-8.

De WOLF, F.; ROBERTSON, W.B.; BROSENS, I. The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, Saint Louis, v. 123, p. 164-174, 1975.

Del Fante C, Perotti C, Viarengo G, Gallini GS, Tinelli C, Salvaneschi L. Daily plasma-exchange for life-threatening class I HELLP syndrome with prevalent pulmonary involvement. *Transfus Apher Sci* 2006 Feb;34(1):7-9.

DIXON, H.G.; ROBERTSON, W.B. A study of the vessels of the placental bed in normotensive and hypertensive women. **J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp.**, v. 65, p. 803-809, 1958.

Duarte SJH, Andrade SMO. O significado do pré-natal para mulheres grávidas: uma experiência no município de Campo Grande, Brasil. *Saúde Soc.* 2008;17(2):132-9.

Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(7):547-53.

DUSSE, L. M. S., VIEIRA, L. M. e CARVALHO, M. das G. Avaliação do dímero D (D-Di) na doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG). *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, jul./set; 2003, vol.39, nº.3, p.199-202. ISSN 1676-2444

EIDE, I.P.; ISAKSEN, C.V.; SALVESEN, K.A. *et al.*. Fetal growth restriction is associated with reduced FasL expression by decidual cells. **J Reprod Immunol**, v. 74, p. 7-14, Jun 2007.

EIDE, I.P.; ROLFSENG, T.; ISAKSEN, C.V. *et al.*. Serious foetal growth restriction is associated with reduced proportions of natural killer cells in decidua basalis. **Virchows Arch**, v. 488(3), p. 269-276, Mar. 2006.

Erkkola R. Can pre-eclampsia be predicted and prevented? *Acta Obstet Gynecol. Scand.* 1997;164:98-100.

Estelles A, Gilabert J, Espana F, Aznar J, Galbis M. Fibrinolytic parameters in normotensive pregnancy with intrauterine fetal growth retardation and in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1991 Jul;165(1):138-42.

Franchini M. Haemostasis and pregnancy. *Thromb Haemost* 2006 Mar;95(3):401- 13.

Sheppard BL, Bonnar J. Uteroplacental hemostasis in intrauterine fetal growth retardation. *Semin Thromb Hemost* 1999;25(5):443-6.

Gaio DS, Schmidt MI, Duncan BB, Nucci LB, Matos MC, Branchtein L. Hypertension disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort of brazilian women. *Hypertension in Pregnancy*. 2001; 20 (3): 269-81.

GANEM, E. M. e CASTIGLIA, Y. M. M. Anestesia na Pré Eclâmpsia. *Revis. bras. Anesthesiol*, jul./ago. 2002, vol.52, nº4, p. 481-497. ISSN 0034-7094

GEARY M: The HELLP Syndrome: *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:887-91

GERRETSEN, G.; HUISJES, H.J.; ELEMA, J.D. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, Oxford, v. 88, p. 876-881, 1981.

GERRETSEN, G.; HUISJES, H.J.; HARDONK, M.J. *et al.* Trophoblast alterations in placental bed in relation to physiological changes in spiral arteries. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, Oxford, v.90, p. 34-39, 1983.

Gifford RW. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:1-22.

Gleeson RE, Price R, Nicholson AG, Pastorino U. Invasive thymoma extending to the right atrium: excision without cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg (Torino)*1997 Aug;38(4):429-31.

Goodlin RC. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome. *Obstet Gynecol* 1984; 64 (3): 449-50.

Greer IA, Cameron AD, Walker JJ. HELLP syndrome: pathologic entity or technical inadequacy? *Am J Obstet Gynecol*1985; 152 (1): 113-4.

Hartikainen A, Aliharm RH, Rantakallio PT. A cohort study of epidemiological associations and outcomes of pregnancies with hypertensive disorders. *Hypertens Pregnancy* 1998;17:31-41.

Hellgren M, Blomback M. Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium. I. Normal condition. *Gynecol Obstet Invest*1981;12(3):141-54.

Hermida JC. Las Gestosis Em El Pasado y El Presente. Académico Correspondiente. *Stedman's Medical Dictionary.* Baltimore, Williams and Wilkins, nineteenth edition, 1957, twentieth edition, 1961.

HERTIG, A.T. Vascular pathology in hypertensive albuminuric toxemias of pregnancy. **Clinics**, v.4 p. 602-614, 1945.

HEYBORNE KD, BURKE MS, PORRECO RP: Prolongation of premature gestation in women with hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *J Reprod Med* 1990;35:53-7.

Ishii A, Yamada S, Yamada R, Hamada H. t-PA activity in peripheral blood obtained from pregnant women. *J Perinat Med* 1994;22(2):113-7.

Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN, Jr. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Oct;181(4):924-8.

Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP: **Preeclampsia: a renal perspective.** *Kidney Int* 2005, **67**:2101-2113.

Kahhale S; Zugaib M. Conceito, classificação e incidência das síndromes hipertensivas na gestação. *HiperAtivo*. 1997;4:39-43.

KHONG, T.Y. Acute atherosclerosis in pregnancies complicated by hypertension, small for gestational-age infants, and diabetes mellitus. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, v. 115, p. 722-725, 1991.

KHONG, T.Y., De WOLF, F.; ROBERTSON, W.B.; BROSENS, I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and small-for-gestational-age infants. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, Oxford, v. 93, p. 1049-1059, 1986.

KHONG, T.Y.; SAWYER, I.H. The human placental bed in health and disease. **Reprod. Fert. Dev.**, v. 3, p. 373-377, 1991.

KHONG, T.Y.; TEE J.H.C.; KELLY, A.J. Absence of innervation of the uteroplacental arteries in normal and abnormal human pregnancies. **Gynecol. Obstet. Invest**, v. 43, p. 89-93, 1997.

Killam AP, Dillard SH, Patton RC, Pederson PR. Pregnancy-induced hypertension complicated by acute liver disease and disseminated intravascular coagulation. Five case reports. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123 (8): 823-8.

Kim HY, Sohn YS, Lim JH, Kim EH, Kwon JY, Park YW, et al. Neonatal outcome after preterm delivery in HELLP syndrome. *Yonsei Med J* 2006 Jun 30;47(3):393-8.

Knappen MKCM, Mulder TPJ, Bisseling JGA, Penders RHMJ, Peters WHM, SteegersEAP. Plasma glutathione S-transferase alpha 1-1: A more sensitive marker for hepatocellular damage than serum alanine aminotransferase in hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 178:161-165

Knight M, Redman CW, Linton EA, Sargent IL. Shedding of syncytiotrophoblast microvilli into the maternal circulation in pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1998 Jun;105(6):632-40.

LANA, A.M.A. Patologia Fetal, Placentária e da Gravidez. In: BRASILEIRO FILHO, G.; PITTELA, J.E.H.; PEREIRA, F.E.L. *et al.* **Patologia Bogliolo**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. cap. 20, p. 529-541.

Lecander I, Astedt B. Isolation of a new specific plasminogen activator inhibitor from pregnancy plasma. *Br J Haematol* 1986 Feb;62(2):221-8.

Lee X, Keith JC, Jr., Stumm N, Moutsatsos I, McCoy JM, Crum CP, et al. Downregulation of placental syncytin expression and abnormal protein localization in pre-eclampsia. *Placenta* 2001 Nov;22(10):808-12.

Lockwood CJ, Krikun G, Runic R, Schwartz LB, Mesia AF, Schatz F. Progesterone/epidermal growth factor regulation of tissue factor expression during decidualization of human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Jan;85(1):297-301.

London I. Some Historical Aspects of Toxaemia of Pregnancy. *Brist J Obstet Ginaecol* 1991; 98:853-858.

MacKenna J, Dover NL, Brame RG. Preeclampsia associated with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. An obstetric emergency? *Obstet Gynecol* 1983; 62 (6): 751-4.

MAGANN EF, BASS D, CHAUHAN SP, SULLIVAN DL, MARTIN RW, MARTIN JN Jr: Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:1148-53

Magann EF, Martin JN, Jr. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1999 Sep;42(3):532-50.

Management of hypertension in pregnancy: executive summary. Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. *Med J Aust* 1993; 158 (10), 700-702.

MARTIN JN Jr, BLAKE PG, PERRY KG Jr et al: The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1500-13

Martin JN, Jr., Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Jun;180(6 Pt 1):1373-84.

Martin JN, Jr., Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol* 2006 Oct;195(4):914-34.

Martins MG, Barroso FVL, Naiva NA, Bezerra AC. Mortalidade materna subnotificada. *Femina* 2002; 5:28-30.

MCMAHON LP, O'Coigh S, Redman CWG. Hepatic enzymes and the HELLP syndrome: a long standing error. **Br J Obstet Gynaecol** 1993; **100**:693-5.

MEEKINS, J.W.; PIJNENBORG, R.; HANSSENS, M. *et al.* A study of placental bed arteries and trophoblast invasion in normal and severe preeclampsia pregnancies. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, Oxford, v.101, p. 669-674, 1994.

Mihu et al. HELLP Syndrome_ A multisystemic disorder. J Gastrointestin Liver Dis 2007; 16: 419-424.

Mile Jr JF, Martin Jr JN, Blake PG, Perry Jr KG, Martin RW, Meeks GR. Postpartum eclampsia: a recurring perinatal dilemma. Obstet Gynecol 1990; 76 (3Pt 1):328-31.

Minakami H, Oka N, Sato T, Tamada T, Yasuda Y, Hirota N. Preeclampsia: a microvesicular fat disease of the liver? Am J Obstet Gynecol 1998 Nov; 159(5):1043-7.

NEALE, D.M.; MOR, G. The role of Fas mediated apoptosis in pré-eclâmpsia. **J Perinat Med**, Baltimore, v. 33(6), p. 471-477, 2005.

Neiger R, Trofatter MO, Trofatter KF Jr. D-dimer test for early detection of HELLP syndrome. South Med J 1995; 88 (\$):416-9.

NETTINA, S. M. Prática de Enfermagem 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2003

Nettleman MD, Brewer JR, Ayoola AB. Self-testing for pregnancy among women at risk: a randomized controlled trial. Am J Prev Med. 2009;36(2):150-3.

O'Brien JM, Barton JR. Controversies with the diagnosis and management of HELLP syndrome. Clin Obstet Gynecol 2005 Jun; 48(2):460-77.

OLIVEIRA, C. A. de, LINS, C. P., AS, R. A. M. de et al. Síndromes hipertensivas da gestação e repercussões perinatais. Revis. bras. Saúde Mater. Infant., jan./mar. 2006, vol.6, nº.1, p.93-98 ISSN 1519-3829

Osmers RGW, Schutz E, Diedrich F, Wehry B, Kraub T, Oellerich M, Kuhn W. increased serum levels of hyaluronic acid in pregnancies complicated by preeclampsia or hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. Am J Obstet Gynecol. 1998; 178:341-345.

Padden MO. HELLP syndrome: recognition and management. Am Fam Physician 1999; 60 (3):829-36.

Parpinelli MA, Silva JLP, Pereira BG, Amaral E, Rodrigues F, Torres JCC. Distúrbio hipertensivo na gravidez acompanhado por síndrome HELLP. Rev Bras Ginecol Obstet 1994;16:129-34.

PERACOLI, J. C. e PARPINELLI, M. A.. Síndromes hipertensivas da gestação: identificação de casos graves. Rev. Bras. Ginecol. Obstet., out. 2005, vol.27, no.10, p.627-634. ISSN 0100-7203

PIJNENBORG, R.; BLAND, J.M.; ROBERTSON, W.B. *et al.* Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. **Placenta**, v.4, p. 397-414, 1983.

PIJNENBORG, R.; DIXON, G.; ROBERTSON, W.B. *et al.* Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. **Placenta**, v.1, p. 3-19, 1980.

Pritchard JA, Weisman R Jr, Ratnoff OD, Vosburgh GJ. Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. N Engl J Med 1954; 250 (3): 89-98.

PRITCHARD JA, WEISSMAN R, RATNOFF OD et al: Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. N Engl J Med 1954; 250:89-98

Poldre PA. Haptoglobin helps diagnose the HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol 1987; 157(5): 1267

Póvoa AM *et al.* Prevalence of hypertension during pregnancy in Portugal. Hypertens Pregnancy 2008;27(3): 279-84.

Raijmakers MT, Roes EM, te Morsche RH, Steegers EA, Peters WH. Haptoglobin and its association with the HELLP syndrome. J Med Genet 2003 Mar;40(3):214-6.

Report of National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2000;183(1):S1- S22.

RESENDE, J. de. Obstetrícia. 10 Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

Reubinoff BE, Schenker JG. HELLP syndrome--a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count--complicating preeclampsia/eclampsia. Int J Gynaecol Obstet 1991 Oct;36(2):95-102.

Roberts WE, Perry KG, Woods JB, Files JC, Blake PG, Martin JN. The intrapartum platelet count in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome: is it predictive of later hemorrhagic complication? Am J Obstet Gynecol 1994; 171 (3): 799-804.

ROBERTS, J.M.; REDMAN, C.W.G. Preeclampsia: more than pregnancy induced hypertension. **Lancet**, New York, v. 341, p. 1447, 1993.

ROBERTSON, W.B.; BROSENS, I.; DIXON, H.G. The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. **J. Pathol. Bacteriol.**, v. 93, p. 581-592, 1967.

ROBERTSON, W.B.; BROSENS, I.; DIXON, H.G. Uteroplacental vascular pathology. **Eur. J. Obstet. Reprod. Biol.**, Limerick, v. 5, p. 47-65, 1975.

ROMERO R, MAZOR M, LOCKWOOD CJ et al: Clinical significance, prevalence, and natural history of thrombocytopenia in pregnancy-induced hypertension. *Am J Perinatol* 1989; 6:32-8.

SASS, N.; Camano, L.; Moron, A. F. Hipertensão Arterial e Nefropatias na Gravidez ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2006, Cap 3; p. 29-33.

Saphier CJ, repke JT,. Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome: a review of diagnosis and management. *Seminars in Perinatol* 1998; 22 (2):118-33.

SASS, N.; Camano, L.; Moron, A. F. Hipertensão Arterial e Nefropatias na Gravidez ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2006, Cap 22; p. 249-256.

Sattar N, Greer IA, Rumley A, Stewart G, Shepherd J, Packard CJ, et al. A longitudinal study of the relationships between haemostatic, lipid, and oestradiol changes during normal human pregnancy. *Thromb Haemost* 1999 Jan;81(1):71-5.

SHEPPARD, B.L.; BONNAR, J. An ultrastructural study of utero-placental spiral arteries in hypertensive and normotensive pregnancy and fetal growth retardation. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, Oxford, v. 88, p. 695-705, 1981.

SHEPPARD, B.L.; BONNAR, J. The ultrastructure of the arterial supply of human placenta in pregnancy complicated by fetal growth retardation. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, Oxford, v. 83, p. 948-959, 1976.

SHERMAN, RP. Trends in maternal mortality in Australia: Relevance in current practice. Aust NZJ Obstet Gynaecol 1990; 30 (1), 15-17.

Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and longterm prognosis. **Am J Obstet Gynecol 1995;172:125-**

Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am J Obstet Gynecol 1993 Oct;169(4):1000-6.

Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal Morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP Syndrome). Am J Obstet Gynecol 1993 Oct; 169(4): 1000-6.

SIBAI BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1986 Sep;155(3):501-9.

Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. Obstet Gynecol 2004 May;103(5 Pt 1):981-91.

Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? Am J Obstet Gynecol 1990 Feb;162(2):311-6.

Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): Much ado about nothing? Am J Obstet Gynecol 1990; 162 (2): 311-316.

Simon J, Gray A, Duley L. Cost-effectiveness of prophylactic magnesium sulphate for 9996 women with pre-eclampsia from 33 countries: economic evaluation of the Magpie Trial. *Bjog* 2006 Feb;113(2):144-51.

Stirling Y, Woolf L, North WR, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984 Oct 31;52(2):176-82.

Sullivan CA, Magann EF, Perry Jr KG, Roberts WE, Blake PG, Martin Jr JN. The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) in subsequent gestations. ***Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:940-3.**

TABIASCO, J.; RABOT, M.; AGUERRE-GIRR, M. *et al.*. Human decidual NK cells: unique phenotype and functional properties – a review. ***Placenta***, v. 27 Suppl A: S34-9, Apr. 2006.

Terrone DA, Rinehart BK, May WL, Martin RW, Martin JN Jr. The myth of transient hypertension: descriptor or disease process? *Am J Perinatol*. 2001;18:73-77.

Thiagarajah S, Bourgeois FJ, Harbert Jr GM, Caudle MR. Thrombocytopenia in preeclampsia: associated abnormalities and management principles. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150 (1): 1-7.

TOMPKINS MJ, THIAGARAJAH S: HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: the benefit of corticosteroids. *Am J Obst Gynecol* 1999; 181: 304-9

Vigil-De Gracia P. Addition of platelet transfusions to corticosteroids does not increase the recovery of severe HELLP syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006 Sep-Oct;128(1-2):194-8.

Wang Y, Gu Y, Lucas MJ. Expression of thrombin receptors in endothelial cells and neutrophils from normal and preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Aug;87(8):3728-34.

Weinstein L. It has been a great ride: The history of HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Sep;193(3 Pt 1):860-3.

WEINSTEIN L: Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:159-67

Weinstein, L. Syndrome of Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142 (2): 159-167.

WILSON, M.L.; GOODWIN, T.M.; PAN, V.L. *et al.* Molecular epidemiology of preeclampsia. *Obstet Gynecol Survey*, v.58, p.39-65, 2003.

Woods JB, Blake PG, Perry KG, Jr., Magann EF, Martin RW, Martin JN, Jr. Ascites: a portent of cardiopulmonary complications in the preeclamptic patient with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Obstet Gynecol* 1992 Jul;80(1):87-91.

ZEEK, P.M.; ASSALI, N.S. Vascular changes in the decidua associated with eclamptogenic toxemia of pregnancy. **Am. J. Clin. Pathol.**, v. 20, p. 1099-1109, 1950.

Ziegel E.; Cranley, M. S. *Enfermagem Obstétrica*. 8 . ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 1985.

Magann E. Twelve steps to Optimal Mangment of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 172:125-129.

Sapher C. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: A review of diagnosis and Management. *Semin Perinatol* 1998;22:118-133.

Martin J. Analysis of 454 pregnancies with severe preeclampsia/eclampsia HELLP Syndrome using 3-class system of classification. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 68:386.

Romero AJF *et al.* Maternal Morbidity and mortality in HELLP Syndrome. *Ginec Obstet Mex* 2001;69:189.

Oliveira CA, Lins CP, Sá RAM, Chaves Netto H, Bornia RG, Amim Júnior, Joffre. Síndromes hipertensivas da gestação e repercussões perinatais. *Ver Bras. Saúde Matern. Infant.*, Recife, 6 (1): 93-98, jan./mar.,2006.

Acrescentar essas referencias:

Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology* 1984; 150:535-40.

Ramos JLA. Avaliação do crescimento intra-uterino por medidas antropométricas do recém-nascido [tese]. São Paulo: Univ. de São Paulo; 1983.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica à Saúde da Mulher. **Pré-natal e puerpério: atenção humanizada.** Manual técnico. 2. ed. Brasília, 2006.

CAMANO, L.; SOUZA, E. de.; SAAS, N. et al. **Guia de Medicina Ambulatorial e Hospitalar. UNIFESP/Escola Paulista de Medicina. Obstetrícia.** Manole: São Paulo, 2003.

YUCESoy, G.; OZKAN, S. BODUR, H. et al. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of pregnancy: a seven year

experience of a tertiary care center. **Archives of Gynecology and Obstetrics**. 273 (1); 43-9 nov. 2005.