



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**REDUÇÃO DA MORBI-MORTALIDADE DA
SINDROME HELLP COMPLETA COM O USO
DE ALTAS DOSES DA DEXAMETASONA COM
ENFOQUE RENAL**

Marcos Dias Leão

Natal / RN – 2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**REDUÇÃO DA MORBI-MORTALIDADE DA
SINDROME HELLP COMPLETA COM O USO
DE ALTAS DOSES DA DEXAMETASONA COM
ENFOQUE RENAL**

Aluno: Marcos Dias Leão

Orientador: Prof^a Dr^a Ana Cristina Pinheiro Fernandes de Araújo

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Selma Maria Bezerra Jerônimo

Natal / RN – 2007

Catálogo da publicação na fonte.

L437r

Leão, Marcos Dias.

Redução da morbi-mortalidade na síndrome de hellp completa com o uso de altas doses de dexametasona / Marcos Dias Leão _ Natal-RN, 2008.

129f. il.

O rientadora: Profª Drª. Ana Cristina Pinheiro Fernandes de Araújo.

Co-orientadora: Profª Drª Selma Maria Jerônimo.

Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

1.Síndrome de Helpp - tese. 2. Dexametasona - tese. 3. Injúria renal - tese. 4. Insuficiência renal - tese. 5. Morbidade – tese. I. Araújo, Ana Cristina Pinheiro Fernandes de. II. Jerônimo, Selma Maria. III. Título.

UFRN

CDU: 618.3-06(043.2)

Marcos Dias Leão

**REDUÇÃO DA MORBI-MORTALIDADE NA SÍNDROME HELLP
COMPLETA COM O USO DE ALTAS DOSES DE DEXAMETASONA
COM ENFOQUE RENAL**

Presidente da banca:

Profa. Dra. Ana Cristina Pinheiro Fernandes de Araújo

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Ana Cristina Pinheiro Fernandes de Araújo

Prof. Dr. Francisco Mauad Filho

Prof. Dr. Aderson Araújo

Prof. Dr. Selma Maria Bezerra Jerônimo

Prof. Dr. Antônio Reginaldo de Oliveira Freitas Júnior

Natal / RN – 2007

**"Feliz é aquele que sabe ao certo o que
procura, porque quem não sabe o que
procura, não vê o que encontra"**

(Claude Bernard)

AGRADECIMENTOS

Sentiria-me orgulhoso se meu Deus aceitasse que eu nada seria, teria, ou mesmo; poderia, como, por exemplo, almejar uma Tese; sem sua inspiração;

À minha esposa, Gioconda, a gratidão, pelo incentivo permanente, a genialidade da ocupação do tempo com seu mestrado, ora já concluído brilhantemente e, iniciado após os meus primeiros passos nesta tese. Além do apoio ao longo da jornada, nunca se absteve de encorajar a materialização deste sonho;

À razão de tudo, que é a minha família, Tatiana, Tiago, Clarissa, sem os quais, o tudo é nada e, na busca do conhecimento, se dissipa no horizonte, pois só através da sua complacência, apoio, incentivo, cobrança e compreensão me permitiram momentos de PAZ, para dedicar-me a esta tese, contudo, sempre a subtraí-lhes minha difícil presença, a quem ofereço esta dissertação;

Ao meu pai, antes de iniciar este sonho, já tinhas partido. Porém, a base dos seus conhecimentos e o exemplo serviram para sedimentar os seus ensinamentos e fortalecimento da personalidade. O saber como riqueza e a honestidade como meta, constituem matéria-prima para a construção da personalidade e a capacidade de suplantar as dificuldades impostas pela vida;

À minha mãe, que, próximo à conclusão deste trabalho nos foi subitamente retirado a sua presença, porém, com certeza, esteve a me nortear as melhores linhas da escrita desta tese, com sua desenvoltura com as palavras, objeto de sua função, que, com maestria e através das quais, conquistou o Amor, respeito, admiração, seriedade e, sobretudo, o carinho de todos a quem conhecia.

Aos meus irmãos, congruência de amor, compreensão, estímulo e a capacidade de acompanhar-me a cada momento, como Nilma, que, comigo, ultrapassamos várias disciplinas, participando do mesmo grupo. Clélia, pelo seu conhecimento em nefrologia, jamais cansada para mais um esclarecimento, sempre em horários não habituais. Enilce, como mais experiente, sempre esteve a me nortear o caminho a percorrer. Célio, em seu espírito de bondade, paz, harmonia e simplicidade, me inspirou ao suplantar os momentos difíceis;

Às professoras, Ana Cristina e Selma, orientadoras, amigas, incentivadoras permanentes, incansáveis na busca do melhor, invencíveis na conquista do objetivo final, conscienciosa, na medida, forma e construção da cobrança, corajosas na aceitação deste aluno e brilhantes na condução minuciosa de cada fase desta TESE;

À Maternidade Escola Januário Cicco, na sua organização, permitiu a realização deste sonho. Na pessoa do seu diretor, Dr. Kleber Moraes, agradeço a seu corpo discente pela aplicação deste protocolo de pesquisa, a enfermagem sempre eficiente e minuciosa na produção dos relatórios, aos sempre atentos e incansáveis residentes, a equipe de administração e arquivo Médico, que sempre esteve disponível na busca dos prontuários;

À inestimável cooperação do grupo de pesquisa da saúde da mulher, onde dividimos as angústias, subtraímos as derrotas. Apoiamo-nos para somarmos e juntos suplantarmos as dificuldades e multiplicarmos, entre nós os incentivos para obtermos nossos intentos;

Ao Hospital do Coração de Natal, que com seu apoio logístico, tecnológico e empreendedor na constante busca de aperfeiçoamento do seu corpo clínico, possibilitou a materialização deste estudo;

Aos que fazem o laboratório do Hospital do Coração, sempre disponível a qualquer hora do dia para realização das coletas, e execução dos exames divido este trabalho;

Ao professor Wilton, brilhante na transposição dos problemas estatísticos, a ele imposto, sempre disponível e com incomparável bom humor, constituiu-se na base desta dissertação;

Ao Dr. Aldo Medeiros, Dr. Brandão, Dr. George e Dra. Núbia através dos quais agradeço a todos que compõem a pós-graduação em Ciências da Saúde, a ajuda na conclusão do doutorado;

Professor Anecildo, que nos acompanhou nas primeiras letras, já no primeiro grau, vem próximo à conclusão da carreira acadêmica, me auxiliar na difícil tarefa de confeccionar um texto sem percalços na língua pátria;

Enfim, aos demais, cujos nomes não foram citados, porém residem no meu coração, associado ao sentimento de gratidão, sempre estarão presentes em minha mente.

RESUMO

Objetivo: Determinar os perfis clínicos, maternos e fetais das pacientes com síndrome HELLP completa, que desenvolveram injúria renal ou insuficiência renal, submetidas ao uso da dexametasona em altas doses e identificar valores preditivos de uréia ou creatinina que, identificariam as pacientes que com injúria renal, evoluíam para insuficiência renal.

Métodos: Estudo prospectivo de intervenção terapêutica, não randomizado, no qual foram arroladas 62 pacientes com síndrome HELLP completa, internadas na Maternidade Escola Januário Cicco (MEJC). As pacientes foram submetidas ao uso de dexametasona endovenosa, num total de 30 mg, divididas em três doses de 10 mg a cada 12 horas. Foi realizado seguimento clínico e laboratorial, a partir do diagnóstico, e, após 24, 48 e 72 horas, sendo mantido o seguimento clínico até seis meses após o parto. Foram divididas em três grupos: sem lesão renal, com injúria renal e com insuficiência renal. A injúria renal foi definida, quando os níveis de creatinina eram maiores ou iguais a 1.3 mg/dl e a diurese era inferior a 100 ml no período de 04 horas. Considerou-se insuficiência renal, quando houve necessidade de diálise.

Resultados: No período avaliado, 1230 pacientes apresentaram pré-eclâmpsia e destas 62 (5%) evoluíram para síndrome HELLP completa. Não houve diferença estatísticas dos grupos avaliados quanto aos parâmetros demográficos, tipo de anestesia, parto e pesos dos recém-nascidos. Observou-se melhora nos níveis de AST, ALT, LDH, haptoglobina, anti-trombina III, fibrinogênio e plaquetas, quando avaliados no período de 72 horas. O aumento do volume da diurese foi significativo no intervalo de 06 horas antes do parto e 24 horas após o parto. Das 62 pacientes, 46 (25,8%) não apresentaram

comprometimento renal, 16 (74,2%) evoluíram com lesão renal, e, destas, apenas 05 (8,1%) necessitaram de diálise, sem evolução para doença crônica. Após o parto, cada hora de atraso, na administração da dexametasona, aumentou em 4,6% o risco de desenvolvimento de insuficiência renal. As pacientes com insuficiência renal receberam anteriormente uma maior quantidade de transfusão sanguínea ($p=0,03$). A diurese, leucometria, ácido úrico, uréia, creatinina foram significativamente diferentes entre os grupos sem lesão renal, injúria renal isolada e as com insuficiência renal. Níveis de creatinina, acima de 1,2mg/dl e uréia de 51mg/dl, são níveis preditivos de evolução para injúria renal ($p<0,001$). A mortalidade materna, no grupo estudado, foi de 3,2%. Não houve evolução para insuficiência renal crônica.

Conclusões: A utilização da dexametasona, provavelmente, reduz, de forma significativa, a microtrombose hepática e estabiliza a hemostasia, pela avaliação dos marcadores hepáticos. A injúria renal pode ser definida, na síndrome HELLP completa, como valores de creatinina superior a 1,3mg/dl e diurese inferior a 100ml/h em intervalo maior que 4h. Os valores de creatinina superior a 1,2mg/dl e uréia maior que 51mg/dl, na admissão da paciente, são preditivos de injúria renal. Pacientes que foram submetidas à transfusão de concentrado de hemácias desenvolvem insuficiência renal com maior frequência e o retardo na administração do corticóide é um fator de risco na necessidade de diálise nas pacientes com injúria renal.

ABSTRACT

Objective: To determine the clinical maternal and neonatal outcomes in HELLP syndrome patients treated with dexamethasone who either developed renal injury or renal insufficiency and to identify predictive values of urea and creatinine for the identification of subjects with HELLP syndrome at risk of developing renal insufficiency.

Methods: Non-randomized intervention study of dexamethasone use in HELLP syndrome. A total of 62 patients were enrolled at Maternidade Escola Januário Cicco (MEJC). Patients received a total of 30 mg of dexamethasone IV, in three doses of 10 mg every 12 hours. A clinical and laboratory follow up were performed at 24, 48 and 72 hours. Patients were followed up to 6 months after delivery. Patients were grouped in accordance to renal function, i.e, normal and some type of renal lesion. Renal lesion was considered when creatinine was equal or greater than 1.3 mg/dl and diuresis less than 100 ml in 4 hours period and renal insufficiency was defined when dialysis was needed.

Results: A total of 1230 patients with preeclampsia were admitted at MEJC. Of those 62 (5%) developed HELLP syndrome. There was no statistical difference in the groups with renal involvement or normal renal function with respect to the demographics, type of anesthesia used and delivery, and weight of the newborn. An improvement in the AST, ALT, LDH, haptoglobine, antithrombine, fibrinogenen and platelets was observed within 72 hours after dexamethosone use. There was a significant increase in the diuresis within the interval of 6 hours before the delivery and 24 hours after it. Of the 62 patients, 46 (74. 2%) had normal renal function and 16 (25.8%) evolved with renal lesion, with 5 (8.1%) needing dialysis. These 5 patients who received dialysis recovered the

renal function. The delay in administering dexamethasone increased in 4.6% the risk of development of renal insufficiency. Patients with renal insufficiency had received significantly more blood products than subjects without renal lesion ($p=0.03$). Diuresis, leukocytes, uric acid, urea, creatinine were significantly different between the groups with normal renal function, renal lesion and renal insufficiency. The levels of creatinine 1.2mg/dl and uric acid 51mg/dl, at admission are predictive of subjects who will evolve with renal lesion ($p<0.001$). Maternal mortality was 3.2%. None of the subjects with renal insufficiency evolved with chronic renal disease.

Conclusions: Dexamethasone in patients with HELLP syndrome seems to reduce significantly the hepatic microthrombosis and normalize hemostasis as seen by improvement of liver function. Renal injury can be considered, in HELLP syndrome, when creatinine levels are greater than 1.3 mg/dl and diuresis less than 100 ml/h in interval of 4 hours. The level of creatinine greater than 1.2 mg/dl and urea greater than 51mg/dl are predictive of subjects with HELLP syndrome who will develop renal injury. Patients who receive more red cell packs develop renal insufficiency. Finally, the delay in administering dexamethasone increases the risk of developing renal insufficiency.

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1** - Volume urinário horário observado nas pacientes com síndrome HELLP completa, nas 6h que antecederam a administração da dexametasona, 6h após. Intervalo entre às 7h e às 12h e entre às 13h e às 24h. 46
- FIGURA 2** - Média de unidades do concentrado de hemácias transfundido nos grupos com insuficiência renal, frente aos dois grupos associados: com injúria renal e sem lesão renal. Em A, apenas se considerando em cada grupo as pacientes transfundidas e em B, a média de todas as pacientes em seus respectivos grupos transfundidas ou não..... 51
- FIGURA 3** - Uréia sérica nos grupos sem lesão renal, com injúria renal e com insuficiência renal, considerando o tempo pós-administração de corticóide..... 53
- FIGURA 4** - Creatinina sérica nos grupos sem lesão renal, com injúria renal e com insuficiência renal, considerando o tempo pós-administração de corticóide..... 53
- FIGURA 5** - Leucometria nos grupos sem lesão renal, com injúria renal e com insuficiência renal, considerando o tempo pós-administração de corticóide..... 54
- FIGURA 6.** Ácido úrico sérico nos grupos sem lesão renal, com injúria renal e com insuficiência renal, considerando o tempo pós-administração de corticóide..... 54
- FIGURA 7.** Poder de discriminação dos níveis séricos da uréia 1 e creatinina 1 nos grupos sem lesão renal, com injúria renal e com insuficiência renal 58
- FIGURA 8** - Valores séricos da uréia 1 (ao diagnóstico) e a probabilidade das pacientes desenvolverem insuficiência renal. 59
- FIGURA 9.** Tempo de recuperação do número das plaquetas entre as pacientes com síndrome HELLP completa, de um grupo histórico sem corticóide, em comparação às pacientes sob corticóide em altas doses. 64

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Perfil obstétrico e clínico das pacientes com síndrome HELLP completa	40
TABELA 2 - Volume urinário horário nas pacientes com síndrome HELLP completa, nas 6h que antecederam a administração da dexametasona, 6h após, entre às 7h e às 12h e entre às 13h e às 24h após a administração do corticóide	43
TABELA 3 - Dados epidemiológicos relacionados ao recém-nascido nas pacientes com síndrome HELLP	45
TABELA 4 - Dados demográficos nos grupos sem lesão renal controle, com injúria renal e com insuficiência renal	47
TABELA 5 - Complicações clínicas em relação aos grupos sem lesão renal, com injúria renal e com insuficiência renal	48
TABELA 6 - Tensão arterial em cinco momentos distintos: na admissão, no momento da administração do corticóide (D1), com 24h (D2), 48h (D3) e 72 h (D4) nas pacientes com síndrome HELLP, nos grupos sem lesão renal, com injúria renal e com insuficiência renal	49
TABELA 7 – Transfusão sanguínea nos grupos sem lesão renal, com injúria renal e com insuficiência renal	50
TABELA 8 - Parâmetros laboratoriais nos grupos sem lesão renal, com injúria renal e com insuficiência renal	52
TABELA 9 - Poder de discriminação da uréia e creatinina nos grupos sem lesão renal, com injúria renal e com insuficiência renal	55
TABELA 10 - Nível sérico da creatinina e da uréia como fator discriminante entre os grupos controle com injúria renal e com insuficiência renal.....	56
TABELA 11 - Parâmetros laboratoriais nos grupos sem lesão renal, com injúria renal e com insuficiência renal, nas pacientes no momento da administração do corticóide, após o parto (n=48).....	61
TABELA 12 - Parâmetros laboratoriais nos grupos sem lesão renal, com injúria renal e com insuficiência renal, nas pacientes no momento da administração do corticóide em todo o grupo (n=62).....	62

LISTA DE ABREVIATURAS

- **SH-** síndrome HELLP
- **PE-** pré-eclâmpsia
- **HELLP** - H = hemolysis, EL = elevated liver enzymes, LP = low platelets
- **g-** gramas
- **mg-** miligramas
- **mm/Hg-** milímetros de mercúrio
- **mm³-** milímetros cúbicos
- **ACOG** - American College of Obstetricians and gynecologists
- **FT-** fator tissular
- **t-PA-** ativador tissular do plasminogênio
- **PAI-1-** inibidor-1 do ativador do plasminogênio
- **PAI-2-** inibidor-2 do ativador do plasminogênio
- **PGE₂** - prostaciclina E₂
- **mEq-** miliequivalente
- **AVP-** argenina-vasopressina
- **s-RAA-** sistema renina-angiotensina-aldosterona
- **AVP-** argenina-vasopressina
- **SFL-t 1-** tirosina quinase-1 fms-like solúvel
- **PIGF-** fator de crescimento placentário
- **EHAG** - esteatose hepática aguda da gravidez
- **LDH-** desidrogenase láctica
- **CID** - coagulação intravascular disseminada
- **ALT/TGP-** alanina aminotransferase/trasaminase glutâmico-pirúvica
- **AST/TGO-** aspartato aminotransferase/ trasaminase glutâmico-oxalacética
- **γ-GT-** gama-glutamyltranspeptidase
- **VEGF-** fator de crescimento do endotélio vascular
- **SNC-** sistema nervoso central
- **LES-** lupus eritematoso sistêmico
- **PTI-** púrpura trombocitopênica imunológica
- **PTT-** púrpura trombocitopênica trombótica
- **SHU** - síndrome hemolítico-urêmica
- **SAAF-** síndrome do anticorpo anti-antifosfolípide
- **HPN-** hemoglobinúria paroxística noturna
- **EP-** erro padrão
- **DP-** desvio padrão
- **PAM-** pressão arterial média
- **IC-** intervalo de confiança
- **APGAR-** escala de Apgar
- **TA-** tensão arterial
- **HAS-** hipertensão arterial sistêmica
- **DPP-** descolamento prematuro da placenta
- **IR** - insuficiência renal
- **UCI** - Unidade de Cuidados Intensivos
- **HLA-** antígenos de histocompatibilidade leucocitária

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS.....	5
3. REVISÃO DA LITERATURA	7
3.2 Definição da síndrome HELLP	8
3.3 Definições e terminologia das enfermidades hipertensivas da gravidez ..	9
3.4 Epidemiologia das enfermidades hipertensivas da gravidez	10
3.5 Modificações fisiológicas da hemostasia na gravidez	11
3.5.1 Aspectos gerais.....	11
3.5.2 Hemostasia primária	12
3.5.3 Hemostasia secundária.....	13
3.5.4 Sistema fibrinolítico	13
3.5.5 Hemostasia da circulação útero-placentária.....	14
3.6 Modificações fisiológicas da função renal durante a gravidez	14
3.6.1 Anatomia renal e modificações no trato urinário	14
3.6.2 Fisiologia renal	15
3.6.3 Metabolismo hormonal do rim	16
3.6.4 Metabolismo da água	16
3.6.5 Metabolismo mineral	17
3.6.6 Uricosúria, glicosúria e proteinúria	18
3.6.7 Regulação ácido-base.....	18
3.7 Fisiopatologia da pré-eclâmpsia e da síndrome HELLP	18
3.7.1 Pré-eclâmpsia	18
3.7.2 Síndrome HELLP	19
3.7.3 Mecanismo fisiopatológico da Hemólise.....	20
3.7.4 Mecanismo fisiopatológico da plaquetopenia	20
3.7.5 Mecanismo fisiopatológico da injúria hepática	21
3.7.6 Mecanismo fisiopatológico da injúria renal	22
3.8 Classificação da síndrome HELLP.....	23
3.9 Quadro clínico da síndrome HELLP.....	24
3.10 Diagnóstico diferencial da síndrome HELLP	26
3.11 Mortalidade materna e fetal na síndrome HELLP	26
3.12 Manejo clínico da síndrome HELLP	27

3.12.1 Tratamento da síndrome HELLP com corticóide.....	27
3.12.2 Tratamento anti-hipertensivo	28
3.12.3 Terapia e profilaxia das convulsões	28
3.12.4 Reposição volêmica	29
3.12.5 Emprego da hemoterapia.....	29
3.12.6 Emprego de vasodilatadores.....	30
3.12.7 Tratamento dialítico na insuficiência renal	31
4. PACIENTES E MÉTODOS	32
4.1 Desenho do estudo e população estudada.....	33
4.2 Considerações éticas.....	33
4.3 Critérios de inclusão	33
4.4 Critérios de exclusão	34
4.5 Tratamento da pré-eclâmpsia grave	34
4.6 Corticoterapia, seguimento laboratorial e clínico.....	35
4.7 Análise estatística	36
5. RESULTADOS	38
5.1 Perfil das pacientes com síndrome HELLP completa	39
5.1.1 Avaliação laboratorial	41
5.1.2 Evolução clínica.....	42
5.1.2.1 Evolução da pressão arterial e da diurese	42
5.1.2.2 Complicações clínicas e obstétricas	43
5.1.2.3 Evolução fetal	44
5.2 Avaliação do comprometimento renal na Síndrome HELLP	46
5.3.1 Análise do grupo de acordo com o comprometimento renal, comparando o grupo total (n=62) e considerando-se apenas pacientes em que o corticóide foi administrado após o parto (n=48)	60
5.4 Análise comparativa da recuperação das plaquetas com um grupo histórico	63
6. DISCUSSÃO	65
7. CONCLUSÕES	81
8. REFERÊNCIAS	84

1. INTRODUÇÃO

Síndrome HELLP é uma complicação que ocorre em 4% a 18,9% das pacientes diagnosticadas com pré-eclâmpsia grave. Caracteriza-se por hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia (1-3). Esta síndrome evolui com complicações obstétricas, como o descolamento prematuro da placenta, eclâmpsia e parto pré-termo. As complicações clínicas, freqüentemente encontradas, são insuficiência renal, rotura hepática, coagulação intravascular disseminada (4), hemorragia do sistema nervoso central (5). A mortalidade materna varia de 1,1% em países desenvolvidos a 24% em países mais desfavorecidos (2, 5). Contudo, na história natural da doença, o pico de intensidade, desta enfermidade, pode ocorrer em 24 a 48 horas após o parto. Cerca de 31% da síndrome HELLP ocorre no pós-parto e, destas, 20% sem história de pré-eclâmpsia prévia. Estes últimos casos evoluem com maior morbidade materna (2, 5, 6).

Dentre as complicações sistêmicas da pré-eclâmpsia grave, incluindo a Síndrome HELLP, está a injúria renal aguda que, freqüentemente, evolui para a insuficiência renal. A definição de injúria renal, só recentemente, foi adicionada à prática clínica. Contudo, ainda não há consenso na definição do quadro de injúria ou insuficiência renal em gestantes (7, 8). A insuficiência renal (9) é observada em 1,5% a 2,2% das pacientes com pré-eclâmpsia. Destas, 72% apresentam a síndrome HELLP (5, 10). Um total de 7,3 %, destas últimas pacientes, evoluem com insuficiência renal (2). Contudo, há estudos que mostram uma prevalência de IR em até 36% (11). Esta variação é conseqüente da falta de homogeneidade nos critérios de definição de insuficiência renal, que é definida como um rápido e usualmente reversível declínio na taxa de filtração glomerular. Acometem pacientes sem enfermidades renais prévias (12) ou preexistentes (crônicas) (13).

As mudanças na fisiologia renal de gestantes saudáveis podem ocultar e mimetizar doença renal. Durante a gestação ocorre um aumento fisiológico do fluxo

sanguíneo para o rim em 75%, acarretando, como consequência, a elevação na taxa de filtração glomerular, mensurada pelo clearance de creatinina, de 100 ml/min para cerca de 150 ml/min no início do segundo trimestre. A elevação na taxa de filtração glomerular acarreta uma diminuição na creatinina sérica, determinando valores considerados normais em mulheres não gestantes, mas que devem ser considerados elevados na grávida. Valores de creatinina acima de 0,8 mg/dl (80µmol/l), são indicativos da necessidade de monitoramento renal cuidadoso (14). A racionalização no uso de hemoderivados e componentes celulares no manuseio terapêutico da síndrome HELLP, também, deve ser considerado, em virtude do potencial de complicações desta intervenção (15).

O corticóide foi inicialmente empregado para indução da maturação pulmonar fetal, com o objetivo de redução da morbidade e mortalidade nos partos pré-termo (16), sendo observados benefícios nas gestantes portadores de síndrome HELLP (17). Apesar do parto ser o tratamento de escolha para Síndrome HELLP, a partir desse achado, foram iniciados os estudos, utilizando a corticoterapia, com diferentes tipos de corticóide e esquemas terapêuticos, em tempos diversos em relação ao parto. No período anteparto, a dexametasona foi comparada a um grupo controle (18), e, também, à betametasona (19). No período pós-parto, três estudos compararam um grupo controle versus a dexametasona em doses e posologia diferentes (18, 20, 21). Recentemente, Fonseca et.al. (2005), em estudo randomizado, utilizando a dexametasona, não observaram benefício do uso de corticóide na síndrome HELLP(22). De uma maneira geral, os estudos, utilizando corticóide para tratar a síndrome HELLP, mostraram uma melhora na evolução do quadro clínico materno. Na vigência da corticoterapia, em relação à redução dos níveis tensionais e elevação do débito urinário (18, 19, 21), redução das enzimas hepáticas, regressão da hemólise e

restabelecimento da hemostasia sanguínea (23, 24). No entanto, é difícil comparar muito destes estudos, pois são empregadas definições não uniformes de síndrome HELLP. Questões permanecem sem respostas, como qual o momento ideal para se iniciar a corticoterapia, no período antes ou após o parto, definição da posologia e duração da sua utilização. Ainda não há consenso da utilização da corticoterapia na síndrome HELLP completa (25).

Finalmente, a heterogeneidade dos resultados obtidos com o uso da corticoterapia na síndrome HELLP completa, além da não homogeneidade com relação à complicação nesta doença, nos levaram a avaliar o uso da dexametasona em altas doses na evolução clínica e laboratorial de pacientes com injúria renal, como também avaliar marcadores bioquímicos preditivos de evolução para insuficiência renal.

2. OBJETIVOS

1. Avaliar a evolução clínico-laboratorial das pacientes com síndrome HELLP, que desenvolveram injúria renal ou insuficiência renal sob altas doses de corticóide.
2. Identificar os valores de uréia e creatinina que poderiam ser preditivos na evolução para insuficiência renal aguda, em pacientes com Síndrome HELLP.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Histórico

Relatos sobre o diagnóstico da pré-eclâmpsia e eclâmpsia são bem conhecidos, contudo, nos últimos cinquenta anos, uma forma grave de pré-eclâmpsia, denominada de síndrome HELLP, foi reconhecida. Em 1954, Pritchard et al. descreveram três casos de eclâmpsia, associada a coagulação intravascular disseminada (CID), plaquetopenia e disfunção hepática (26). Outras descrições de pacientes, com quadros clínicos similares, relacionados sempre à pré-eclâmpsia (PE), foram reportados por Scott et. al (1972), McKay et. al (1972), Kitzmiller et al.(1974),Vardi (1974); Killam et. al (1975), Lopez-Llera M. et. al (1976). (9, 26-30). Finalmente, Pritchard et al.(1976) descreveram 95 casos de eclâmpsia, onde, em cerca de 28 pacientes, foi observada plaquetopenia, alargamento do tempo de protrombina em 19 das 38 avaliadas e, em 3% destas pacientes, o produto de degradação da fibrina encontrava-se elevado (26). Goodlin et al. (32), no mesmo ano, alertaram que a pré-eclâmpsia poderia se apresentar clinicamente de várias formas e induzir ao erro diagnóstico de doenças não relacionadas à gestação (31). Goodlin et al. (1978) relataram 8 pacientes com plaquetopenia e enzimas hepáticas elevadas, associada à elevada mortalidade perinatal (32). Outras séries de casos mostraram evolução obstétrica desfavorável associados a achados clínicos e laboratoriais compatíveis com o diagnóstico, hoje, denominado de síndrome HELLP (33, 34).

3.2 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 (35).

3.3 Definições e terminologia das enfermidades hipertensivas da gravidez

Pré-eclâmpsia é definida na presença de proteinúria 300mg ou mais em urina de 24 horas e hipertensão com a pressão sistólica superior a 140 mmHg ou pressão diastólica maior que 90 mmHg, após a vigésima semana de gestação em uma mulher previamente normotensa (36). Pacientes, com a forma grave da doença, têm um ou mais achados relacionados à disfunção do sistema nervoso central, como borramento da visão, escotomas, agitação psico-motora, hemorragia do sistema nervoso central e intensa cefaléia. É descrito, ainda, dor em quadrante superior direito do abdomen ou na região epigástrica, náuseas, vômitos, edema pulmonar ou cianose e injúria hepática refletida por elevação nas concentrações das transaminases em, pelo menos, duas vezes o valor de referência e, ainda, trombocitopenia ($<100.000/\text{mm}^3$).

Eclâmpsia refere-se ao desenvolvimento de crise convulsiva do tipo grande mal em gestantes com hipertensão ou pré-eclâmpsia. A convulsão não pode ser atribuída a nenhuma outra causa, que não a própria gestação.

Hipertensão arterial crônica ou hipertensão arterial pré-existente é definida como pressão sistólica ≥ 140 mm/Hg, pressão diastólica ≥ 90 mm/ Hg, ou ambas, que antecedem a gestação ou esteja presente antes da vigésima semana de gestação ou persistente após 12 semanas pós-parto. O diagnóstico de hipertensão arterial crônica, algumas vezes, é dificultado em mulheres sem este diagnóstico prévio e dissimulado

no início da gestação, pela diminuição da pressão sanguínea fisiológica. Esta pode ser essencial ou secundária a uma variedade de enfermidades (37).

Pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão arterial crônica é diagnosticada, quando uma mulher, que apresenta hipertensão preexistente, desenvolve proteinúria após a vigésima semana de gestação. Mulheres com hipertensão preexistente e proteinúria são consideradas pré-eclâmpticas, se ocorrer uma exacerbação da pressão arterial para sua forma grave: pressão sistólica ≥ 160 mm/Hg ou diastólica ≥ 110 mm/Hg na última metade da gestação, especialmente, se acompanhada por cefaléia, escotomas, dor epigástrica ou desenvolverem síndrome HELLP (36).

Hipertensão gestacional se refere à hipertensão geralmente moderada ou leve sem proteinúria, desencadeada no final da gestação, que remitem até 12 semanas pós-parto. Algumas pacientes, que, inicialmente, se apresentam com hipertensão gestacional, podem desenvolver pré-eclâmpsia com a progressão da gestação (38).

3.4 Epidemiologia das enfermidades hipertensivas da gravidez

Enfermidades hipertensivas complicam 9,8% a 22% das gestações. Esta variação, na incidência de doença hipertensiva, está na dependência da população estudada e definições empregadas (39, 40). Em recente estudo populacional, realizado na Austrália, foram avaliadas 24.517 mulheres gestantes hipertensas, sendo observadas 46,5% hipertensão gestacional, 44,4% com pré-eclâmpsia, 6,0% com hipertensão arterial crônica e 3,1% com pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão arterial crônica (40) .

Pré-eclâmpsia ocorre, em aproximadamente, 3% a 14% de todas as gestações em todo o mundo e cerca de 5% a 8% nos Estados Unidos (41-44). A doença é leve

em 75% dos casos nos Estados Unidos e graves nos outros 25% (45, 46). Em nulíparas, é observada entre 2% a 7% (47, 48) e em gestações gemelares, são mais freqüentes, alcançam 14% (47) e 18%, quando há relato de pré-eclâmpsia prévia (49).

Síndrome HELLP desenvolve-se em, aproximadamente, 1 em 1 000 gestações (0.1%) e em 10% a 20% de gestantes com pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia. Setenta por cento ocorrem antes do parto, com 82% destas ocorrendo antes da 37ª semana e 11% antes da 27ª semana (2). Na história natural da doença, o nadir da gravidade desta enfermidade ocorre entre 24 a 48 horas após o parto. Cerca de 30% da síndrome HELLP se desenvolvem no pós-parto e, destas, 20% sem pré-eclâmpsia prévia e com maior morbidade materna, com possibilidade de estender-se até sete dias pós-parto (2, 5, 6).

3.5 Modificações fisiológicas da hemostasia na gravidez

3.5.1 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 todas 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(50). Estas modificações são decorrentes das alterações hormonais profundas, que se sucedem na gestação (51). O estado de hipercoagulabilidade é mais pronunciado em torno do período imediato ao parto e se estende até quatro semanas do puerpério (52). 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 (53, 54).

3.5.2 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 (55). 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 (56). A expressão fator tissular está aumentada na dependência do estradiol, durante a decidualização (57). 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 (54).

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 (52). Sainio et al (2000) e Boelen et al (2000) observaram ao término da gestação 7,3% e 11,6% de plaquetopenia, respectivamente (58,59). 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 (52).

3.5.3 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 (50, 56, 58). Em contraste, o fator XI e fator XIII tendem a diminuir no final da gestação (50, 59).

3.5.4 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 (54). A diminuição da atividade do ativador tissular do plasminogênio (t-PA) (60) 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 (61, 62).

A concentração sérica do PAI-1 encontra-se na 35ª semana, cinco vezes mais elevada que na 12ª semana de gravidez (63). 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, podem influenciar na sua concentração. Existe uma correlação dos valores do PAI-2 com o peso dos recém-nascidos, descritos por Estelles em 1991 (64),

indicando uma dependência, não somente na quantidade e na qualidade do tecido placentário, mas, também, no crescimento e desenvolvimento fetal (54).

3.5.5 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 intervilo. 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 (65).

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 (63).

3.6 Modificações fisiológicas da função renal durante a gravidez

3.6.1 Anatomia renal e modificações no trato urinário

Alterações fisiológicas significativas ocorrem na hemodinâmica sistêmica e renal durante a gravidez, resultando em modificações nos eletrólitos e líquidos. O rim aumenta um centímetro em seu comprimento, em virtude do aumento do volume sanguíneo renal. Há aumento da capacidade de dilatação do sistema coletor. A

hidronefrose fisiológica da gravidez é produzida pela influência do estrógeno e progesterona e pela inibição da peristalse ureteral, mediada pela prostaciclina E_2 (PGE_2). Associa-se, também, o mecanismo de obstrução ureteral (direito > esquerdo) secundário a dextro-rotação do útero, ocasionada pelo cólon sigmóide, que se resolve após 48 horas do parto em cerca de 50% dos casos e pelo incremento na taxa de filtração glomerular, fluxo urinário e taxa de formação de urina (66).

3.6.2 Fisiologia renal

A taxa de filtração glomerular aumenta imediatamente após a concepção, alcançando cerca de 40% a 65% acima da linha de base, secundária a elevação do volume plasmático, em 50% a 85% acima dos valores antes da gestação. Tem como consequência uma hiperfiltração mais acentuada no segundo trimestre, que se segue uma redução em 20% ao término do terceiro trimestre, retornando aos níveis pré-parto após três meses do parto (67). A creatinina plasmática reduz-se a 0,5 mg/dl e, em algumas situações, o valor acima de 0,8 mg/dl deveria ser considerado anormal. Esta queda, também, é acompanhada pela uréia plasmática, consequente ao aumento da filtração glomerular e pela diminuição da síntese hepática. (14).

O fluxo sanguíneo renal torna-se cerca de 85% maior no segundo trimestre, em virtude do aumento do débito cardíaco, que pode alcançar 30% a 40% acima ao de uma mulher não grávida e do aumento da vasodilatação nas arteríolas aferente e eferente, acarretando um aumento na fração de filtração (taxa de filtração glomerular/fluxo plasmático renal), que chega a diminuir no último trimestre (66).

3.6.3 Metabolismo hormonal do rim

O rim funciona, também, como um órgão endócrino, produzindo eritropoetina, vitamina D e renina. A produção destas três substâncias aumenta na gestação saudável, porém o efeito destas modificações nem sempre são observados. O aumento da síntese das prostaglandinas placentárias resulta em resistência a ação hipertensiva, provocada pela angiotensina II, fator importante na manutenção da pressão arterial sistêmica, norepinefrina e argenina-vasopressina (AVP). A renina e a aldosterona elevam-se significativamente na gravidez, porém a resposta, a este estímulo, é menor a que, usualmente, se observa em mulheres não grávidas. A elevação da eritropoetina, com conseqüente elevação na massa eritrocitária, encontra-se balanceada com o incremento do volume plasmático. A vitamina D ativa é proveniente da síntese placentária aumentada em cerca de duas vezes, com relação à não gestante. Entretanto, a diminuição da concentração do hormônio da paratireóide, hipercalcúria e aumento do requerimento fetal mantêm, sem modificação, o cálcio sérico ionizado (14, 66).

3.6.4 Metabolismo da água

Mulheres gestantes têm uma regulação para concentrações menores do limiar osmótico, provocada pela arginina-vasopressina e a sede, provavelmente secundária a gonadotrofina coriônicas e se iniciando precocemente na gestação, alcançando seu nadir na décima semana e mantendo-se, desta forma, até o parto (67). A diminuição do limiar osmótica (hipoosmolaridade) acarreta sódio sérico mais baixo. O equilíbrio da água corporal é mantido pela capacidade de diluição e concentração urinária, a

despeito do aumento no fluxo sanguíneo renal, alta concentração de prostaglandina E_2 , um antagonista da AVP. Diabetes insípido transitório, em virtude da elevada atividade vasopressinase placentária, usualmente, ocorre na gestação a termo e é verificado por um curto período (66).

3.6.5 Metabolismo mineral

O balanço do sódio está mantido, apesar do aumento da filtração glomerular e conseqüente aumento na filtração do sódio, através da maior reabsorção no túbulo proximal (influenciado principalmente pela pressão hidráulica capilar e pela pressão oncótica do espaço intersticial) e túbulos distais (modificado por fatores hormonais).

O metabolismo do potássio permanece inalterado, a despeito da retenção cumulativa de, aproximadamente, 350mEq, necessário para o desenvolvimento fetal e placentário, como da expansão da massa eritrocitária materna e do aumento dos valores da aldosterona. A progesterona, produzida pela placenta, compete com a aldosterona pelos receptores mineralcorticóides, ocasionando natriurese. Caliurese é reduzida pela progesterona que, normalmente, surge, quando há elevação da aldosterona e substancial quantidade de sódio na parte distal do nefro e pela relativa ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (s-RAA), causado pela elevação da produção de estrógeno, elevando o angiotensinogênio. Absorção do cálcio, no trato digestivo, proveniente da elevação da vitamina D_3 , sintetizada no rim e na placenta, induz à hipercalciúria (66).

3.6.6 Uricosúria, glicosúria e proteinúria

Proteinúria, menor que 300mg/24h, é esperado no final de uma gestação normal e não indica comprometimento renal, estando na dependência da elevação na taxa de filtração glomerular e por alterações nas cargas, na membrana glomerular, provocando aumento na permeabilidade das proteínas de carga negativa. O clearance sérico do ácido úrico e da fração filtrada da glicose estão aumentados que, se acompanhados por uma menor reabsorção tubular, poderá provocar uricosúria (66, 67).

3.6.7 Regulação ácido-base

A gestação estimula a ventilação, resultando em uma relativa alcalose respiratória, produzida pela estimulação do sistema nervoso central, secundária a elevação da progesterona, resultando no desenvolvimento de uma acidose metabólica compensatória, com declínio do bicarbonato sérico, reduzindo a capacidade do efeito tampão do plasma na mulher gestante. Durante a manhã, a urina é mais alcalina na gestante, entretanto a excreção ácida não se modifica (66, 67).

3.7 Fisiopatologia da pré-eclâmpsia e da síndrome HELLP

3.7.1 Pré-eclâmpsia

A Pré-eclâmpsia é uma enfermidade multissistêmica exclusiva da gestação humana.(68) Algumas das teorias, que buscam explicar a pré-eclâmpsia, incluem defeito precoce na remodelação da vascularização placentária, presumivelmente secundária à invasão trofoblástica, primária ou secundária; polimorfismo genético,

trombofilia, intolerância imune (rejeição da placenta pelo sistema imune materno, secundário à reação aos antígenos paternos), ativação das células endoteliais e exacerbação do processo inflamatório sistêmico (69). Estudos recentes enfocam que a disfunção trofoblástica e da célula endotelial são fundamentais para se desenvolver a pré-eclâmpsia grave (70). Elevação na concentração da tirosina quinase-1 fms-like solúvel (SFL-t 1) e diminuição do fator de crescimento placentário (PIGF) podem preceder o diagnóstico da pré-eclâmpsia em cinco semanas (71).

3.7.2 Síndrome HELLP

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 (1, 72). 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 (73).

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 A_2 e serotonina, ambos vasoconstrictores. A ativação plaquetária danifica o endotélio e reduz a produção de prostaciclina, importante vasodilatador. A proporção da prostaciclina/tromboxane A_2 está alterada na pré-eclâmpsia e é, também, modificada pelo parto (74).

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 (76, 77) e, através da ativação dos neutrófilos polimorfonucleares, com sua fixação sobre o endotélio vascular (78, 79). O efeito cumulativo dos fenômenos citados resulta em vasoconstricção sistêmica, agravando a isquemia placentária e a ativação inadequada da coagulação (75).

3.7.3 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 (74) e da diminuição da haptoglobina, sendo este o mais sensível marcador bioquímico (80). 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 (74).

3.7.4 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 infreqüente, apresentam-se com quadro clínico de coagulação intravascular disseminada, requerendo pesquisa laboratorial, para monitorar a hemostasia destas pacientes (74).

3.7.5 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 (81). 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 (74) (82).

3.7.6 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 (83).

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), encontra-se 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 endoglina, outro potente fator antiangiogênico (84).

3.8 Classificação da síndrome HELLP

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 70UI/l e LDH acima ou igual a 600UI/l (1). 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 a grave pré-eclâmpsia (45). 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)(85).

Ainda, segundo a tripla classificação de Mississippi, os pacientes com síndrome HELLP podem ser grupados em 3 classes: as que apresentam AST e ou $\text{ALT} \geq 70\text{ UI/L}$, $\text{LDH} \geq 600\text{UI/L}$, 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 $\text{AST e ou ALT} \geq 70\text{ UI/L}$, $\text{LDH} \geq 600\text{UI/L}$; classe II, quando o nadir plaquetário se encontrar $> 50.000/\text{mm}^3$ e $\leq 100.00/\text{mm}^3$ e $\text{AST e ou ALT} \geq 70\text{ UI/L}$, $\text{LDH} \geq 600\text{UI}$; e a classe III com plaquetas $> 100.00/\text{mm}^3$ porém $\leq 150.000/\text{mm}^3$ e moderada disfunção hepática $\text{AST e ou ALT} \geq 40\text{ UI/L}$ com $\text{LDH} \geq 600\text{UI/L}$ (86).

3.9 Quadro clínico da síndrome HELLP

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, 8(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 (5).

As manifestações clínicas, relatadas em cerca de 90% das pacientes, incluem o mal-estar e a fadiga, acompanhados de queixas inespecíficas (2, 85-88). Algumas vezes, o mal-estar ou sintomas semelhantes a um quadro viral precedem o quadro florido da síndrome HELLP, necessitando investigação laboratorial precoce (45), pois, amiúde, o curso clínico torna-se progressivo e observa-se rápida deterioração das condições maternas e fetais (89). 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(2, 85-88). A hipertensão pode estar ausente entre 12% a 18% e a proteinúria em 13% dos casos nas duas maiores séries de casos relatadas (2, 86).

Dentre as complicações hematológicas, a coagulação intravascular disseminada se encontra associada a 39% dos casos de óbito materno (90), 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 (2, 5, 72, 86, 91).

Envolvimento cardiopulmonar se apresenta como edema pulmonar cardiogênico e não cardiogênico (73). A insuficiência cardíaca está relacionada a 40% e à síndrome da angústia respiratória do adulto e a 28% dos casos de mortalidade materna (90). Quando observada ascite volumosa, correlaciona-se a maior risco de complicações cardiovasculares (92)

Complicações neurológicas, principalmente a hemorragia do sistema nervoso central (SNC), são as que mais freqüentemente estão implicadas na mortalidade materna. (90). 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 (73).

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 (2). A insuficiência renal tem sido descrita com freqüências que oscilam entre 7,3% (2), 33% (11).54% (83).

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 (2, 85, 93, 94), cuja forma mais freqüente de apresentação é dor abdominal súbita, acompanhada de hipotensão e anemia aguda, necessitando intervenção cirúrgica de urgência (82). Outras formas, como hematoma capsular, requerem apenas tratamento conservador (95). 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 (72).

3.10 Diagnóstico diferencial da síndrome HELLP

Confundem-se com o diagnóstico de síndrome HELLP a esteatose hepática aguda da gravidez, Lupus eritematoso sistêmico (LES), púrpura trombocitopênica imunológica (PTI), púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), síndrome hemolítico-urêmica,(96), trombofilias, como a síndrome do anticorpo anti-antifosfolípide (SAAF), deficiência em folatos, colangite, colecistite, pancreatite, úlcera gástrica, cardiomiopatia dilatada, dissecação da aorta, sepse, hemoglobinúria paroxística noturna(HPN), feocromocitoma, intoxicação aguda por cocaína, deficiência da pseudoclinesterase, pielonefrite, hepatites virais e outras enfermidades auto-imunes como esclerodermia (45, 73, 97, 98).

3.11 Mortalidade materna e fetal na síndrome HELLP

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 (73, 99, 100).

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 (5). 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 (101, 102) .

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(103).

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(100) 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.

3.12 Manejo clínico da síndrome HELLP

3.12.1 Tratamento da síndrome HELLP 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 (104). 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 (45).

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 (105, 106). Muito recentemente, uma revisão do efeito do corticóide na SÍNDROME HELLP, recomenda a administração da dexametasona a mulheres com síndrome HELLP pré-parto e pós-parto, classificada como grau Ib em nível de evidência (107).

3.12.2 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 β -bloqueadores como labetalol ou atenolol (75).

3.12.3 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 (108, 109).

3.12.4 Reposição volêmica

Associação de vasoespasma 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. (110).

3.12.5 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 (89). A administração de plaquetas deve ser racionalizado, recomenda-se, quase sempre evitar a transfusão (20, 111). 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 (86, 112).

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 (6). Alguns autores sustentam a recomendação para alguns casos, em particular: acentuada elevação dos valores da bilirrubina, associada ao incremento da creatinina (34), em pacientes com síndrome HELLP classe I, acompanhadas de complicações cardiopulmonares (113) ou síndrome HELLP persistente após 72 horas do parto (114).

3.12.5 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. Chavarría 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 (115).

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 S_2 da serotonina com a Ketanserina, diminuiria a vasoconstrição e a agregação plaquetária presentes no mecanismo fisiopatológico da síndrome HELLP (116). O efeito benéfico da administração da Ketanserina elevando a contagem plaquetária, provoca um alívio na dor epigástrica nas pacientes com síndrome (116).

3.12.7 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.(117)

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo e população estudada

Estudo prospectivo de intervenção terapêutica com 62 pacientes, portadoras de síndrome HELLP completa, admitidas na Maternidade Escola Januário Cicco (MEJC), Natal, Brasil. A MEJC, é o centro de referência terciária para atendimento obstétrico, para uma população de 1 400 000 mulheres do Rio Grande do Norte, com uma média de admissão de 4 583 partos por ano. Entre abril de 2002 e março de 2004, 9166 partos foram realizados. Dentre estas pacientes, 1230 (13,4%) apresentaram pré-eclâmpsia e 62 (0,6%) desenvolveram síndrome HELLP, determinando uma incidência de 0.06% desta enfermidade.

4.2 Considerações éticas

O protocolo de pesquisa foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (CEP-UFRN 08/01, CEP-UFRN 002/03 e CONEP 4586). O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pela paciente ou por um responsável pela mesma, quando de menor ou diante de alterações do nível de consciência da paciente.

4.3 Critérios de inclusão

Pacientes com diagnóstico laboratorial de síndrome HELLP completa, com idade gestacional superior a 22 semanas. Todas as pacientes apresentavam desidrogenase láctica (LDH) maior ou igual a 600 U/l, aspartato aminotransferase (AST)/TGO maior ou igual a 70 U/l e plaquetas abaixo de 100.000 /mm³. (5, 85). As pacientes foram

consideradas portadoras de coagulação intravascular disseminada, quando seus valores de D-dímero eram superiores a 640ng/dl (118, 119) na presença de anemia microangiopática e níveis baixos de antitrombina (120, 121). Injúria renal foi definida diante de níveis de creatinina maior ou igual a 1.3 mg/dl e diurese inferior a 100 ml no período de 4 horas (2, 10). Enquanto a insuficiência renal foi definida, segundo os critérios de injúria renal, além de terem sido submetidas à terapia dialítica.

4.4 Critérios de exclusão

Pacientes com síndrome HELLP incompleta, portadoras de diabetes melito, síndrome antifosfolípide, lúpus eritematoso sistêmico, púrpura trombocitopênica, síndrome hemolítico-urêmica, esteatose hepática da gravidez, neoplasias malignas, malformações fetais ou uso prévio de corticóides, não foram incluídas desse estudo.

4.5 Tratamento da pré-eclâmpsia grave

Todas as pacientes receberam sulfato de magnésio endovenoso, quando, na presença de iminência de eclâmpsia ou eclâmpsia, na dose de ataque de 5g, administrados em 20 minutos e manutenção de 2g/h durante 24 horas. Hidralazina endovenosa e nifedipina, via oral, foram usadas diante de pressão diastólica maior ou igual a 110 mmHg, no período anteparto ou pós-parto, respectivamente. O controle da pressão arterial foi mantido com doses de metildopa e/ou nifedipina de liberação lenta. Outras condutas de suporte, como transfusão de hemoderivados, diuréticos e diálise, foram usadas, de acordo com a necessidade de cada caso. Todas as pacientes foram internadas na Unidade de Cuidados Intensivos da MEJC (UCI).

4.6 Corticoterapia, seguimento laboratorial e clínico

As 62 pacientes receberam uma dose de 10mg de dexametasona endovenosa no momento do diagnóstico da síndrome HELLP, sendo esta dose repetida a cada 12 horas, até completar uma dose total de 30mg de dexametasona. Sendo assim, 14 pacientes receberam dexametasona em um intervalo de 1 a 10 horas antes da interrupção da gestação e em 48 pacientes foi administrada no período pós parto.

Imediatamente, antes da administração do corticóide, procedu-se a coleta de sangue de veia periférica, para avaliação dos seguintes parâmetros laboratoriais: hemograma com hematoscopia, reticulócitos, haptoglobina, desidrogenase láctica, bilirrubina total e frações, aspartato aminotransferase, alanino aminotransferase, γ -glutamil transferase, fosfatase alcalina, contagem de plaquetas pelo método automatizado e manual, tempo de tromboplastina parcial ativado, tempo de protrombina, D-dímero, antitrombina, fibrinogênio, ácido úrico, creatinina, uréia, glicose e, ainda, o sumário de urina. Todos estas dosagens foram repetidas após 24, 48 e 72 horas, após a primeira coleta.

As dosagens bioquímicas foram determinadas através do analisador Dimension AR (clinical chemistry system), Dade Behring. Os exames hematológicos foram processados pelo Pentra Abx 60, Abx Diagnostics, enquanto a hemostasia foi processada pelo Acl-200, fabricado pela Instrumentation Laboratory.

A glicemia foi processada, utilizando-se o reagente da Dade Behring e estabelecido pelo método colorimétrico enzimático. Na mensuração da creatinina e a uréia, também, foram utilizados os kits Dade Behring e a metodologia foi o método cinético automatizado e cinético enzimático automatizado, respectivamente. O reagente, empregado nas dosagens de fosfatase alcalina, LDH, AST, ALT e γ -GT, foi

da Dade Behring e os métodos cinético otimizado, cinético UV, cinético UV, cinético UV e cinético colorimétrico, respectivamente. Em relação às bilirrubinas foi utilizado os reagentes Doles e o método colorimétrico. Quanto a haptoglobina, o método foi a nefelometria. Na realização do tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial e fibrinogênio os reagentes empregados, foram da HemosIL™ e utilizado o método coagulométrico automatizado. O D-dímero, através do método imunoenzimático, em 2 etapas, com detecção final por fluorescência (ELFA- Enzyme Linked Fluorescent Assay). Na determinação da antitrombina, utilizou-se o método cromogênico.

As pacientes foram submetidas, diariamente, a uma avaliação clínica, realizada por dois médicos pesquisadores, durante todos os dias da permanência hospitalar. Com monitorização rigorosa, horária, da diurese e da pressão arterial. Após a alta hospitalar, as pacientes seguiam um protocolo de acompanhamento clínico laboratorial de até 6 meses.

4.7 Análise estatística

Para análise estatística dos dados, foi utilizado o Statistica Package software (STATISTICA 6.1 Copyright StatSoft 1984-2003, Tulsa, OK, USA). O modelo MANOVA, para medidas repetitivas, foi utilizado para determinar o efeito longitudinal no intervalo de tempo da dexametasona, utilizada antes e após o parto e em relação à injúria renal.

Um modelo logístico foi utilizado para analisar o efeito de variáveis contínuas sobre respostas dicotômicas, estimando a “ODDS-RATIO”. Os testes qui-quadrado de Pearson e máxima verossimilhança foram empregados para estimar a associação entre as variáveis categorizadas. O teste T-Students foi empregado para avaliar as variáveis, quando se comparavam às médias dos parâmetros clínicos entre grupos

independentes, diante de uma distribuição normal. Para uma distribuição não-normal, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Calculou-se intervalos de confiança em 95% na estimação de alguns parâmetros, acrescidos da média, desvio padrão (DP), erro-padrão (EP) e dos valores máximo e mínimo. A função discriminante foi utilizada para verificação estatística multivariada das diferenças entre os grupos de pacientes. Na avaliação da recuperação das cifras plaquetárias, foi empregada a técnica de análise de sobrevivência, usando o teste F de Cox. Os resultados foram considerados significativos, quando o valor de p foi menor que 0.05 ($p < 0,05$).

5. RESULTADOS

5.1 Perfil das pacientes com síndrome HELLP completa

No período estudado, foram realizados 10258 partos no Hospital Maternidade Escola Januário Cicco, Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Destas, 1 230 pacientes desenvolveram pré-eclâmpsia (12%), das quais 62 (5%) evoluíram com síndrome HELLP completa.

A média de idade das pacientes com Síndrome HELLP foi de $28,2 \pm 7,3$ anos, variando de 15 a 47 anos, e destas, 51,6% (n=32) eram nulíparas, 35,4% (n=22) eram multíparas e primíparas 12,9% (n=18). A média de gestações foi de $2,7 \pm 3,3$ (de 1-18) e a média da idade gestacional ao diagnóstico de síndrome HELLP foi $33,1 \pm 4,5$ semanas (22,4-41,1), com 12,3% (7/57), 63,25% (36/57) e 24,6% (14/57), com idade gestacional entre 22 e 28 semanas, 29 e 36 semanas ou maior do que 37 semanas, respectivamente. Deste grupo, em cinco pacientes não foi possível aferir a idade gestacional, pois chegaram ao serviço em período puerperal.

A média do número de consultas do pré-natal foi $4,7 \pm 2,2$ (0-9), quatro pacientes não receberam assistência pré-natal (6,5%). Dentre as 30 pacientes com gestação prévia, 53,3% (16/30) apresentavam uma história clínica prévia de doença hipertensiva na gravidez, uma gestante apresentava história clínica prévia de eclâmpsia. A pré-eclâmpsia foi observada em 36,7% (11/30) das pacientes, 16,7% (5/30) tinham história de hipertensão arterial sistêmica crônica isolada, 20% (6/30) apenas pré-eclâmpsia e 16,7% (5/30) tinham ambas.

O parto operatório foi realizado em 80,6% (50/62) das pacientes, enquanto 19,4% (12/62) tiveram a resolução da gestação pelo parto vaginal. A anestesia, por bloqueio raquimedular, foi realizada em 67,8% (42/62). Destas, a raquianestesia 64,5% (40/62) e 3,2% (2/62) anestesia epidural. Nenhuma complicação, diretamente

relacionada ao bloqueio, foi observada. A anestesia local foi utilizada em 14,5% (9/62) e a anestesia geral 12,9% (8/62). Três (4.8%) pacientes não receberam nenhum tipo de anestesia (tabela 1).

TABELA 1 - Perfil obstétrico e clínico das pacientes com síndrome HELLP completa.

Características	Média	±EP(*)
Número de gestações	2,7	± 3,3
Partos	1,5	± 3,3
Idade Gestacional	33,1	± 4,5
Número de consultas pré-natal	4,7	± 2,2
Idade materna	28,2	± 7,3
	N(*)	(%)
Parto vaginal	12	19,4%
Parto operatório	50	80,6
Anestesia		
Bloqueio raquimedular	42	67,7%
Geral	8	12,9%
Local	9	14,5%
Nenhuma	3	4,8%
Descolamento prematuro de placenta	6	9,7%
Eclâmpsia	12	19,4%
Hipertensão arterial sistêmica	10	16,1%
Pré-eclâmpsia	11	17,7%
Total	62	

(*) EP- erro-padrão

5.1.1 Avaliação laboratorial

A injúria hepática, decorrente da microtrombose hepática, foi evidenciada pela diminuição dos níveis de ALT (TGP), de 240.7 ± 28.1 U/L para 116.6 ± 22.5 U/L ($p < 0,001$), AST (TGO) de 345.8 ± 55.1 UI/L para 65.7 ± 8.6 U/L ($p < 0,001$). A bilirrubina total reduziu de $3,6 \pm 1,8$ mg/dl para $2,4 \pm 1,8$ mg/dl ($p < 0,001$) e a bilirrubina indireta, acompanhou a bilirrubina total, diminuiu de $0,9 \pm 0,2$ mg/dl para $0,28 \pm 0,03$ mg/dl ($p < 0,001$). Estes valores laboratoriais são média dos valores, acrescida ao seu erro-padrão, obtidos no momento zero, definido como o momento da administração do corticóide e 72 horas após a administração.

A estabilização dos parâmetros laboratoriais ocorreu 24h após a administração do corticóide. Em relação à redução da hemólise, esta é demonstrada pela elevação da haptoglobina ($p < 0,001$) e da redução na desidrogenase láctica LDH ($p = 0,006$), a injúria hepática (lesão hepatocelular), revelada pela redução da enzimas AST/TGO ($p = 0,001$) e ALT/TGP ($p = 0,05$), respectivamente. Na hemostasia, as modificações são significativas em consideração a elevação das plaquetas ($p < 0,001$) e ao fibrinogênio ($p = 0,03$), enquanto à antitrombina, a significância só é observada após 48 horas da administração do corticóide.

A diminuição da hemólise foi observada, confirmada pela elevação na média da haptoglobina de 20.6 ± 4.2 mg/dl para 104.3 ± 10.2 mg/dl ($p < 0,001$), como, também, diminuição da desidrogenase láctica (LDH) de $1.191,5 \pm 114,5$ UI/L para 638 ± 91.4 UI/L ($p < 0,001$).

A estabilização da hemostasia foi demonstrada pelo aumento do número de plaquetas, de $63.356,1 \pm 3.965$ mm³ para 150.754 ± 8.656 mm³ ($p < 0,001$); antitrombina elevou-se de $17.5 \pm 3.1\%$ para $23.8 \pm 4,1\%$ ($p < 0,001$) e o fibrinogênio aumentou de

433.8± 21.8 mg/dl para 527.3 ± 21.9 mg/dl ($p<0,001$). Um aumento, no número de leucócitos, foi observado de 15.083.3±779.8 mm³ para 15.255.2±773.6 mm³ ($p=0.083$) .

Todas as pacientes apresentavam D-dímero acima de 2.000 ng/ml e anemia microangiopática no momento do diagnóstico da síndrome HELLP completa.

5.1.2 Evolução clínica

5.1.2.1 Evolução da pressão arterial e da diurese

A média da pressão arterial média, na admissão (PAM inicial), foi 127,5±25,3 mm/Hg e decresceu para 105,7±11,1 mm/Hg ($p<0.001$); com 24 horas, 104,2±10,0 mm/Hg (PAM2) ($p<0.0001$); nas 48 seguintes 106,4±9,3 mm/Hg (PAM 3), ($p<0.001$) e 107,2±10,6 mm/Hg, ($p<0.001$) com 72 horas (PAM 4) ($p<0.0001$). Um significativo aumento, na média do volume urinário a cada hora, foi observado no intervalo entre seis horas, antes da administração da dexametasona (81,0±71,2 ml/h), quando aferido em relação ao tempo decorrido da administração do glicocorticoide, seja nas primeiras seis horas após a dexametasona, seja, nas seis horas seguintes da avaliação ($p=0,01$) e, ainda, entre a 12^a hora e 24^a hora ($p<0,001$) (tabela 2) .

TABELA 2 - Volume urinário horário nas pacientes com síndrome HELLP completa, nas 6h que antecederam a administração da dexametasona, 6h após, entre às 7h e às 12h e entre às 13h e às 24h após a administração do corticóide.

Diurese	Média	Erro-padrão	p-valor
6 h antes do corticóide	81,0	71,2	0,001
6 h após o corticóide	131,5	115,1	
6 h antes do corticóide	81,0	71,2	0,010
7-12 h após o corticóide	113,2	82,6	
6 h antes do corticóide	81,0	71,2	p<0,001
12-24 h após o corticóide	142,1	91,2	
6 h após o corticóide	131,5	115,1	0,170
7-12 h após o corticóide	142,1	91,2	
6 h após o corticóide	131,5	115,1	0,500
12-24 h após o corticóide	142,1	91,2	
7-12 h após o corticóide	113,2	82,6	0,030
12-24 h após o corticóide	142,1	91,2	

5.1.2.2 Complicações clínicas e obstétricas

As principais complicações obstétricas, observadas destas pacientes, foram eclâmpsia 19.4% (12/62) e descolamento prematuro de placenta 9.7% (6/62) (tabela 1). A injúria renal foi a principal ocorrência clínica, diagnosticada em 25,8% (n=16/62). Cinco destas pacientes 31,3%, durante a fase aguda da doença, foram submetidas à diálise (4-17 sessões) e todas reverteram a função renal e não se observou insuficiência renal crônica. Outras complicações, observadas, incluíram insuficiência respiratória (n=2/62); sangramento cerebral (n=1/62), rotura hepática (n=1/62) e hematoma intra-abdominal (n=1/62), este último foi tratado clinicamente. Todas as pacientes desenvolveram a coagulação intravascular disseminada (CID), destas 24

(38,7%) foram submetidas a transfusão sangüínea. Destas transfusões, em 18 pacientes, foi indicado a transfusão de concentrado de hemácias (1-11 unid), em 15 plasma fresco congelado (1-24unid), 4 pacientes, crioprecipitado (1-34 unid) e 6 gestantes foram transfundidas com concentrado de plaquetas (1-17 unid). A albumina foi indicada em 8 pacientes. A análise do uso de hemoderivados com relação a potenciais complicações clínicas mostrou que administração de cada unidade de concentrados de hemácias aumentou o risco de 47,3% de complicação clínica ($p=0,0099$), e ODDS-RATIO 1,4727 (IC-1,0972-1,9765). Em relação à administração de cada unidade adicional de plasma fresco congelado, também se observa um incremento do risco de complicação clínica em 18,4% ($p=0.021$) e ODDS-RATIO de 1,1835 (CI-1,0253-1,3662).

A mortalidade materna foi observada em 3,2 % dos casos ($n=2$). Uma, destas pacientes, foi admitida, apresentando hemorragia cerebral intraparenquimatosa extensa e foi submetida à craniotomia. Evoluiu com edema cerebral, seguida de morte no quinto dia de pós-operatório. A outra paciente, com 22 anos, desenvolveu insuficiência respiratória no quarto dia, após a admissão, necessitando suporte ventilatório, vindo a complicar com sepsis, que progrediu a insuficiência de múltiplos órgãos e óbito no 15º dia, após admissão hospitalar.

5.1.2.3 Evolução fetal

Das 62 gestações, todas únicas, resultaram em 50 fetos vivos. Destes, 26 (52%) foram admitidos na Unidade de Terapia Neonatal, com uma média de 3.4 ± 6.6 dias de internamento, variando de 1–42 dias. A média do peso, ao nascer, foi $1\,834 \pm 802\text{g}$ (660–3 710g) e a altura de $42,82 \pm 4,7$ cm (31-51 cm). A idade média gestacional,

estimada pelo Capurro, foi de 35 ± 3.2 (30-40.3) semanas. A hipóxia, no quinto minuto de vida, ocorreu em 26% dos neonatos ($n= 13$); dos 62 fetos, 22 (35.5%) morreram, 12 (19.4%) foram natimortos e 10 (16.1%) faleceram durante o período de internação hospitalar, com uma média de 4.2 (DP $\pm$ 3.6) dias de nascidos (tabela 3).

TABELA 3 - Dados epidemiológicos relacionados ao recém-nascido nas pacientes, com síndrome HELLP.

Recém-nascidos admitidos na UTI neonatal	26 /51-nasc.vivos (52%)
Mortalidade neonatal	10/51 (16,1%)
Peso dos recém-nascidos (g)	1834,5 $\pm$ 802
Altura dos recém-nascidos (122)	42,8 $\pm$ 4,73
Capurro (idade gestacional)	35 $\pm$ 3,2
Dias de hospitalizações na UTI neonatal	3,4 $\pm$ 6,6
Peso dos recém-nascidos (*)	
< 600 g	-
>600<1500 g	20/47(42,6%)
1500 – 2500	15/47 (31,2%)
> 2500	12/47(25,5%)

(*) peso dos nascidos vivos, excluídos os natimortos

5.2 Avaliação do comprometimento renal na Síndrome HELLP

A evolução do volume urinário foi avaliado, de acordo com a média horária, em quatro intervalos de tempo: seis horas antes da dexametasona e nos intervalos subseqüentes: do tempo zero a 6^a hora, na 7^a a 12^a hora e na 13^a hora até completarmos 24 horas. Nas seis horas após o uso do corticóide, ocorreu um incremento de $58,9 \pm 18,7$ ml/h para $83,6 \pm 30,2$ ml/h, um aumento acima de 42% na média da diurese horária, mantida nos intervalos seguintes e alcançando cifras de

105,2 $\pm$ 23,6 ml/h (fig.1). Observando-se uma elevação acima de 78% do volume urinário, estatisticamente importante ($p<0,001$), independente do momento da administração do corticóide em relação ao parto (tabela 2).

Dentre as pacientes com Síndrome HELLP, não se observou lesão renal (grupo 1) em 74,2% ($n= 46$), houve injúria renal, porém necessita diálise (grupo 2) 17,7% ($n= 11$) e ainda pacientes, com injúria renal, que necessitaram diálise (grupo 3) 8,1% ($n= 5$).

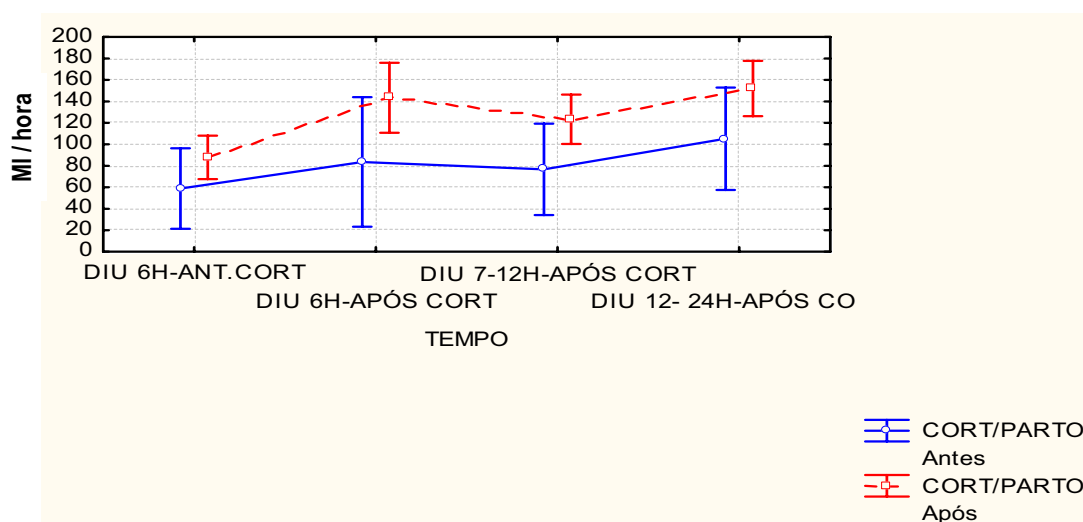


FIGURA 1 - Volume urinário horário observado nas pacientes com síndrome HELLP completa, nas 6h que antecederam a administração da dexametasona, 6h após. Intervalo entre às 7h e às 12h e entre às 13h e às 24h.

Na análise de regressão longitudinal, para avaliar as complicações clínicas no grupo de pacientes, que recebeu dexametasona no período pós-parto, dentre aquelas sem lesão renal, verificou-se uma tendência, de aumento no risco de complicações clínicas de 2,8%, para cada hora de retardo na administração da dexametasona, com a razão de ODDS RATIO de 1,028 (CI-0,998 a 1,058).

Em relação aos aspectos epidemiológicos, não houve diferença estatística, em relação aos três grupos classificados, de acordo com o comprometimento renal e frente

aos seguintes parâmetros: Idade materna ($p=0,88$), número de gestações ($p=0,66$), paridade ($p=0,74$), visitas de pré-natal ($p=0,42$), idade gestacional ($p=0,72$), peso da criança ao nascimento ($p=0,38$), como demonstrado na tabela 4. Não houve, também, diferença significativa entre história pregressa de hipertensão arterial sistêmica crônica no grupo 1 17,4% (8/46), grupo 2 9,1% (1/11) e grupo 3 20% (1/5), ($p=0,8$).

TABELA 4 - Dados demográficos nos grupos sem lesão renal controle, com injúria renal e com insuficiência renal.

Demografia	Com comprometimento renal				Sem lesão renal		
	Sem diálise		Com Insuf. renal		Média	EP(*)	p -valor
	Média	EP(*)	Média	EP(*)			
Idade materna(anos)	27,4	2,4	27,4	3,2	28,5	1,1	0,880
Nº gestações	2,7	1,2	1,4	0,4	2,85	0,5	0,660
Paridade	1,64	0,4	0,4	0,4	1,63	0,5	0,740
Idade da gestação	33,0	1,0	31,6	2,0	33,3	0,7	0,720
Nº visitas de pré-natal	4,0	0,8	4,2	0,5	4,9	0,3	0,42
Peso ao nascimento	1810,0	142,4	1216,7	273,4	1890,7	144,9	0,380

(*) EP- erro padrão

A tabela 5 mostra as complicações clínicas, relacionando com o grupo com lesão renal e sem lesão renal.

TABELA 5 - Complicações clínicas em relação aos grupos sem lesão renal, com injúria renal e com insuficiência renal.

Variável	Com comprometimento renal				Sem lesão renal (N)		p
	Injúria renal (N)		Insuf.renal (N)				
	presente	ausente	presente	ausente	presente	ausente	
PE(*)	02	09	01	04	08	38	0,990
HAS(*)	01	10	01	04	08	38	0,750
DPPNI(*)	02	09	01	04	03	42	0,400
Eclâmpsia	02	09	01	04	09	37	1,000
Natimorto	03	08	02	03	07	39	0,660
Óbito pós-natal	01	08	01	03	08	39	0,610

N - número. PE - pré-eclâmpsia. HAS - hipertensão arterial sistêmica. DPPNI - descolamento prematuro da placenta normalmente inserida.

A observação da tensão arterial sistêmica, avaliada através da pressão arterial média pressão sistólica média, e pressão diastólica média não foram significativas, quando utilizamos a análise multivariada para se comparar estes parâmetros e os grupos sem lesão renal ($p=0,67$), com injúria renal ($p=0,71$), e os submetidos à diálise ($p=0,71$) (tabela 6).

TABELA 6 - Tensão arterial em cinco momentos distintos: na admissão, no momento da administração do corticóide (D1), com 24h (D2), 48h (D3) e 72 h (D4) nas pacientes com síndrome HELLP, nos grupos sem lesão renal, com injúria renal e com insuficiência renal.

Variável	Tempo	Sem lesão renal		Injúria renal				p
				Sem diálise		Com diálise		
		Média	EP(*)	Média	EP(*)	Média	EP(*)	
PAM (*)	Adm.	127,1	4,1	133,3	7,8	111,6	11,1	0,67
	D1	106,7	1,9	107,6	3,6	111,9	5,1	
	D2	105,5	1,6	106,0	3,0	108,4	4,3	
	D3	106,8	1,5	107,7	2,9	110,7	4,2	
	D4	106,3	1,8	111,4	3,4	107,5	4,7	
TA(*) média sistólica	Adm.	168,6	5,7	172,0	10,7	139,2	15,2	0,71
	D1	139,3	2,5	141,4	4,8	146,0	6,8	
	D2	138,4	2,4	139,7	4,6	143,0	6,6	
	D3	139,9	2,6	143,0	4,9	145,6	6,9	
	D4	137,4	2,3	146,0	4,3	145,2	6,1	
TA(*) média diastólica	Adm.	106,4	3,6	114,0	6,9	97,8	9,8	0,710
	D1	90,4	1,8	90,7	3,5	94,8	4,9	
	D2	89,1	1,5	89,2	2,8	91,1	3,9	
	D3	90,3	1,4	90,0	2,7	93,3	3,8	
	D4	90,7	1,8	94,1	3,3	88,6	4,7	

PAM-pressão arterial média.TA - tensão arterial. EP- erro padrão.

Em relação às pacientes, que se submeteram à transfusão de concentrado de hemácias, registrou-se uma progressiva indicação deste hemoterápico no grupo sem lesão renal, onde 19,6% (9/46) foram transfundidas. No grupo com injúria renal sem diálise 45,5% (5/11) e as com insuficiência renal 80% (4/5), observando-se, assim, uma associação significativa entre o grupo sem lesão renal e os grupos com lesão renal

($p=0,01$). Em relação à transfusão de plasma fresco congelado, não houve significância ($p=0,4$). Semelhante observação, as que se submeteram à transfusão de plaquetas ($p=0,25$) e de crioprecipitado ($p=0,29$). Em contrapartida, se forem analisadas as pacientes, submetidas à administração de hemoderivados, em que, no grupo sem lesão, foi administrado menos transfusões ($p=0,05$) (tabela 7).

TABELA 7 – Transfusão sanguínea nos grupos sem lesão renal, com injúria renal e com insuficiência renal.

Variável	Sem lesão renal		Injúria renal				p
			Sem diálise		Com diálise		
	N	%	N	%	N	%	
Hemácias	09	19,6	05	45,5	04	80,0	0,01
Plasma fresco congelado	09	19,6	04	17,7	02	40,0	0,4
Crioprecipitado	03	6,5	00	00	01	20,0	0,29
Plaquetas	05	10,8	00	00	01	20,0	0,25
Transfusão	14	30,4	06	54,6	04	80,o	0,05

Ao analisar-se a média de transfusões, em relação às que apresentaram insuficiência renal aguda, quando transfundido ou não, percebeu-se uma média de 1,8 unidades de concentrado de hemácias nas pacientes que não apresentaram insuficiência renal (grupo com injúria renal e sem lesão renal). Ao avaliar-se apenas as pacientes que receberam transfusão, observa-se que aquelas, com insuficiência renal, receberam uma média de 4 unidades de transfusão e as que não se submeteram a diálise, uma média 1 unidade de concentrado de hemácias ($p=0,0278$) a figura 2 demonstra esses achados.

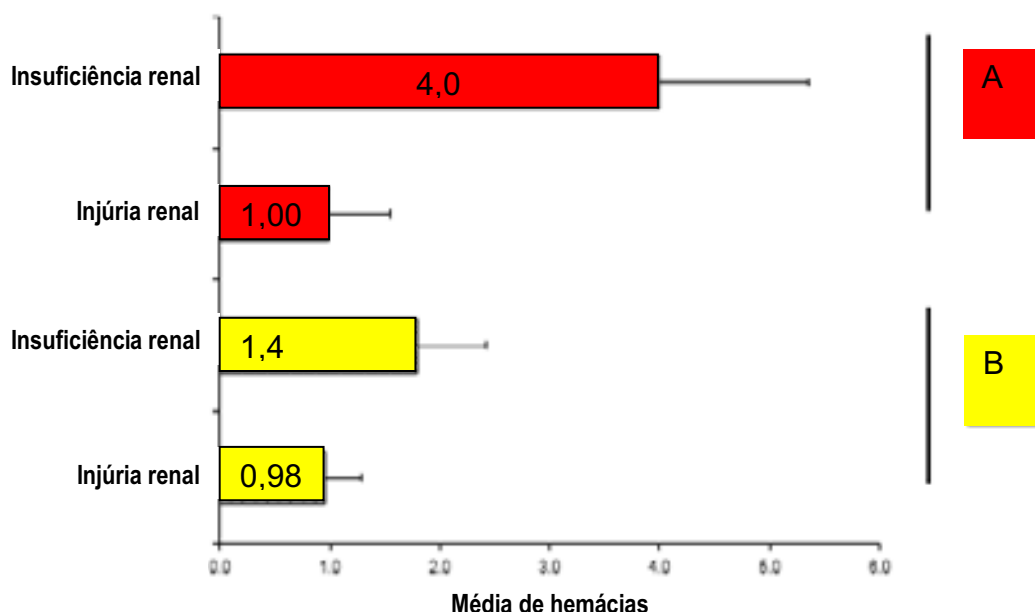


FIGURA 2 - Média de unidades do concentrado de hemácias, transfundido nos grupos, com insuficiência renal, frente aos dois grupos associados: com injúria renal e sem lesão renal. Em A, apenas se considerando em cada grupo as pacientes transfundidas e em B, a média de todas as pacientes em seus respectivos grupos transfundidas ou não.

Aplicando o modelo logístico sobre o tempo decorrido entre o parto e a administração do corticóide, não se observa influir significativamente no risco da paciente desenvolver injúria renal, comparando o grupo controle versus o grupo com injúria e insuficiência renal ($p=0,18$). Contudo, o tempo influiu significativamente nas pacientes com alguma injúria renal, que vieram a se submeter à diálise ($p=0,02$) (IC- 1,008 a 1,087), com odds-ratio de 1,046. Portanto, a cada hora adicional de demora da administração da dexametasona, o risco aumenta em 4,6% do paciente necessitar de diálise, se já houver qualquer dano renal.

TABELA 8 - Parâmetros laboratoriais nos grupos sem lesão renal, com injúria renal e com insuficiência renal.

Variável	Diferença entre as médias (p)	Influência do corticóide (p)	Homogeneidade entre as médias dos parâmetros laboratoriais
AST/TGO(*)	1,000	p<0,001	0,900
ALT/TGP(*)	0,700	p<0,001	0,500
Γ-GT(*)	0,700	p<0,001	0,300
Fosfatase Alcalina	0,450	0,300	0,500
Leucócitos	p<0,001	p<0,001	0,600
Hemoglobina	0,060	p<0,001	0,700
Haptoglobina	1,000	p<0,001	0,800
LDH(*)	0,800	p<0,001	0,300
Ácido Úrico	p=0,001	0,100	0,010
Plaquetas	0,500	p<0,001	0,400
Fibrinogênio	0,700	0,002	0,400
Antitrombina	0,500	0,040	0,900
Uréia	p<0,001	0,080	0,500
Creatinina	p<0,001	0,100	0,300

(*)AST/TGO- aspartato aminotransferase/trasaminase glutâmico-oxalacética. ALT/TGP- alanina aminotransferase/trasaminase glutâmico-pirúvica. γ-GT- gama-glutamyltranspeptidase. LDH- desidrogenase láctica

Pacientes, que evoluíram com injúria renal, apresentaram valores de uréia (figura 3), creatinina (figura 4) mais elevados ($p<0,0001$) e, também, maiores valores absolutos dos leucócitos (figura 5), com ($p=0,003$). O ácido úrico (figura 6) era mais elevado no grupo com injúria renal, seguido pelo da insuficiência renal ($p<0,05$), em comparação ao grupo controle (tabela 8).

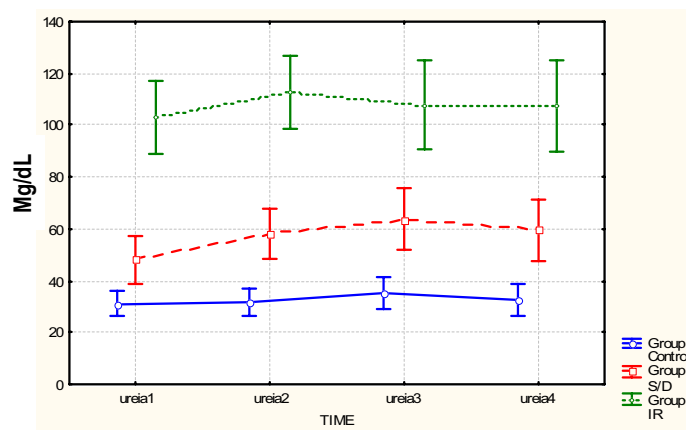


FIGURA 3 - Uréia sérica nos grupos sem lesão renal, com injúria renal e com insuficiência renal, considerando o tempo pós-administração de corticóide.

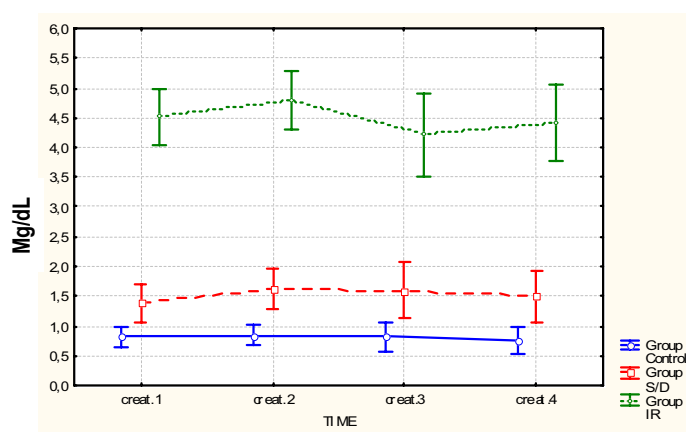


FIGURA 4 - Creatinina sérica nos grupos sem lesão renal, com injúria renal e com insuficiência renal, considerando o tempo pós-administração de corticóide.

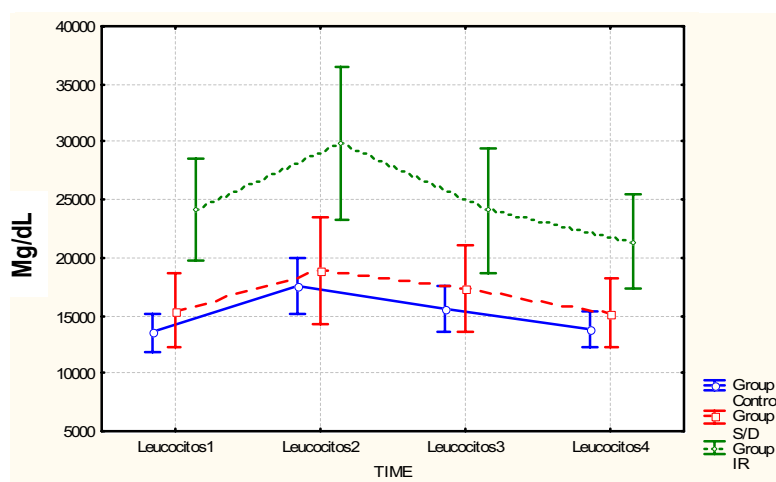


FIGURA 5 - Leucometria nos grupos sem lesão renal, com injúria renal e com insuficiência renal, considerando o tempo pós-administração de corticóide.

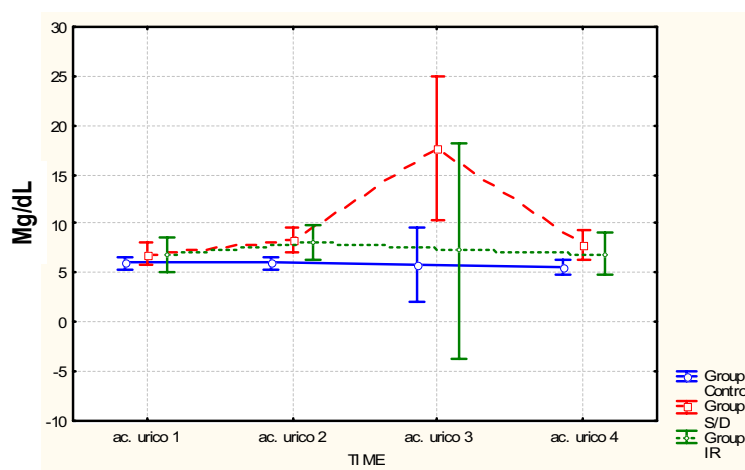


FIGURA 6. Ácido úrico sérico nos grupos sem lesão renal, com injúria renal e com insuficiência renal, considerando o tempo pós-administração de corticóide.

Os níveis séricos de creatinina e uréia, imediatamente antes da administração corticóide (tempo zero), e após 24 horas, e se analisada as quatro medidas em conjunto, para se tentar identificar qual delas teria poder discriminatório, para identificar qual das pacientes que, com síndrome HELLP, evoluíam com alguma lesão renal, verificou-se que, a creatinina inicial é a que tem maior poder de discriminação ($p=0,026$). A uréia sérica, avaliada em 24 horas, após a administração do corticóide,

tem um poder discriminatório para lesão renal, contudo, menor que 10%, porém sem significância estatística (tab 9).

Todavia, se analisarmos apenas a primeira dosagem de creatinina (creatinina 1) e a segunda com 24 horas após a administração da dexametasona (creatinina 2), independente da dosagem da uréia sérica, nota-se que as duas dosagens séricas apresentam significativo poder de discriminação nas pacientes, em seus respectivos grupos, com ($p=0,0043$) e ($p=0,0019$). Semelhante analogia, quanto às dosagens de uréia 1 e 2, onde se verifica, também, que a uréia, com 24 horas, passará a ser discriminante ($p=0,0005$), contrapondo-se a uréia inicial ($p=0,079$).

TABELA 9 - Poder de discriminação da uréia e creatinina nos grupos sem lesão renal, com injúria renal e com insuficiência renal.

Variável		Wilks Lambda	p-Valor
Poder de discriminação em conjunto	Uréia1	0,136779	0,7417
	Uréia2	0,147385	0,0916
	Creat.1	0,154194	0,0259
	Creat.2	0,142722	0,2254
Poder de discriminação da creatinina isolada	Creat.1	0,1877	0,0043
	Creat.2	0,1931	0,0019
Poder de discriminação da creatinina isolada	Uréia1	0,299689	0,0786
	Uréia2	0,355956	0,0005

Ao considerar o nível sérico de creatinina inicial, como uma variável com poder de definição e classificação, e, também, preditivo do comportamento evolutivo da intensidade do comprometimento renal nas pacientes com síndrome HELLP completa, foi identificado que valores séricos da creatinina inicial inferiores a 1,2 mg/dl incluiria 97,5% das pacientes do grupo sem lesão renal. Portanto, este nível de creatinina pode servir como um ponto de corte, para definir a evolução para lesão renal. O valor sérico

da creatinina inicial, que englobaria 97,5% das pacientes sem lesão renal ou com injúria renal das com insuficiência renal, foi de 2,5mg/dl.

Os valores séricos da creatinina, com 24 horas de iniciada, a terapia com glicocorticóide, foram os mesmos 1,2 mg//dl (p95%), para discriminar entre as pacientes sem qualquer dano renal e as que apresentaram ou injúria, ou mesmo, insuficiência renal. E se elevaria para maior de 3,8mg/dl o valor da creatinina sérica capaz de discernir entre as que necessitariam de diálise frente ao dois outros grupos: sem lesão renal e as com injúria renal sem necessidade de tratamento dialítico (tabela 9).

TABELA 10 - Nível sérico da creatinina e da uréia, como fator discriminante entre os grupos controle, com injúria renal e com insuficiência renal.

	Grupos	Média	N	EP(*)	P5%	P95%
Creat.1	Controle	0,822	46	0,032	0,600	1,200
	Injúria renal	1,382	11	0,154	0,600	2,500
	IR (C/D)	4,520	5	0,712	2,900	7,100
Creat.2	Controle	0,841	46	0,031	0,600	1,200
	Injúria renal	1,627	11	0,234	1,000	3,800
	IR (C/D)	4,780	5	0,650	3,000	7,000
Uréia.1	Controle	30,804	46	2,023	15,000	51,000
	Injúria renal	48,273	11	4,790	29,000	72,000
	IR (C/D)	103,000	5	11,261	77,000	135,000
Uréia.2	Controle	31,457	46	2,054	15,000	55,000
	Injúria renal	58,273	11	5,660	29,000	87,000
	IR (C/D)	112,400	5	9,395	83,000	141,000

(*) EP- erro padrão

Em relação à uréia sérica inicial (uréia 1), momento da administração do glicocorticóide, nota-se que a dosagem sérica da uréia, que incluiria 97,5% das pacientes do grupo sem qualquer dano renal, em justaposição as com injúria ou insuficiência renal, foi de 51 mg/dl, e para distinguir entre as pacientes sem insuficiência renal, das que foram indicados hemodiálise, foi de 72 mg/dl. Com referência à uréia 2, transcorrido 24h de introduzida a terapia com a dexametasona, os valores seriam 55mg/dl e 87mg/dl, quando se aplicaram os mesmos critérios de discriminação (p95%), para separar os grupos sem lesão renal clinicamente detectável daquelas com algum dano renal e para justapor das que necessitariam tratamento dialítico, respectivamente. A uréia 1, acima de 70mg/dl, e a creatinina 1 maior que 2,5mg/dl englobam todas as pacientes que, com injúria renal, se submeteram a tratamento dialítico (figura 7).

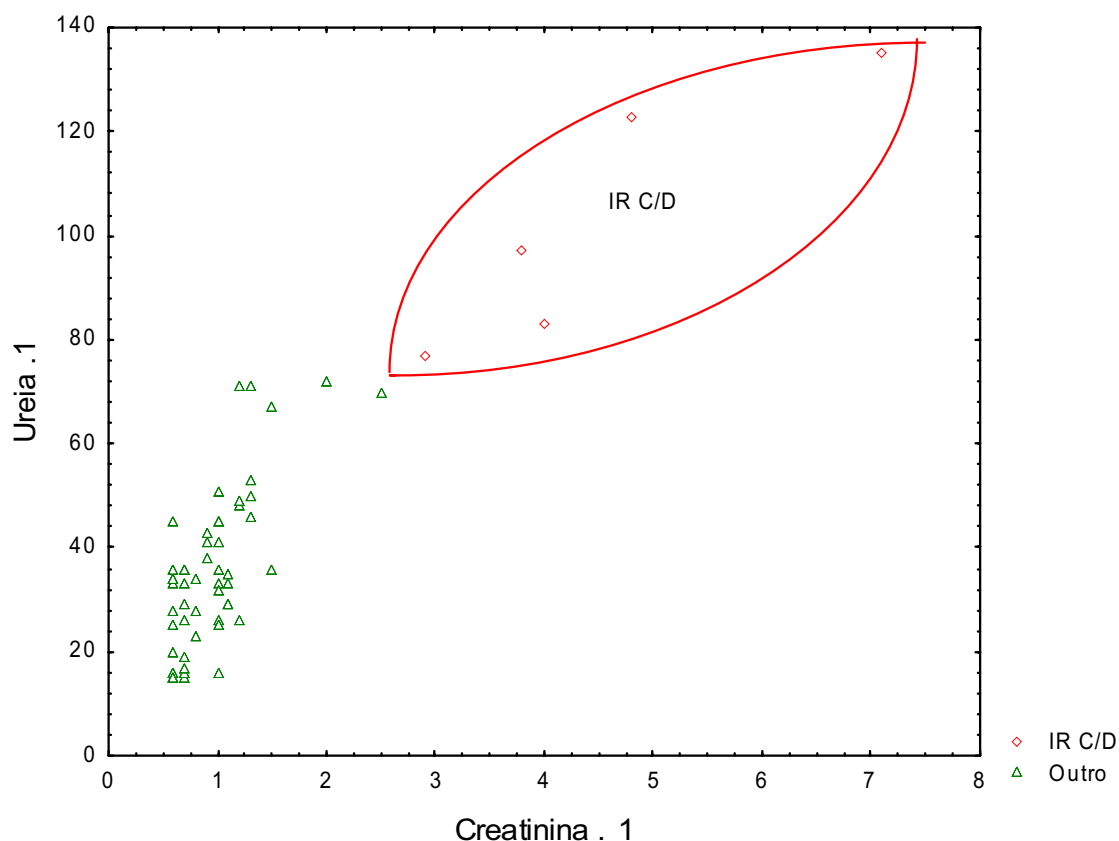


FIGURA 7 - Poder de discriminação dos níveis séricos da uréia 1 e creatinina 1 nos grupos sem lesão renal, com injúria renal e com insuficiência renal.

O grupo com injúria e insuficiência renais, soma 16 pacientes, portanto, 25,8% das pacientes com síndrome HELLP completa (16/62). Caso avaliadas aleatoriamente, pode-se inferir que há uma probabilidade crescente, a proporção que se eleva o nível sérico de uréia sérica inicial, de discernir já ao iniciar a terapia com glicocorticóide, uma paciente que evoluirá com agressão renal em contraposição as que não evoluíram com injúria ou insuficiência renal (figura 8) .

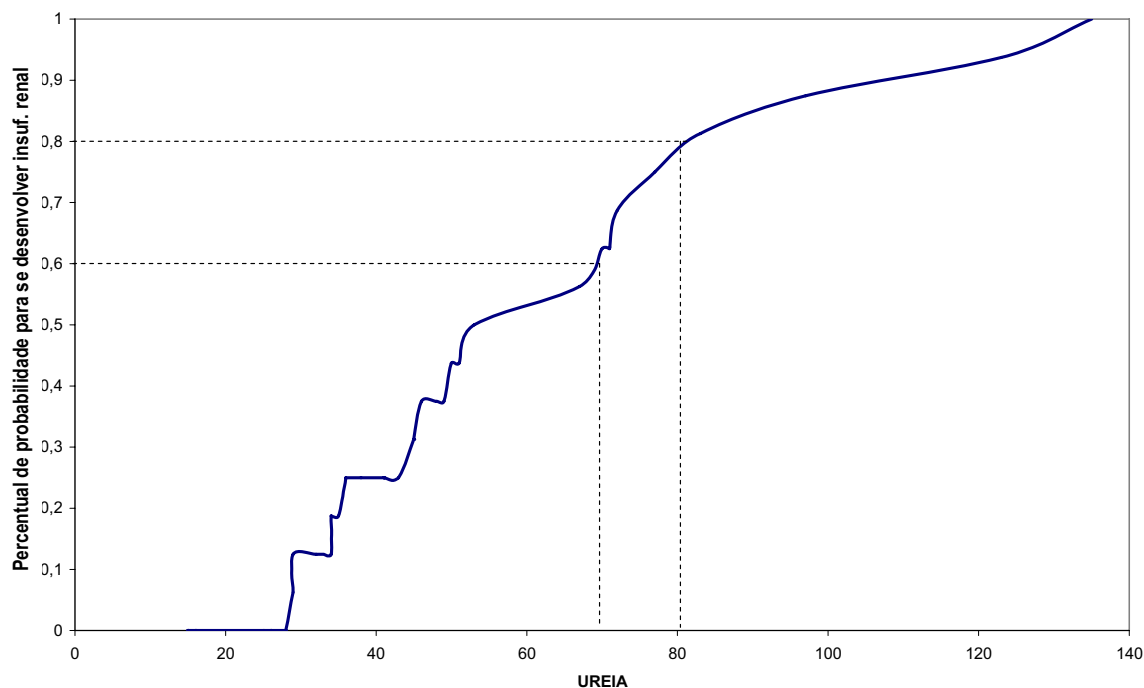


FIGURA 8 - Valores séricos da uréia 1 (ao diagnóstico) e a probabilidade das pacientes desenvolverem insuficiência renal.

A análise longitudinal da função renal revela que os níveis de creatinina têm um poder de discriminar as pacientes com sinal de injúria renal, daquelas que irão evoluir com insuficiência renal e necessidade de tratamento dialítico. Na admissão, a creatinina, acima de 1,2mg/dl, diferencia pacientes que irão evoluir com algum grau de injúria renal e quando esta ultrapassa 2,5mg/dl é preditivo da necessidade de diálise. Observa-se que a fronteira entre o grupo com injúria renal, em comparação ao que irá se submeter à diálise, vai aumentando com o tempo. A creatinina parece ser um bom marcador para indicar as pacientes que se submeteram à diálise, enquanto a uréia, parece discriminar entre o grupo sem dano renal e as que desenvolverão injúria renal.

5.3.1 Análise do grupo de acordo com o comprometimento renal, comparando o grupo total (n=62) e considerando-se apenas pacientes em que o corticóide foi administrado após o parto (n=48).

Objetivando avaliar o parto, como fator de confundimento, em relação à influência do corticóide, avaliou-se o comportamento clínico, laboratorial e evolutivo das pacientes, em que a dexametasona foi administrada após o parto (n=48). A avaliação do valores laboratoriais, associada a intensidade da agressão hepática, TGO/AST, TGP/ALT, γ -GT, fosfatase alcalina, não se apresentou diferente nos três grupos, todos com p-valor entre 0,18 e 0,69. Concernente a intensidade da hemólise, também não foi observado qualquer significância estatística entre os valores obtidos quanto à desidrogenase láctica, haptoglobina e hematócrito e as pacientes nos três grupos: sem lesão renal (p=0,3), injúria renal (p=0,5) e com insuficiência renal (p=0,2).

Análogo a hemólise, a avaliação laboratorial da hemostasia: fibrinogênio, antitrombina, número de plaquetas não apresentou variação estatística significativa nos três grupos, quanto ao comprometimento renal nas pacientes com síndrome HELLP completa (tabela 11).

Observa-se que a uréia sérica em conjunto com a creatinina sérica no tempo zero, apresentou uma variação estatística sinificante, (p<0,001), seja no grupo total das pacientes, seja, nas pacientes, em que a dexametasona foi administrada apenas no período pós-parto. Fato análogo ocorre com o nível médio dos leucócitos (tabela 12).

TABELA 11- Parâmetros laboratoriais nos grupos sem lesão renal, com injúria renal e com insuficiência renal, nas pacientes, no momento da administração do corticóide, após o parto (n=48).

Exame	Sem lesão renal		Com injúria renal		Insuficiência renal		P
	Média	DP	Média	DP	Média	DPo	
TGO/AST(UI/L)	305,6	444,8	459,6	464,5	290,3	298,9	0,69
TGP/ALT (UI/L)	212,3	203,8	228,0	214,9	348,3	304,4	0,49
Y-GT (UI/L)	30,3	24,0	16,7	8,6	19,8	6,3	0,25
FA (UI/L)	245,0	91,3	229,1	70,8	160,3	32,6	0,18
Uréia (mg/dl)	28,9	13,2	44,7	17,9	109,5	23,7	P<0,0001
Creatinina (mg/dl)	0,8	0,2	1,3	0,4	4,9	1,5	P<0,0001
Ac. úrico (mg/dl)	6,0	1,8	7,4	2,1	6,8	2,8	0,2
LDH (UI/L)	1027,6	846,2	1558,1	963,2	1414,3	1178,8	0,3
Haptoglobina (mg/dl)	28,5	37,4	18,3	37,0	6,8	10,2	0,5
Hematócrito (%)	32,7	6,1	31,5	8,1	26,4	6,1	0,2
Antitrombina (%)	23,3	27,9	21,5	30,1	6,6	11,9	0,5
Fibrinogênio (mg/dl)	452,6	158,5	351,6	196,4	509,5	197,3	0,3
Plaquetas (mm ³)	60 981,1	31 064,3	67 818,2	28280,1	91750,0	9742	
Leucócitos (mm ³)	13 680,6	4 323,0	17 942,9	6 132,7	26 300,0	7 083,8	

TGO / AST – Transaminase glutâmico-oxalacético / Aspartato Aminotransferase

TGP / ALT – Transaminase glutâmico-pirúvica / Alanina aminotransferase

Y-GT (UI/L) – Gama-glutamiltanspetidase

FA – Fosfatase alcalina

LDH – Desidroxenage láctica

TABELA 12 - Parâmetros laboratoriais nos grupos sem lesão renal, com injúria renal e com insuficiência renal, nas pacientes no momento da administração do corticóide, em todo o grupo (n=62).

	Sem lesão renal		Com injúria renal		Insuficiência renal		p-valor
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
TGO/AST (UI/L)	305,6	444,8	459,6	464,5	290,3	298,9	0,69
TGP/ALT (UI/L)	212,3	203,8	228,0	214,9	348,3	304,4	0,49
Y-GT (UI/L)	30,3	24,0	16,7	8,6	19,8	6,3	0,25
FA (UI/L)	245,0	91,3	229,1	70,8	160,3	32,6	0,18
Uréia (mg/dl)	28,9	13,2	44,7	17,9	109,5	23,7	P<0,0001
Creatinina (mg/dl)	0,8	0,2	1,3	0,4	4,9	1,5	P<0,0001
Ácido úrico (mg/dl)	6,0	1,8	7,4	2,1	6,8	2,8	0,2
LDH (UI/L)	1027,6	846,2	1558,1	963,2	1414,3	1178,8	0,3
Haptoglobina (mg/dl)	28,5	37,4	18,3	37,0	6,8	10,2	0,5
Hematócrito (%)	32,7	6,1	31,5	8,1	26,4	6,1	0,2
Antitrombina (%)	23,3	27,9	21,5	30,1	6,6	11,9	0,5
Fibrinogênio (mg/dl)	452,6	158,5	351,6	196,4	509,5	197,3	0,3
Plaquetas (mm ³)	60 981,1	31 064,3	67 818,2	28 280,1	91 750,0	9 742,5	0,08
Leucócitos (mm ³)	13 680,6	4 323,0	17 942,9	6132,7	26300,0	7 083,8	0,0001

Em relação à média e desvio padrão da diurese horária nas 6h, que antecedem a administração do glicocorticóide, esta é progressivamente crescente, em relação à intensidade dos fenômenos fisiopatológicos de agressão renal, $103,8 \pm 74,5$ ml/h, 35,0

$\pm 21,5$ ml/h, $33,7 \pm 44,3$ ml/h, distribuídas no grupo sem lesão renal, com injúria renal e com insuficiência renal, respectivamente. Comportamento semelhante, se analisado o grupo total de pacientes com síndrome HELLP completa (n=62) ou se isolarmos as pacientes em que o corticóide foi administrado após o parto (n=48) ($p<0,001$). Ressalta-se, que a diurese, no grupo sem lesão renal, independente se no grupo total ou no grupo com 48 pacientes, é cerca de três vezes maior que a observada nos outros dois grupos.

Quanto à diurese horária, após seis horas da administração da dexametasona, foi verificado, também, que há uma correlação entre a intensidade do comprometimento renal e o volume urinário. Contudo, a média do volume urinário do grupo sem lesão renal e do grupo com injúria renal é três vezes maior que a das pacientes que evoluíram para insuficiência renal, 149 ml/h e 54 ml/h ($p<0,001$).

5.4 Análise comparativa da recuperação das plaquetas com um grupo histórico

Quando se comparou o tempo de recuperação do número de plaquetas nos dois grupos: um grupo histórico descrito por Martin et.al. 1991(123), sem uso de corticóide e, o grupo sob dexametasona em altas doses, avaliadas neste estudo, sendo ambos com os mesmos critérios de síndrome HELLP completa. Comparou-se, assim, o momento do nadir plaquetário, em relação ao tempo de recuperação do número de plaquetas. Observou-se um menor tempo para a recuperação do número de plaquetas no grupo submetido à corticoterapia, ($p=0,00003$), conforme mostrado na figura 9.

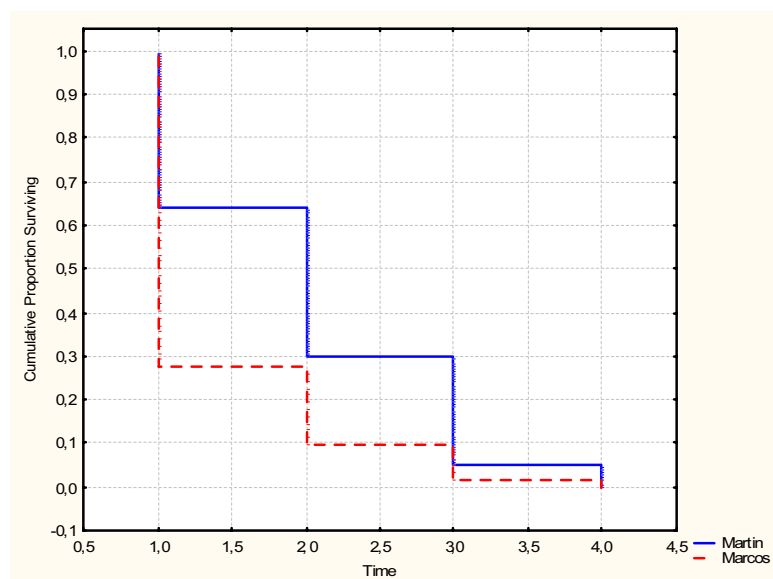


FIGURA 9. Tempo de recuperação do número das plaquetas entre as pacientes com síndrome HELLP completa, de um grupo histórico sem corticóide, em comparação com as pacientes sob corticóide em altas doses.

6. DISCUSSÃO

A morbi-mortalidade materno-fetal, decorrente de enfermidades hipertensivas da gravidez, continua elevada no Brasil, particularmente, no Rio Grande do Norte. Este estudo avaliou o uso dexametasona na Síndrome HELLP completa, caracterizando o quadro clínico, as complicações maternas e, de forma especial, a injúria renal. Neste estudo, foi observado uma frequência de 5% de síndrome HELLP completa dentre as pacientes com pré-eclâmpsia grave, tratadas no período avaliado. Este nível de comprometimento da gestante, provavelmente, pode estar relacionado às condições sócio-econômicas da população analisada, conforme já descrito para outras localidades (124). Provavelmente, o ambiente, o meio social e os cuidados, relacionados à saúde, podem ser tão importantes, quanto os fatores biológicos; como causa etiológica de pré-eclâmpsia grave(124), incluindo aspectos nutricionais e aderência e acompanhamento adequado a uma gestação que evolui, inicialmente, com doença hipertensiva. Barreiras, para a utilização do sistema de saúde, têm um importante papel na morbidade de mulheres que desenvolvem enfermidades hipertensivas na gestação(124) .

A nuliparidade, descrita, está associada ao aumento da incidência da pré-eclâmpsia. Neste grupo, observou-se alta frequência de nulíparas (51.6%), como descrito em várias séries de casos de síndrome HELLP (86), contrapondo-se ao descrito por Sibai (1990), onde a maioria das gestantes era múltipara (5). O quadro clínico da síndrome HELLP está relacionado com a paridade, conforme demonstrado na literatura e observado nesta população (Araújo et al, 2006).

A faixa etária de acometimento das pacientes, com síndrome HELLP, foi semelhante ao descrito previamente (96, 125), diferindo, porém, do grupo analisado por Martin et al; 1991 (123), que apresentou média de idade materna inferior ao observado neste estudo (123). Diante da gravidade do caso e a necessidade de

interrupção precoce da gestação, observou-se que a maioria era pré-termo, corroborando com trabalhos realizados por Sibai et al. (1993). Na sua análise de 442 gestantes, com síndrome HELLP, e que 82% dos fetos eram prematuros, demonstrando a gravidade clínica das pacientes e a necessidade de interrupção precoce da gestação(2) .

Apesar do quadro grave que as pacientes chegaram ao serviço, a grande maioria havia recebido alguma assistência pré-natal. Porém, com uma baixa média de número de visitas e concomitante, associado, provavelmente, a não aderência a um protocolo de controle da pré-eclâmpsia. O número de visitas do pré-natal e a qualidade da assistência oferecidos parecem estar relacionados com resultados maternos e perinatais melhores (44). Na avaliação, quanto ao risco gestacional e complicações, tem sido dado maior ênfase à qualidade da assistência pré-natal, do que mesmo ao número de consultas (126-130).

Quando se analisou os antecedentes obstétricos, observou-se que um terço das pacientes apresentava histórico de hipertensão arterial, dado importante, uma vez que constitui fator de risco para morbidade elevada nessa população. A frequência da hipertensão arterial crônica, observada neste estudo, é mais elevada que a descrita anteriormente por Sibai et al. (2). Sabe-se que as pacientes, com síndrome HELLP, apresentam risco elevado de apresentar a pré-eclâmpsia, em gestações subseqüentes, e este varia em torno 19% a 22%, podendo chegar até 44% (43, 131, 132) e de desenvolver hipertensão arterial sistêmica em até 24% das gestantes (132). Além de que mulheres, com história de doenças hipertensivas na gravidez, têm maior risco para eventos vasculares cerebrais e cardíacos, e prognóstico menos favorável nas doenças cardiovasculares, mesmo ocorrendo alguns anos após a gestação, quando comparadas a mulheres, cujas gestações foram normotensas (133). Indivíduos com

predisposição a insuficiência vascular, como diabetes mellitus, trombofilias, lupus eritematoso sistêmico, hipertensão arterial crônica, múltiplas gestações, história obstétrica prévia de perdas fetais têm risco aumentado para desenvolver a pré-eclâmpsia (134, 135).

O tratamento das enfermidades hipertensivas da gravidez tem sido um grande desafio. Na eclâmpsia, a utilização do sulfato de magnésio revolucionou o tratamento preventivo e, também, terapêutico. Contudo, o mesmo não ocorreu no tratamento da síndrome HELLP, onde são inúmeras as controvérsias quanto ao medicamento, além da dose terapêutica. Dessa forma, o tratamento atual da síndrome HELLP é baseado em terapia de suporte, como o controle da pressão arterial, prevenção da eclâmpsia e interrupção da gestação. Novas intervenções terapêuticas têm sido empregadas, como terapia antitrombótica, expansores plasmáticos (soluções cristalóides, albumina, plasma fresco congelado), plasmaferese, transfusões e imunomoduladores, como imunoglobulinas em altas doses, além do corticóide: prednisona, dexametasona e betametasona (45, 89, 136).

A corticoterapia, inicialmente, foi utilizada na síndrome HELLP, para melhorar a maturação pulmonar fetal e, diante dos resultados, foi, em seguida, sugerido no tratamento dessa enfermidade em esquemas terapêuticos diversos, com melhora de alguns parâmetros clínicos maternos (16, 136-138). A busca de um esquema posológico e, o tipo do corticóide, tornaram-se um desafio para a prática médica em obstetrícia. Na realização deste trabalho, a droga escolhida foi a dexametasona, em razão do seu efeito terapêutico, sua elevada potência 20 a 30 vezes mais potente que a hidrocortisona (139), associado a mínimos efeitos colaterais (140), além da possibilidade de atravessar a placenta e, poder, ainda, promover a indução da maturação pulmonar (153). Não se observou efeito colateral, diretamente, relacionado

à administração da dexametasona, empregada neste trabalho, corroborando com o descrito previamente, onde se avaliou o aumento de infecções ou alterações metabólicas entre o grupo caso e o controle. O mecanismo de ação do corticóide, na síndrome HELLP, ainda permanece desconhecido (20, 141).

Com a administração de altas doses de dexametasona e o contínuo monitoramento dos parâmetros laboratoriais, das pacientes avaliadas, demonstrou-se uma significativa melhora nos parâmetros de avaliação da hemólise (haptoglobina, LDH e estabilização da hemoglobina) a microtrombose hepática (AST e ALT, as bilirrubinas) e o restabelecimento da hemostasia (plaquetas, antitrombina e fibrinogênio), num período de tempo de até 72 horas. Ressaltando que houve importante melhora nas primeiras 24h, após a administração da dexametasona. Corticosteróides têm sido demonstrados em estudos observacionais melhorar os parâmetros bioquímicos e hematológicos (15, 19-21, 96, 141). Apesar de todos estes estudos, avaliados retrospectivamente, na sua grande maioria, terem sido realizados em grupos heterogêneos, sem definição clara dos critérios de exclusão, nem do momento de suspensão do seu uso ou, ainda, descrição da evolução, principalmente das complicações, todos mostram melhora dos parâmetros bioquímicos. Porém, devido as diferenças metodológicas dos estudos, ainda não há evidências suficientes para determinar o papel da corticoterapia adjuvante na síndrome HELLP, com o intuito de minimizar a mortalidade materna e fetal e as principais morbidades maternas e perinatais (142).

Dentre os estudos recentes, é importante destacar que, recentemente, um estudo conduzido por Fonseca et al. (2005), não demonstrou melhora na evolução das pacientes com síndrome HELLP, que se submeteram a corticoterapia (22). Este estudo incluiu pacientes em diferentes momentos, em relação ao parto, persistindo até três

dias pós-parto. O critério de seleção, das pacientes estudadas, não considerou na randomização, a influência do parto, ou seja, se o momento da administração da dexametasona fora anteparto ou no período pós-parto, como também, duração da hospitalização, que é usado como indicador de mortalidade e morbidade materna (143). Não há, ainda, suporte na literatura para preconizar o corticóide, como tratamento de escolha para Síndrome HELLP.(142)

Conduas terapêuticas tradicionais, utilizando-se o emprego do corticóide nas enfermidades inflamatórias e auto-imune, apresentam, concomitantemente, benefícios nas pacientes com síndrome HELLP (144). A resposta terapêutica aos corticosteróides, em altas doses, provavelmente, é devido a sua ação antiinflamatória e imunossupressora, credenciando o mecanismo imunológico, como tendo um papel fisiopatológico importante na pré-eclâmpsia, complicada com síndrome HELLP (139).

Epidemiologistas, embasados em várias observações clínicas, corroboram com esta afirmação. A síndrome HELLP, freqüentemente, é observada com maior incidência em primigesta. Alguma proteção adaptativa é proporcionada em gestações subseqüentes, com a mesma paternidade. Contudo, retorna ao mesmo risco de base da primigesta, quando de um novo parceiro (42). Aumenta a incidência de pré-eclâmpsia em gestações oriundas de doações de oócitos, quando este é estranho à mãe, onde o feto se desenvolverá (145). Quando ocorre múltiplas gestações ou gestação molar, a pré-eclâmpsia, também, é mais comum (146). Pacientes que apresentam pré-eclâmpsia e síndrome HELLP desenvolvem ativação do sistema imune contra o allo-enxerto feto-placentário e através da sua atividade imunossupressora e antiinflamatória, os corticosteróides, em altas doses, desenvolvem seu mecanismo de ação, provavelmente influenciando no curso clínico da síndrome HELLP (147).

É descrito que os corticosteróides, em altas doses, agem diretamente no leito endotelial, diminuindo a ativação plaquetária, através da redução da adesão plaquetária e diminuição da destruição plaquetária pelo baço (21, 148) associado ao aumento do relaxamento vascular, melhor perfusão renal e inibição da anemia microangiopática (19) provocando, como conseqüência, a elevação das plaquetas e, na hemostasia secundária, redução do consumo dos fatores da coagulação, elevação do fibrinogênio, atenuando a coagulação intravascular disseminada (elevação da antitrombina) e, por conseguinte, reduzindo a trombose na microcirculação (diminuição da AST, ALT, γ -GT) e das hemorragias com a estabilização da hemoglobina (74).

Observou-se na avaliação da administração do corticóide até as 24 horas seguintes, que a haptoglobina, LDH, AST e ALT, plaquetas e fibrinogênio demonstram uma estabilização significativa, fato este que se mantém em todo o período de observação. A antitrombina só apresenta resultados significativos após 48h, da utilização da droga, demonstrando que, apesar do controle dos mecanismos fisiopatológicos indutores da lesão endotelial, a coagulopatia de consumo só é controlada após algumas horas, após a administração do corticóide.

Para avaliar a ação da corticoterapia, em relação a um grupo controle, comparou-se a contagem de plaquetas, deste estudo, sob o efeito da dexametasona, com as pacientes de um grupo histórico da literatura, sem corticóide, descrita por Martin et al., em 1992, (123), todas com síndrome HELLP completa. Avaliou-se o momento do nadir plaquetário em ambos os estudos, sendo possível observar que a recuperação das cifras plaquetárias se processaram mais precocemente no grupo, sob a corticoterapia, validada através da análise estatística.

O diagnóstico de coagulação intravascular disseminada foi observado em todas as pacientes no momento do diagnóstico da síndrome HELLP. Isto foi possível, após

introdução de um estudo mais detalhado da hemostasia, onde se encontrou acentuada redução da atividade da antitrombina, queda nos níveis de fibrinogênio, elevação do D-dímero e no exame cuidadoso do esfregaço de sangue periférico, com a pesquisa da anemia microangiopática. A presença de uma coagulopatia de consumo, compensada ou não, acarreta implicações fisiopatológicas, observadas em todos as pacientes com síndrome HELLP completa, como a anemia hemolítica (microangiopática), encontrada no diagnóstico inicial de todo o grupo (149). Explicações fisiopatológicas, que envolvam lesão endotelial, trombose em microcirculação e injúria em vários órgãos, associadas à vasoconstrição, talvez, constituem-se nos fatores mais importantes para o desenvolvimento da síndrome HELLP(24, 150).

Foi observado, ainda, significativo decréscimo nos leucócitos, após a administração da dexametasona, provavelmente, decorrente da ação antiinflamatória do corticóide e redução do dano ao endotélio, ao longo do período analisado (74), assim como pelas suas propriedades antiinflamatórias e imunossupressoras, inibindo a produção de citocinas TNF-alfa e IL-6 (151).

Neste estudo, a fosfatase alcalina, a uréia, a creatinina, o ácido úrico e as reticulócitos não sofreram influência, seja da dexametasona, seja da interrupção da gestação. Assim, como também, não serem observadas grandes variações nas concentrações séricas destes parâmetros, para obtermos qualquer significação estatística. Todos estes parâmetros normalizaram-se ao longo do seguimento ambulatorial no período de até um mês.

A variação da pressão arterial média mostrou decréscimo significativo, após a administração do corticóide. Aplicando uma análise multivariada, comparando o momento de administração do corticóide, em referência ao parto, observou-se que a

redução dos níveis tensionais se deve, em parte, à administração do corticóide a semelhança ao descrito nos estudos de Martin et al. (2003) e Isler et al. (2001) (15, 19).

As principais complicações da síndrome HELLP, encontradas em nosso estudo, foram: a injúria renal aguda e a insuficiência renal, seguida pela eclâmpsia e descolamento prematuro de placenta, todas relacionadas à gravidade da pré-eclâmpsia. Observou-se uma significativa elevação no volume urinário, e que se manteve após 24h, com início precoce, já nas primeiras seis horas, após administração do corticóide. Para avaliar a influência do parto e a administração da dexametasona, os dados indicam que há um benefício na administração da dexametasona, independentemente se anterior ou posterior a resolução da gestação. Corroborando com alguns estudos, que indicam normalização no volume urinário quando administrado o corticóide no período anteparto (19, 141) e período pós-parto (21), enquanto que outros estudos não evidenciam qualquer melhora, seja no anteparto (15), seja no pós-parto (20).

A urgente necessidade de transfusão sanguínea, para o restabelecimento da hemostasia ou para correção da oxigenação tissular, é fato comum nessas pacientes. Pode-se inferir, a partir deste estudo, que a infusão de cada unidade de concentrado de hemácias aumenta o risco de 30% de complicação clínica, mostrando que a racionalização e obediência a critérios rígidos, na indicação dos hemoderivados, deve ser mandatório. Pacientes, submetidas a corticosteróides no período anteparto, requerem menos hemotransfusão sanguínea, quando comparada a um grupo não submetido a esta intervenção terapêutica, apesar de plaquetopenia em torno de 50.000/mm³ (111). Vigil-De Gracia (2006) descreve dois grupos de síndrome HELLP, divididos entre as pacientes que são administradas a dexametasona isolada e as que, além da dexametasona, se submetem à transfusão de plaquetas. Não observou

qualquer benefício neste segundo grupo, porém um maior tempo de internação hospitalar (112).

Este presente estudo constatou homogeneidade entre os grupos sem lesão renal, com injúria renal e os que desenvolveram insuficiência renal, concernente aos marcadores laboratoriais de dano hepático (AST, ALT, γ -GT), hemólise (hemoglobina, haptoglobina, LDH), hemostasia (plaquetas, fibrinogênio, antitrombina) e todos estes melhorar-mos com a utilização do corticóide significativamente ao longo do tempo. O ácido úrico e os leucócitos estão significativamente mais elevados nos grupos com lesão renal, quando comparados àqueles sem agressão renal .

A hiperuricemia é um dos achados laboratoriais característicos da pré-eclâmpsia, principalmente, na síndrome HELLP, cuja determinação da concentração sérica compõe os exames de rotina em gestantes, com pré-eclâmpsia, para monitoramento da gravidade e auxílio na condução clínica desta enfermidade (4). A hiperuricemia pode ocasionar lesão renal, pela via da supersaturação nos túbulos renais, com cristalização e obstrução intrarenal (152). Pacientes com pré-eclâmpsia e síndrome HELP, comparadas com as que apresentam pré-eclâmpsia isolada, têm ácido úrico mais elevado (153). Na pré-eclâmpsia, com ou sem síndrome HELP, a elevação do valor sérico do ácido úrico é útil para indicação de parto eletivo (154). Embora a dosagem sérica do ácido úrico não seja um importante marcador de prognóstico para a pré-eclâmpsia, parece ser indicador de lesão renal nas pacientes com síndrome HELP completa (4).

Observou-se uma leucocitose mais significativa e pronunciada em pacientes com injúria e insuficiência renal, em relação ao grupo sem lesão renal. Faas et al. (1994) desenvolveram um modelo experimental em ratas grávidas, de pré-eclâmpsia, administrando baixas doses de endotoxinas, provocando achados patológicos

semelhantes ao observado na pré-eclâmpsia.(155). Terrone et al. (2000) avaliaram o número de leucócitos em 177 pacientes, 91 com síndrome HELLP e 86 com pré-eclâmpsia grave. Neste estudo, observou que a leucocitose é inversamente proporcional à contagem plaquetária na síndrome HELLP(156), provavelmente pela intensidade do processo inflamatório nesta enfermidade.

O descolamento prematuro da placenta e eclâmpsia foram mais freqüentes nas pacientes com insuficiência renal, porém sem diferença estatística significativa, semelhante a outros estudos (157). Contrapondo-se ao estudo de Mjahed et.al. (2004), que descreve, em mulheres com eclâmpsia, um risco relativo de 3,93 em pacientes com descolamento prematuro de placenta desenvolverem insuficiência renal (158). Provavelmente, a IRA é secundária a mecanismos fisiopatológicos próprios da pré-eclâmpsia, principalmente a microangiopatia trombótica, que evolui para necrose tubular aguda ou progride para necrose cortical, caracterizando a irreversibilidade da falência renal e não diretamente relacionada a HAS, previamente instalada.

Prognóstico neonatal, nos três grupos, em relação à agressão renal na síndrome HELLP, foi semelhante em relação aos natimortos, aos óbitos pós-natais, dias de internamento na unidade de terapia neonatal. Diferente do observado por outros autores, que relatam maior mortalidade neonatal em gestações que evoluem com síndrome HELLP e insuficiência renal (2, 10).

Necessitou-se de transfusão de concentrado de hemácias, sendo significativamente maior entre o grupo com insuficiência renal que o grupo apenas com injúria renal. Porém, os parâmetros laboratoriais, mais alterados, estão associados a maior risco de transfusão sanguínea (15). Esta observação nos impulsiona a racionalizar a indicação de hemoterápicos, notadamente, nas pacientes com injúria renal.

Para avaliar a influência do tempo, decorrido entre o parto e a administração do corticóide, observou-se que o tempo influi significativamente no agravamento da lesão renal, pois a cada hora adicional de retardo na administração do corticóide, o risco de necessitar de diálise aumenta em 4,6% das pacientes, provavelmente pela lesão endotelial (microangiopatia trombótica) e a deposição de fibrina no lume dos vasos, provocando a hemólise intravascular e a liberação de hemoglobina livre no plasma, potente indutor de nefrotoxicidade. A ativação plaquetária induz a plaquetopenia por consumo e a CID. Estes fenômenos estão mais evidentes em alguns órgãos alvo, como o fígado, a placenta e o rim. Logo, o efeito estabilizador do corticóide, sobre a célula endotelial lesionada, provoca menor ativação plaquetária; e vários benefícios, como a diminuição da coagulopatia de consumo e redução da anemia microangiopática. A liberação de hemoglobina livre na circulação, associada à redução direta da filtração glomerular, resultante da isquemia renal, ambas têm um papel importante na gênese da necrose tubular aguda, cuja progressão da trombose endovascular, com obstrução do lúmen, hipoperfusão, induz a necrose cortical nas formas mais graves, determinando perda irreversível da função renal (83, 159)

A insuficiência renal aguda, como considerada neste trabalho, foi de 7,3%, diferente, de 42,85% do descrito por Rodriguez González et al. (1998)(160), semelhante a Çelik et.al. 36% (11) e discrepante a Sibai e Ramadan (1993)(2). Isto decorre da heterogeneidade dos critérios de definição da IRA, como também, só recentemente, houve a incorporação do termo injúria renal à prática médica, com o objetivo de melhor separarmos as formas graves de insuficiência renal, requerendo diálise das formas leves e moderadas, marcadas apenas por elevação na creatinina (8), assim como recursos terapêuticos e tecnológicos distintos nas variadas localidades do mundo.

Há controvérsias e confundimento de conceitos acerca de insuficiência renal, e injúria renal, na gestação. A Insuficiência renal aguda é definida como uma abrupta e sustentada diminuição da função renal, denominação subjetiva, pois é imprecisa quanto ao termo abrupto (qual é este tempo?), sustentada (por quanto tempo?), diminuição da função (que intensidade?). Acrescenta-se à definição que ocorre com função renal prévia normal (forma clássica) e com doença renal pré-existente (crônica agudizada) (7, 139).

Maior dificuldade, na definição de injúria e insuficiência, deve-se, também, a alterações fisiológicas renais, que resultam em alterações na perfusão renal, modificações na filtração glomerular e disfunção tubular fisiológicas, observadas em gestantes saudáveis, que podem ocultar enfermidades renais, devido ao aumento da filtração glomerular, que eleva de 100 para 150 ml/min no início do segundo trimestre da gestação, determinando uma diminuição na creatinina sérica. Assim, aqueles valores, considerados normais em mulheres não gestantes, podem ser anormais em gestantes (14).

Definições de insuficiência renal, em pacientes com síndrome HELLP, na literatura, incluem definições imprecisas, como a presença de oligo-anúria, associada à diminuição do clearance de creatinina (2). Sabe-se que o clearance de creatinina é diretamente proporcional e influenciado pelo volume urinário que, em estando diminuído, independentemente de a creatinina sérica encontrar-se elevada ou não, acarretará redução importante no valor encontrado. A mensuração do volume urinário deverá ser realizada ao longo de 24 horas, o que a torna de difícil execução e pode significar perda importante de tempo para uma tomada de decisão em um quadro clínico tão dinâmico.

Este trabalho avaliou qual o valor de creatinina que apresentaria maior poder discriminatório entre as pacientes com função renal normal, em relação às que apresentavam dano renal, independentemente se injúria ou insuficiência renal. Foi encontrado que creatinina com valores superiores a 1,2 mg/dl, incluiria 97,5% destas pacientes, independentemente da variável volume urinário. Este poder de classificação das pacientes entre o grupo com ou sem injúria renal se mantém com poder de discriminação por todo o período de 72 horas ou seja, momento zero, 24h, 48h e 72 horas depois de iniciada a corticoterapia.

Quanto ao nível sérico de uréia, que poderia incluir 97,5% das pacientes do grupo controle, os valores estão relacionados ao momento da metrificação, no instante de iniciado a corticoterapia 51mg/dl e com 24 horas se elevaria para 55mg/dl. O nível de creatinina sérica, que englobaria 97,5% das pacientes, com injúria renal, que não necessitaram se submeter a tratamento dialítico, no momento da administração da dexametasona, após 24h, 48h e 72 horas, progressivamente, foi de 2,50 mg/dl, 3,85 mg/dl, 4,45 mg/dl e 4,95 \mg/dl, respectivamente. Ressalta-se que, ao analisar as três variáveis: creatinina e uréia, ambas no momento do diagnóstico da síndrome HELLP e após 24 horas, associado ao volume urinário horário; a creatinina inicial e com 24horas superior a 1,2 mg/dl, é o que tem maior poder estatístico de discriminar as pacientes com e sem injúria renal.

O prognóstico fetal permanece desfavorável, demonstrado pela alta frequência de natimortos e pela prematuridade responsável pela mortalidade perinatal, perfazendo um total de 35.5% de perdas fetais. Cerca da metade dos recém-nascidos necessita cuidados na unidade de terapia intensiva neonatal e a maioria era pré-termo. A mortalidade fetal, em nosso grupo, está relacionada às causas descritas na literatura: insuficiência respiratória aguda (síndrome da angústia respiratória fetal), hemorragia

intraventricular, sepsis e enterocolite necrotizante e relacionada à gravidade da apresentação clínica da síndrome HELLP e prematuridade, induzindo a morbidade fetal (1, 91, 161). Sibai et.al.(1986) descrevem uma mortalidade fetal em pacientes sem uso de corticóide e que preenchiam os critérios de síndrome HELLP, sem especificação, se completa ou incompleta em cerca de 367 óbitos fetais, para cada 1 000 gestações (1). A mortalidade fetal, relacionada à síndrome HELLP, apresenta uma grande amplitude de variação em diferentes séries de 7% a 60% e têm, em comum, um percentual de natimortos em torno de 19% (1, 35, 162, 163).

O prognóstico neonatal, quanto à agressão renal na síndrome HELLP, foi semelhante, em relação aos natimortos, óbitos pós-natais, dias de internamento na unidade de terapia neonatal, contrapondo-se ao observado por outros autores, que relatam maior mortalidade neonatal em gestações que evoluem com síndrome HELLP e insuficiência renal (2, 10).

Interrelação entre as formas graves de síndrome HELLP e mortalidade materna está bem estabelecida na literatura. Neste estudo, duas pacientes evoluíram para o óbito, uma das quais admitida, com hemorragia cerebral extensa, enquanto que a segunda evoluiu com edema pulmonar, necessitando suporte ventilatório prolongado, complicando com sepse e insuficiência de múltiplos órgãos. A literatura reporta uma elevada mortalidade materna, Bèye et.al. descrevem em 40%, em grupo de pacientes que requereram cuidados intensivos, no Senegal; Osmanagaoglu et al., 30% em uma instituição hospitalar Turca, Romero Arauz et.al. descrevem na síndrome HELLP, classe I e classe II, em 5,2% no México; Sibai et.al. 1,1% nos Estados Unidos da América, onde existe fácil acesso a unidades de tratamento terciário equipado, medicina fetal e materna desenvolvidas, avançados recursos técnicos em unidades hemoterápicas (2, 164-166).

Pacientes, que desenvolveram injúria ou insuficiência renal 25,8% (16/62) e que se submeteram a corticoterapia, não evoluíram para insuficiência renal crônica ou óbito, diferentemente ao descrito por vários autores. Sibai e Ramadan (1993) descrevem 4/32 (13%) de mortalidade, 10/32 (31,3%) da necessidade de diálise e, destas, 1/32 (3,2%) com insuficiência renal crônica; Selçuk et.al.(2000) descrevem 14 pacientes com síndrome HELLP, 12 requerem diálise (85,7%), uma evolui com IRC e mortalidade materna observada em uma paciente; Dorigoni et al.,(2006), em Porto Alegre, descrevem em 49 gestantes, 23 (46,9%) evoluem com insuficiência renal, 10 (20,4%) necessitaram de diálise, destas, 3(30%) evoluíram para insuficiência renal crônica. Do grupo com insuficiência renal, 5 (10,2%) faleceram (2, 12, 167). Nestes estudos, a corticoterapia não foi empregada sistematicamente.

Este trabalho prospectivo avaliou o papel da dexametasona no manejo da injúria e insuficiência renal de pacientes com síndrome HELLP completa. Um quarto das pacientes desenvolveu algum grau de injúria ou insuficiência renal, porém nenhuma apresentou insuficiência renal crônica ou evoluiu para o óbito, diferentemente ao descrito por vários autores. Sibai e Ramadan (1993) descrevem 13% de mortalidade e 31,3% das pacientes foram dialisadas e pequeno percentual evoluiu para insuficiência renal crônica (3,2%) (2). Enquanto que Selçuk et.al. relatam 85,7% de necessidade de diálise em seu grupo estudado, uma delas evoluiu com insuficiência renal crônica e a outra ao óbito (167). Em Porto Alegre, foi descrito que 46,9% das pacientes evoluíram com insuficiência renal e 30% evoluíram para insuficiência renal crônica (12). Houve melhora dos parâmetros laboratoriais de forma rápida, com descrição de ponto discriminatório em pacientes em injúria renal, evitando a progressão para insuficiência renal. Novos trabalhos prospectivos, duplo cego são necessários para validar a ação da corticoterapia na Síndrome HELLP.

7. CONCLUSÕES

1. A dexametasona reduz a hemólise, a microtrombose hepática e estabiliza a hemostasia, significativamente, independente do momento de resolução da gestação.
2. A fosfatase alcalina, uréia, creatinina, ácido úrico, reticulócitos não sofreram influência da corticoterapia, provavelmente, em virtude do curto período de observação.
3. A necessidade de transfusão de hemoterápicos pode ser reduzida com a elevação do número de plaquetas e estabilização da hemostasia após o uso da dexametasona.
4. A injúria renal, na síndrome HELLP completa, pode ser definida como creatinina maior ou igual a 1,3mg/dl, associada a diurese menor de 100ml/hora, em um intervalo maior que 4 horas, sendo a hiperuricemia um indicador indireto importante
5. Os valores de creatinina maior que 1,2 mg/dl ao diagnóstico e uréia maior que 51mg/dl indicam injúria renal independentemente da diurese horária. A creatinina sérica, maior que 2,5 mg/dl, na admissão, orienta para a necessidade de diálise, precocemente guiando para um maior monitoramento na função renal.
6. O emprego criterioso da hemoterapia reduz a um terço as complicações clínicas imediatas e tardias
7. É observado uma maior freqüência de insuficiência renal em pacientes que receberam transfusão de concentrado de hemácias, indicando uma maior racionalização na indicação de hemoterápicos.

8. O retardo, no tempo da utilização de dexametasona, após o diagnóstico da síndrome HELLP, aumenta a cada hora o risco de necessidade de diálise nas pacientes com injúria renal

8. REFERÊNCIAS

1. 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.
2. 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.
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 Jan 15;142(2):159-67.
4. Thangaratinam S, Ismail KM, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *Bjog*2006 Apr;113(4):369-78.
5. 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.
6. 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.
7. Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond. *Clin J Am Soc Nephrol*2006 Nov;1(6):1314-9.
8. Mehta RL, Chertow, Glenn M. Acute Renal Failure Definitions and Classification: Time for Change? *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2178-87
9. Lopez-Llera M, de la Luz Espinosa M, Diaz de Leon M, Linares GR. Abnormal coagulation and fibrinolysis in eclampsia. A clinical and laboratory correlation study. *Am J Obstet Gynecol*1976 Apr 1;124(7):681-7.
10. Drakeley AJ, Le Roux PA, Anthony J, Penny J. Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol*2002 Feb;186(2):253-6.
11. 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.
12. S M Dorigoni JR, S M Costa, J P Garcez, E Barros. Insuficiencia renal aguda em pacientes com síndrome HELLP. *REV HCPA*2006;26(3):18-28.
13. Lameire N, Hoste E. Reflections on the definition, classification, and diagnostic evaluation of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*2004 Dec;10(6):468-75.

14. Williams DJ. Renal disease in pregnancy. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2004;14(3):166-74.
15. Martin JN, Jr., Thigpen BD, Rose CH, Cushman J, Moore A, May WL. Maternal benefit of high-dose intravenous corticosteroid therapy for HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Sep;189(3):830-4.
16. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1990 Jan;97(1):11-25.
17. Thiagarajah S, Bourgeois FJ, Harbert GM, Jr., Caudle MR. Thrombocytopenia in preeclampsia: associated abnormalities and management principles. *Am J Obstet Gynecol* 1984 Sep 1;150(1):1-7.
18. 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 Oct;171(4):1148-53.
19. Isler CM, Barrilleaux PS, Magann EF, Bass JD, Martin JN, Jr. A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Jun;184(7):1332-7; discussion 7-9.
20. Vigil-De Gracia P, Garcia-Caceres E. Dexamethasone in the post-partum treatment of HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 1997 Dec;59(3):217-21.
21. Yalcin OT, Sener T, Hassa H, Ozalp S, Okur A. Effects of postpartum corticosteroids in patients with HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 1998 May;61(2):141-8.
22. Fonseca JE, Mendez F, Catano C, Arias F. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Nov;193(5):1591-8.
23. Tompkins MJ, Thiagarajah S. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: the benefit of corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Aug;181(2):304-9.
24. Mecacci F, Carignani L, Cioni R, Parretti E, Mignosa M, Piccioli A, et al. Time course of recovery and complications of HELLP syndrome with two different treatments: heparin or dexamethasone. *Thromb Res* 2001 Apr 15;102(2):99-105.
25. Sibai BM, Barton JR. Dexamethasone to improve maternal outcome in women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Nov;193(5):1587-90.

26. 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 Jan 21;250(3):89-98.
27. Scott R, Gordon S, Schatz A, Casella S. Acute hemolysis and thrombocytopenia in eclampsia. Report of a case. *Obstet Gynecol* 1970 Jul;36(1):128-31.
28. 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 Dec 15;123(8):823-8.
29. Kitzmiller JL, Lang JE, Yelenosky PF, Lucas WE. Hematologic assays in pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1974 Feb 1;118(3):362-7.
30. McKay DG. Hematologic evidence of disseminated intravascular coagulation in eclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 1972 Jun;27(6):399-417.
31. Goodlin RC, Crocker K, Haesslein HC. Post--paracervical block bradycardia: its prediction and preventability. *Am J Obstet Gynecol* 1976 Jul 1;125(5):665-7.
32. Goodlin RC, Cotton DB, Haesslein HC. Severe edema-proteinuria-hypertension gestosis. *Am J Obstet Gynecol* 1978 Nov 15;132(6):595-8.
33. Chesley LC. Eclampsia: the remote prognosis. *Semin Perinatol* 1978 Jan;2(1):99-111.
34. Schwartz ML, Brenner WE. The obfuscation of eclampsia by thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol* 1978 May 1;131(1):18-24.
35. 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.
36. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Jul;183(1):S1-S22.
37. Sibai BM, Abdella TN, Anderson GD. Pregnancy outcome in 211 patients with mild chronic hypertension. *Obstet Gynecol* 1983 May;61(5):571-6.
38. Barton JR, O'Brien J M, Bergauer NK, Jacques DL, Sibai BM. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Apr;184(5):979-83.
39. Zareian Z. Hypertensive disorders of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2004 Nov;87(2):194-8.
40. Roberts CL, Algert CS, Morris JM, Ford JB, Henderson-Smart DJ. Hypertensive disorders in pregnancy: a population-based study. *Med J Aust* 2005 Apr 4;182(7):332-5.

41. Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 1992 Apr 2;326(14):927-32.
42. Saftlas AF, Olson DR, Franks AL, Atrash HK, Pokras R. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol* 1990 Aug;163(2):460-5.
43. Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D, et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 1995 Feb;172(2 Pt 1):642-8.
44. Practice ACoO. Practice bulletin #33: diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstetrics and Gynecology* 2002;99:159-67.
45. 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.
46. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Jun;190(6):1520-6.
47. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Apr;182(4):938-42.
48. Knuist M, Bonzel GJ, Zondervan HA, Treffers PE. Intensification of fetal and maternal surveillance in pregnant women with hypertensive disorders. *Int J Gynaecol Obstet* 1998 May;61(2):127-33.
49. Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer MD, MacPherson C, et al. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Mar;186(3):422-6.
50. Stirling Y, Woolf L, North WR, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984 Oct 31;52(2):176-82.
51. 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.
52. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003 Jun;16(2):153-68.
53. Franchini M. Haemostasis and pregnancy. *Thromb Haemost* 2006 Mar;95(3):401-13.

54. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res*2004;114(5-6):409-14.
55. Sheppard BL, Bonnar J. Uteroplacental hemostasis in intrauterine fetal growth retardation. *Semin Thromb Hemost*1999;25(5):443-6.
56. 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.
57. Lockwood CJ, Krikun G, Runic R, Schwartz LB, Mesia AF, Schatz F. Progestin-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.
58. 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.
59. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Haematology*2003;16(2):153-68.
60. 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.
61. Lecander I, Astedt B. Isolation of a new specific plasminogen activator inhibitor from pregnancy plasma. *Br J Haematol*1986 Feb;62(2):221-8.
62. Kruithof EK, Tran-Thang C, Gudinchet A, Hauert J, Nicoloso G, Genton C, et al. Fibrinolysis in pregnancy: a study of plasminogen activator inhibitors. *Blood*1987 Feb;69(2):460-6.
63. Bremme K, Ostlund E, Almquist 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.
64. 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.
65. 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.
66. Krane NK, Hamrahian M. Pregnancy: kidney diseases and hypertension. *Am J Kidney Dis*2007 Feb;49(2):336-45.
67. Gammill HS, Jeyabalan A. Acute renal failure in pregnancy. *Crit Care Med*2005 Oct;33(10 Suppl):S372-84.

68. Solomon CG, Seely EW. Preeclampsia -- searching for the cause. *N Engl J Med* 2004 Feb 12;350(7):641-2.
69. Sibai BM. Preeclampsia: an inflammatory syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 2004 Oct;191(4):1061-2.
70. Salomon LJ, Benattar C, Audibert F, Fernandez H, Duyme M, Taieb J, et al. Severe preeclampsia is associated with high inhibin A levels and normal leptin levels at 7 to 13 weeks into pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Dec;189(6):1517-22.
71. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004 Feb 12;350(7):672-83.
72. 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.
73. 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.
74. Baxter JK, Weinstein L. HELLP syndrome: the state of the art. *Obstet Gynecol Surv* 2004 Dec;59(12):838-45.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Clark P, Boswell F, Greer IA. The neutrophil and preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998;16(1):57-64.
80. 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.

81. Minakami H, Oka N, Sato T, Tamada T, Yasuda Y, Hirota N. Preeclampsia: a microvesicular fat disease of the liver? *Am J Obstet Gynecol*1988 Nov;159(5):1043-7.
82. 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.
83. 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.
84. Baumwell S, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: clinical manifestations and molecular mechanisms. *Nephron Clin Pract*2007;106(2):c72-81.
85. 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.
86. 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.
87. Rath W, Loos W, Kuhn W, Graeff H. The importance of early laboratory screening methods for maternal and fetal outcome in cases of HELLP syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*1990 Jul-Aug;36(1-2):43-51.
88. Weinstein L. Preeclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia. *Obstet Gynecol*1985 Nov;66(5):657-60.
89. O'Brien JM, Barton JR. Controversies with the diagnosis and management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol*2005 Jun;48(2):460-77.
90. 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.
91. Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol*2000 Aug;183(2):444-8.
92. 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.
93. Barton JR, Sibai BM. Care of the pregnancy complicated by HELLP syndrome. *Gastroenterol Clin North Am*1992 Dec;21(4):937-50.

94. Smith LG, Jr., Moise KJ, Jr., Dildy GA, 3rd, Carpenter RJ, Jr. Spontaneous rupture of liver during pregnancy: current therapy. *Obstet Gynecol*1991 Feb;77(2):171-5.
95. 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.
96. O'Brien JM, Shumate SA, Satchwell SL, Milligan DA, Barton JR. Maternal benefit of corticosteroid therapy in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: impact on the rate of regional anesthesia. *Am J Obstet Gynecol*2002 Mar;186(3):475-9.
97. Magann EF, Martin JN, Jr. Critical care of HELLP syndrome with corticosteroids. *Am J Perinatol*2000;17(8):417-22.
98. Egerman RS, Sibai BM. Imitators of preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol*1999 Sep;42(3):551-62.
99. Morrison JC, Chez BF, Davis ID, Martin RW, Roberts WE, Martin JN, Jr., et al. Intrapartum fetal heart rate assessment: monitoring by auscultation or electronic means. *Am J Obstet Gynecol*1993 Jan;168(1 Pt 1):63-6.
100. 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.
101. 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.
102. Malvino E, Munoz M, Ceccotti C, Janello G, Mc Loughlin D, Pawlak A, et al. [Maternal morbidity and perinatal mortality in HELLP syndrome. Multicentric studies in intensive care units in Buenos Aires area]. *Medicina (B Aires)*2005;65(1):17-23.
103. 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.
104. Banks BA, Cnaan A, Morgan MA, Parer JT, Merrill JD, Ballard PL, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. North American Thyrotropin-Releasing Hormone Study Group. *Am J Obstet Gynecol*1999 Sep;181(3):709-17.
105. Krozowski Z, Li KX, Koyama K, Smith RE, Obeyesekere VR, Stein-Oakley A, et al. The type I and type II 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase enzymes. *J Steroid Biochem Mol Biol*1999 Apr-Jun;69(1-6):391-401.

106. Diederich S, Eigendorff E, Burkhardt P, Quinkler M, Bumke-Vogt C, Rochel M, et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2: an important pharmacokinetic determinant for the activity of synthetic mineralo- and glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab*2002 Dec;87(12):5695-701.
107. Clenney TL, Viera AJ. Corticosteroids for HELLP (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome. *Bmj*2004 Jul 31;329(7460):270-2.
108. Duley L, Henderson-Smart D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*2003(4):CD000128.
109. 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.
110. Magann EF, Martin JN, Jr. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol*1999 Sep;42(3):532-50.
111. O'Brien JM, Poynter L, Barton JR. Transfusion for hemolysis, elevated liver function tests, and low platelet count in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*2005 Jun;89(3):291-2.
112. 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.
113. 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.
114. Martin JN, Jr., Files JC, Blake PG, Norman PH, Martin RW, Hess LW, et al. Plasma exchange for preeclampsia. I. Postpartum use for persistently severe preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol*1990 Jan;162(1):126-37.
115. 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.
116. 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.
117. Mantel GD. Care of the critically ill parturient: oliguria and renal failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*2001 Aug;15(4):563-81.
118. Morse M. Establishing a normal range for D-dimer levels through pregnancy to aid in the diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*2004 Jul;2(7):1202-4.

119. Epiney M, Boehlen F, Boulvain M, Reber G, Antonelli E, Morales M, et al. D-dimer levels during delivery and the postpartum. *J Thromb Haemost*2005 Feb;3(2):268-71.
120. Boyer-Neumann C. Hémostase et grossesse. *EMC-Hématologie*2005;2(2):132-43.
121. Strong J. bleeding disorders in pregnancy. *Current Obstetrics&Gynaecology*2003;13:1-6.
122. Red-Horse K, Zhou Y, Genbacev O, Prakobphol A, Foulk R, McMaster M, et al. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *J Clin Invest*2004 Sep;114(6):744-54.
123. Martin JN, Jr., Blake PG, Perry KG, Jr., McCaul JF, Hess LW, Martin RW. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol*1991 Jun;164(6 Pt 1):1500-9; discussion 9-13.
124. Haelterman E, Qvist R, Barlow P, Alexander S. Social deprivation and poor access to care as risk factors for severe pre-eclampsia. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*2003 Nov 10;111(1):25-32.
125. Isler CM, Martin JN, Jr. Preeclampsia: pathophysiology and practice considerations for the consulting nephrologist. *Semin Nephrol*2002 Jan;22(1):54-64.
126. Kotelchuck M. The Adequacy of Prenatal Care Utilization Index: its US distribution and association with low birthweight. *Am J Public Health*1994 Sep;84(9):1486-9.
127. McDuffie RS, Jr., Beck A, Bischoff K, Cross J, Orleans M. Effect of frequency of prenatal care visits on perinatal outcome among low-risk women. A randomized controlled trial. *Jama*1996 Mar 20;275(11):847-51.
128. Munjanja SP, Lindmark G, Nystrom L. Randomised controlled trial of a reduced-visits programme of antenatal care in Harare, Zimbabwe. *Lancet*1996 Aug 10;348(9024):364-9.
129. Sikorski J, Wilson J, Clement S, Das S, Smeeton N. A randomised controlled trial comparing two schedules of antenatal visits: the antenatal care project. *Bmj*1996 Mar 2;312(7030):546-53.
130. Coimbra LC, Silva AA, Mochel EG, Alves MT, Ribeiro VS, Aragao VM, et al. [Factors associated with inadequacy of prenatal care utilization]. *Rev Saude Publica*2003 Aug;37(4):456-62.
131. Sullivan CA, Magann EF, Perry KG, Jr., Roberts WE, Blake PG, Martin JN, Jr. The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) in subsequent gestations. *Am J Obstet Gynecol*1994 Oct;171(4):940-3.

132. Hupuczi P, Rigo B, Sziller I, Szabo G, Szigeti Z, Papp Z. Follow-up analysis of pregnancies complicated by HELLP syndrome. *Fetal Diagn Ther*2006;21(6):519-22.
133. Garovic VD, Hayman SR. Hypertension in pregnancy: an emerging risk factor for cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Nephrol*2007 Nov;3(11):613-22.
134. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension*2005 Nov;46(5):1077-85.
135. Davison JM, Homuth V, Jeyabalan A, Conrad KP, Karumanchi SA, Quaggin S, et al. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol*2004 Sep;15(9):2440-8.
136. Gleicher N. Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature. *Am J Obstet Gynecol*2007 Jan;196(1):5 e1-7.
137. Crowley P. Antenatal corticosteroids--current thinking. *Bjog*2003 Apr;110 Suppl 20:77-8.
138. Crowley P. WITHDRAWN: Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*2006(3):CD000065.
139. van Runnard Heimel PJ, Franx A, Schobben AF, Huisjes AJ, Derks JB, Bruinse HW. Corticosteroids, pregnancy, and HELLP syndrome: a review. *Obstet Gynecol Surv*2005 Jan;60(1):57-70; quiz 3-4.
140. Isler CM, Magann EF, Rinehart BK, Terrone DA, Bass JD, Martin JN, Jr. Dexamethasone compared with betamethasone for glucocorticoid treatment of postpartum HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*2003 Mar;80(3):291-7.
141. Magann EF, Perry KG, Jr., Meydrech EF, Harris RL, Chauhan SP, Martin JN, Jr. Postpartum corticosteroids: accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol*1994 Oct;171(4):1154-8.
142. Matchaba P, Moodley J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*2004(1):CD002076.
143. O'Brien JM. Dexamethasone, HELLP syndrome, and study design. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*2006;195(6):e13-e4.
144. Jones SL. HELLP! A cry for laboratory assistance: a comprehensive review of the HELLP syndrome highlighting the role of the laboratory. *Hematopathol Mol Hematol*1998;11(3-4):147-71.
145. Pados G, Camus M, Van Steirteghem A, Bonduelle M, Devroey P. The evolution and outcome of pregnancies from oocyte donation. *Hum Reprod*1994 Mar;9(3):538-42.

146. Wen SW, Demissie K, Yang Q, Walker MC. Maternal morbidity and obstetric complications in triplet pregnancies and quadruplet and higher-order multiple pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Jul;191(1):254-8.
147. Heller CS, Elliott JP. High-order multiple pregnancies complicated by HELLP syndrome. A report of four cases with corticosteroid therapy to prolong gestation. *J Reprod Med* 1997 Nov;42(11):743-6.
148. Dreyfus M, Tissier I, Ndocko MA, Denoual I, Baldauf JJ, Ritter J. Corticosteroid therapy for conservative management in marginally-viable pregnancy complicated by HELLP syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999 Aug;85(2):233-4.
149. Boyer-Neumann C. *EMC - Hématologie* 2005;2(2):132-43.
150. Onrust S, Santema JG, Aarnoudse JG. Pre-eclampsia and the HELLP syndrome still cause maternal mortality in The Netherlands and other developed countries; can we reduce it? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999 Jan;82(1):41-6.
151. Xu B, Makris A, Thornton C, Hennessy A. Glucocorticoids inhibit placental cytokines from cultured normal and preeclamptic placental explants. *Placenta* 2005 Sep-Oct;26(8-9):654-60.
152. Ejaz AA, Mu W, Kang DH, Roncal C, Sautin YY, Henderson G, et al. Could uric acid have a role in acute renal failure? *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 Jan;2(1):16-21.
153. Williams KP, Galerneau F. The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2002 Aug;24(8):628-32.
154. Chanrachakul B, Pipkin FB, Khan RN. Contribution of coupling between human myometrial beta2-adrenoreceptor and the BK(Ca) channel to uterine quiescence. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004 Dec;287(6):C1747-52.
155. Faas MM, Schuiling GA, Baller JF, Visscher CA, Bakker WW. A new animal model for human preeclampsia: ultra-low-dose endotoxin infusion in pregnant rats. *Am J Obstet Gynecol* 1994 Jul;171(1):158-64.
156. Terrone DA, Rinehart BK, May WL, Moore A, Magann EF, Martin JN, Jr. Leukocytosis is proportional to HELLP syndrome severity: evidence for an inflammatory form of preeclampsia. *South Med J* 2000 Aug;93(8):768-71.
157. Stratta P, Canavese C, Colla L, Dogliani M, Bussolino F, Bianco O, et al. Acute renal failure in preeclampsia-eclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1987;24(4):225-31.
158. Mjahed K, Alaoui SY, Barrou L. Acute renal failure during eclampsia: incidence risks factors and outcome in intensive care unit. *Ren Fail* 2004 May;26(3):215-21.

159. Lim SK. Consequences of haemolysis without haptoglobin. *Redox Rep*2001;6(6):375-8.
160. Rodriguez Gonzalez D, Godina Gallardo M, Hernandez Chavez A, Ramirez Garcia A, Hernandez Camarena R. [Severe pre-eclampsia, HELLP syndrome and renal failure]. *Ginecol Obstet Mex*1998 Feb;66:48-51.
161. Gilbert WM, Danielsen B. Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*2003 Jun;188(6):1596-9; discussion 9-601.
162. Martin JN, Jr., Files JC, Blake PG, Perry KG, Jr., Morrison JC, Norman PH. Postpartum plasma exchange for atypical preeclampsia-eclampsia as HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol*1995 Apr;172(4 Pt 1):1107-25; discussion 25-7.
163. 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 Jan;180(1 Pt 1):221-5.
164. Romero Arauz JF, Lara Gonzalez AL, Ramos Leon JC, Izquierdo Puente JC. [Maternal morbidity and mortality in HELLP Syndrome]. *Ginecol Obstet Mex*2001 May;69:189-93.
165. Beye MD, Diouf E, Bah MD, Ndoye-Diop M, Kane O, Sall-Ka B. [Intensive care management of HELLP syndrome in Dakar]. *Ann Fr Anesth Reanim*2006 Mar;25(3):291-5.
166. Osmanagaoglu MA, Osmanagaoglu S, Ulusoy H, Bozkaya H. Maternal outcome in HELLP syndrome requiring intensive care management in a Turkish hospital. *Sao Paulo Med J*2006 Mar 2;124(2):85-9.
167. SelCuk NY, Odabas AR, Cetinkaya R, Tonbul HZ, San A. Frequency and outcome of patients with acute renal failure have more causes than one in etiology. *Ren Fail*2000;22(4):459-64.

ANEXOS

ESTUDO DE AGREGAÇÃO FAMILIAR EM ECLAMPSIA E SÍNDROME HELLP

I. IDENTIFICAÇÃO:

Data ____/____/____ Registro na MEJC: _____

Nome: _____
 Idade: _____ anos. Data de nascimento: ____/____/____
 Endereço: _____ Nº: _____ Apto.: _____ Bloco: _____
 Bairro: _____ Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____
 Fone: () _____

II. INQUÉRITO FAMILIAR:

Pessoa para contato: _____
 Endereço: _____ Nº: _____ Apto.: _____ Bloco: _____
 Bairro: _____ Cidade: _____ Estado: _____
 CEP: _____

Mãe: Viva? (0)Não (1)Sim

Já teve:	HAS crônica:	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Em qual gestação?	(1) 1ª (2) outra (3) não sabe
	Pré-eclâmpsia:	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Em qual gestação?	(1) 1ª (2) outra (3) não sabe
	Eclâmpsia:	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Em qual gestação?	(1) 1ª (2) outra (3) não sabe
	HELLP:	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Em qual gestação?	(1) 1ª (2) outra (3) não sabe

Nº de irmãs: ____ Alguma teve:

HAS crônica:	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Quantas? ____	Em qual gestação?	(1) 1ª (2) outra (3) não sabe
Pré-eclâmpsia:	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Quantas? ____	Em qual gestação?	(1) 1ª (2) outra (3) não sabe
Eclâmpsia:	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Quantas? ____	Em qual gestação?	(1) 1ª (2) outra (3) não sabe
HELLP:	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Quantas? ____	Em qual gestação?	(1) 1ª (2) outra (3) não sabe

Nº de irmãos: ____ Alguma mulher de irmão seu (cunhada) já teve:

HAS crônica:	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Quantas? ____	Em qual gestação?	(1) 1ª (2) outra (3) não sabe
Pré-eclâmpsia:	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Quantas? ____	Em qual gestação?	(1) 1ª (2) outra (3) não sabe
Eclâmpsia:	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Quantas? ____	Em qual gestação?	(1) 1ª (2) outra (3) não sabe
HELLP:	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Quantas? ____	Em qual gestação?	(1) 1ª (2) outra (3) não sabe

Outra parenta sua (avó, tia ou prima)

Já teve:	HAS crônica:	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Quem? _____
	Pré-eclâmpsia:	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Quem? _____
	Eclâmpsia:	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Quem? _____
	HELLP:	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Quem? _____

A mãe do pai deste seu filho (sogra):

Já teve:	HAS crônica:	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Em qual gestação?	(1) 1ª (2) outra (3) não sabe
	Pré-eclâmpsia:	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Em qual gestação?	(1) 1ª (2) outra (3) não sabe
	Eclâmpsia:	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Em qual gestação?	(1) 1ª (2) outra (3) não sabe
	HELLP:	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Em qual gestação?	(1) 1ª (2) outra (3) não sabe

Alguma irmã do pai deste bebê (cunhada)

já teve:	HAS crônica:	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Quantas? ____
	Pré-eclâmpsia:	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Quantas? ____
	Eclâmpsia:	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Quantas? ____
	HELLP:	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Quantas? ____

Alguma mulher dos irmãos de pai deste bebê (co-cunhada)

já teve:	HAS crônica:	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Quantas? ____
	Pré-eclâmpsia:	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Quantas? ____
	Eclâmpsia:	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Quantas? ____
	HELLP:	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Quantas? ____

Algum outro parente do pai de seu bebê (avó, tia ou prima dele)

Já teve: HAS crônica: (0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim Quem? _____
 Pré-eclâmpsia: (0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim Quem? _____
 Eclâmpsia: (0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim Quem? _____
 HELLP: (0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim Quem? _____

Como contactar seus familiares que tiveram pressão alta na gravidez?

III ANTECEDENTES PESSOAIS GINECO-OBSTÉTRICOS:

Gesta	_____	Prematuros	_____	
Para	_____	Abortos espontâneos	_____	
Partos vaginais	_____	Abortos provocados	_____	
Cesáreas	_____	Natimortos	_____	
RN > 4000g	_____	Óbitos na 1 ^o semana	_____	
Nº de filhos vivos	_____	RN < 2500g	_____	Óbitos após 1 ^o sem. _____

IV. ANTECEDENTES PESSOAIS PATOLÓGICOS:

1. Pré-eclâmpsia	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Mesmo pai (parceiro)?	(1)Não (2)Sim
2. Eclâmpsia	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Mesmo pai (parceiro)?	(1)Não (2)Sim
3. HELLP	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Mesmo pai (parceiro)?	(1)Não (2)Sim
4. Hipertensão crônica	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim		
5. Diabetes	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim		
6. Hipertireoidismo	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim		
7. Hipotireoidismo	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim		
8. Bócio	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim		
9. Faz Hemodiálise	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim		
10. Lupus eritematoso	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim		
11. Outra collagenose	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim		
12. Coag. Intrav. Disem.	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim		
13. AVC	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim		
14. Embolia pulmonar	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim		
15. Trombose venosa perifér.	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim		
16. Insuficiência cardíaca	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim		
17. Edema agudo pulmão	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim		
18. Esquistossomose	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim		
19. Hepatite	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim		
20. Transfusão sangüínea	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim		
21. Cirurgias	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Qual? _____	
22. Alergias	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Qual? _____	

Outros: _____

V. ANTECEDENTES FAMILIARES:

1. Diabetes	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Quem? _____
2. Epilepsia	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Quem? _____
3. Gemelaridade	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Quem? _____
4. Malformações congênitas	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Quem? _____ Qual? _____
5. HAS crônica	(0)Não sabe; (1)Não; (2)Sim	Quem? _____

VI. GESTAÇÃO ATUAL:

PRÉ-NATAL: (1)Não (2)Sim LOCAL (1) MEJC (2) OUTRO _____
 Mês de Início: _____ N° Consultas _____

DUM ____ / ____ / ____

DPP ____ / ____ / ____

IG (DUM) ____ sem ____ dias IG (US) ____ sem ____ dias Em: ____ / ____ / ____

IG em que a PA se elevou pela 1ª vez: ____ semanas ou ____ meses.

IG em que foi firmado o diagnostico de hipertensão: ____ semanas ou ____ meses.

VII. ANAMNESE:

Não sabe= 0

Não = 1

Sim = 2

() Convulsões	() Tosse com expectoração	() Edema facial	() Dor precordial
() Cefaléia	() Tosse seca	() Edema em MMII	() Dor epigástrica/HCD
() Tonturas	() Cansaço	() Epistaxe	() Náuseas
() Vista turva	() Dispneia	() Hemorragia	() Colúria
() Vômitos	() Ortopnéia	() Sangramento transvaginal	() Febre
() Palpitações	() Escarros hemoptóicos	() Perda de líquido amniótico	() Outro _____

VIII. MEDICAÇÃO EM USO:

() Hipotensor	(1)Não; (2)Sim	Nome: _____	Dose _____
() Anticonvulsivante	(1)Não; (2)Sim	Nome: _____	Dose _____
() Insulina	(1)Não; (2)Sim	Nome: _____	Dose _____
() Vitaminas	(1)Não; (2)Sim	Nome: _____	Dose _____
() Sulfato ferroso	(1)Não; (2)Sim	Nome: _____	Dose _____

Outros: _____

IX. EXAMES COMPLEMENTARES

PROTEINÚRIA DE FITA () (0) negativa (1) + (2) ++ (3) +++ (4) ++++

PROTEINÚRIA DE 24 horas _____ mg/24/ h.

FUNDO DE OLHO: (0) Normal (1) Vasoespasmo arteriolar (2) dilatação venosa (3) cruzamentos patológicos
 (4) hemorragias/exsudatos (5) edema de papila (6) descolamento de retina
 (7) artérias em fio de prata (8) artérias em fio de cobre

CLASSIFICAÇÃO: () (0) Normal (1) Grau I de KW (2) Grau II de KW (3) Grau III de KW (4) Grau IV de KW

CTG: (data ____ / ____ / ____) () 1 = Reativo 2 = Hipoativo/Reativo 3 = Hipoativo/Hiporeativo 4 = Não reativo
 CONTRAÇÕES () 1 = ausentes 2 = presentes

US. OBST.: (data ____ / ____ / ____) Idade gestacional: _____
 () 1 = Normal; 2 = RCIU;

Líq. Amniótico: ILA () 1 = Normal 2 = Oligodrâmnio 3 = Polidrâmnio

Placenta: Grau ____ ; Localização _____

Peso fetal _____ g + ou - _____ g ; Malformação fetal: (1) Não (2) Sim

DOPPLER: (data ____ / ____ / ____) (1) Normal IR cerebral média _____ IR da umbilical _____ Relação C/U _____

AMNIOCENTESE: ____ / ____ / ____ (1) Normal (2) Anormal:
 Cor _____ Grumos: (1)Não (2)Sim; Mecônio: (1)Não (2)Sim

TESTE DE CLEMENTS: (data ____ / ____ / ____) Feto: (1) Maduro (2) Imaturo

OUTROS _____

X. PARTO:

DATA: ____ / ____ / ____

COMPLICAÇÕES: (1) não (2) sim

CORDÃO UMBILICAL: ()

I.G.: ____ sem. e ____ dias.

LOCAL:

01() MEJC

02() Outro hospital

03() Em casa

() hemorragia

() hipotensão

() choque

() DPP

() Convulsão

() Óbito

Outras _____

1 = Normal

2 = Circular

3 = Nó verdadeiro

TIPO: ()

1 = Eutócico

2 = Fórceps de alívio

3 = Distócico com manobras

4 = Cesárea. Qual indicação? _____

ANESTESIA: ()

1 = local

2 = peridural

3 = peridural contínua

4 = raque

5 = geral

6 = nenhuma

LAQUEADURA: (1) não (2) sim

EXAME DA PLACENTA:

XI. INTERCORRÊNCIAS E COMPLICAÇÕES DESTA GRAVIDEZ E PUERPÉRIO: (1) não (2) sim

() Rotura hepática

() HELLP

() Hemorragia

() Deiscência

() Descolam/ retina

() Pré-eclâmpsia

() Insuf. respiratória

() Discrasia

() Oligúria

() AVC

() Eclâmpsia

() Insuficiência renal

() Trombose perifér.

() Oligoâmnio

() Coma

() Hipert. transitória

() Insuf. cardíaca

() Infecção puerperal

() RCIU

() Diálise

() HAS cr. + DHEG

() Ed. ag. Pulmão

() Convulsão

() Óbito

XII. DIAGNÓSTICO PROVISÓRIO:**XIII. DIAGNÓSTICO****DEFINITIVO:** _____**XIV. RECÉM NASCIDO 1**

Sexo _____

Peso _____

APGAR _____

Capurro _____

INTERCORRÊNCIAS: 1=não 2=sim

Nascido vivo ()

Morto ()

Morto macerado ()

UTI neonatal ()

Anóxia ()

SDR ()

Icterícia ()

Taquipnéia transitória ()

Morte perinatal ()

Nº DIAS INTERNAMENTO: _____

XIV. MEDICAÇÃO USADA: PREENCHER OS PARENTESES COM 1=NÃO E 2=SIM * (Dose total)

HIPOSENSORES LENTOS: DOSE MÁXIMA:
☐ Metildopa (Aldomet) _____ mg _____ X dia
☐ Atenolol (Atenol) _____ mg _____ X dia
☐ Nifedipina oral (Oxcord) _____ mg _____ X dia
☐ Outro _____

ANTICONVULSIVANTES: DOSE MÁXIMA:
☐ Sulfato de Mg (Ataque) _____ g
☐ Sulfato de Mg (Manut.)* _____ g/h por _____ horas
☐ Diazepan _____ mg _____ X dia
☐ Hidantoina (Hidantal) _____ mg _____ X dia
☐ Outros _____

HIPOSENSORES RÁPIDOS: DOSE MÁXIMA:
☐ Hidralazina _____ mg _____ X dia
☐ Nifedipina SL _____ mg _____ X dia
☐ Nitroprussiato (Nipride) _____ mg _____ X dia
☐ Outro _____

SANGUE E DERIVADOS: DOSE MÁXIMA
☐ Albumina
☐ Plasma _____ U de _____ ml / dia
☐ Concentrado hemácias _____ U de _____ ml / dia
☐ Crioprecipitado _____ U de _____ ml / dia
 Outros: _____

OUTRAS DROGAS: DOSE MÁXIMA:
☐ Cedilanide _____ mg _____ X dia
☐ Furosemida (Lasix) _____ mg _____ X dia
☐ Betametasona (Celestone) _____ mg _____ X dia Nº dias _____
☐ Dexametasona _____ mg _____ X dia Nº dias _____
☐ Outras _____

ANTIBIÓTICOS

☐ Profilático
☐ Terapêutico

ANTIDIABÉTICOS: DOSE MÁXIMA: _____ :
☐ Insulina NPH _____
☐ Insulina Simples _____
☐ Hipoglicemiantes orais _____
☐ Outro _____

XV. ALTA:

Data ____ / ____ / ____

evolução ()

MEDICAÇÃO DE ALTA: _____

Nº de dias de internamento _____

1 = bem

2 = transferida

PA na ALTA: _____ X _____ mmHg

3 = óbito

XVI. EXAME FÍSICO:

Entrada - Dia:

I. AVAL. NEUROLÓGICA Abertura dos olhos () 1 = espontânea 2 = ordem verbal 3 = estímulo doloroso 4 = não abre Melhor resposta verbal () 1 = orientado 2 = confuso 3 = sons incompreensíveis 4 = palavras impróprias 5 = não responde Resposta motora () 1 = obedece ordem 2 = localiza dor 3 = não reage a dor Pupilas () 1 = iso 2 = aniso 3 = midríase D () E () 4 = miose D () E () Fotorreação () 1 = positiva 2 = negativa 3 = diminuída Rigidez de nuca () 1 = sim 2 = não Sinal de localização () 1 = sim 2 = não Convulsões: () 1 = não 2 = generalizadas 3 = focais II. PELE E MUCOSAS Temperatura () 1 = afebril 2 = febril 3 = hipotermia Grau de hidratação () 1 = hidratado 2 = desidratado Cor () 1 = corado 2 = descorado Icterícia () 0 = anictérico 1 = icterico (+) 2 = (++) 3 = (+++) 4 = (++++) Petéquias () 1 = sim 2 = não Equimoses () 1 = sim 2 = não	Sangramento 1 = sim 2 = não () local de punção () olhos () mucosa oral () episiotomia () cicatriz cirúrgica () loqueação Edema 1 = sim 2 = não () ausente () face () MMII(+)/4 () mãos () MMII (+ +)/4 () parede abdominal () MMII (+++) / 4 () genitália () MMII (++++) / 4 () anasarca () generalizado leve III. CARDIOVASCULAR Frequência cardíaca () 1 = normal 2 = taquicardia (≥ 100bpm) 3 = bradicardia (≤ 60 bpm) Ritmo () 1 = regular 2 = irregular Pressão arterial inicial _____ mmHg média das 24 horas _____ mmHg maior valor nas 24h _____ mmHg menor valor nas 24h _____ mmHg Ausculata cardíaca () 1 = atrito 2 = hipofonese 3 = hiperfonese IV. RESPIRATÓRIO Padrão () 1 = eupnéico 2 = dispnéico 3 = taquidispnéico 4 = bradispnéico Artefatos () 1 = cateter nasal 2 = cateter nasofaríngeo 3 = nebulizador 4 = respirador 5 = cânula orotraqueal Murmúrio vesicular () 1 = presente 2 = ausente 3 = diminuído local: _____ Ruidos adventícios () 1 = roncos 2 = sibilos 3 = estertores local: _____	V. GASTROINTESTINAL Abdome 1 = sim 2 = não () plano () distendido () globoso () flácido () rígido () doloroso à palpação epigástrica () timpânico () ascítico hepatomegalia () 1 = sim 2 = não VI. GÊNITO-URINÁRIO Eliminação de urina () 1 = sonda vesical de demora 2 = sonda vesical de alívio 3 = micção espontânea aspecto da urina () 1 = hemoglobinúria 2 = hematúria 3 = concentrada 4 = límpida 5 = presença de sedimentos volume / horário () 1 = NI s/ estímulo 2 = necessita estímulo 3 = oligúria mesmo c/ estímulo 4 = anúria 5 = poliúria 6 = disúria VII. TIREÓIDE () 1 = normal 2 = palpável 3 = bócio difuso 4 = bócio nodular VIII. GINECO-OBSTÉTRICO: FCF () 1 = normal 2 = bradicardia 3 = taquicardia Apresentação () 1 = apresentação cefálica 2 = apresentação pélvica 3 = apresentação córmica Contrações uterinas () 1 = contrações uterinas presentes 2 = contrações uterinas ausentes Tônus uterino () 1 = normal 2 = hipertônico
---	---	---

➤ 24 horas – Dia:

I. AVAL. NEUROLÓGICA Abertura dos olhos () 1 = espontânea 2 = ordem verbal 3 = estímulo doloroso 4 = não abre Melhor resposta verbal () 1 = orientado 2 = confuso 3 = sons incompreensíveis 4 = palavras impróprias 5 = não responde Resposta motora () 1 = obedece ordem 2 = localiza dor 3 = não reage a dor Pupilas () 1 = iso 2 = aniso 3 = midríase D () E () 4 = miose D () E () Fotorreação () 1 = positiva 2 = negativa 3 = diminuída Rigidez de nuca () 1 = sim 2 = não Sinal de localização () 1 = sim 2 = não Convulsões: () 1 = não 2 = generalizadas 3 = focais II. PELE E MUCOSAS Temperatura () 1 = afebril 2 = febril 3 = hipotermia Grau de hidratação () 1 = hidratado 2 = desidratado Cor () 1 = corado 2 = descorado Icterícia () 0 = anictérico 1 = icterico (+) 2 = (++) 3 = (+++) 4 = (++++) Petéquias () 1 = sim 2 = não Equimoses () 1 = sim 2 = não	Sangramento 1 = sim 2 = não () local de punção () olhos () mucosa oral () episiotomia () cicatriz cirúrgica () loqueação Edema 1 = sim 2 = não () ausente () face () MMII(+)/4 () mãos () MMII (+ +)/4 () parede abdominal () MMII (+++) / 4 () genitália () MMII (++++)/ 4 () anasarca () generalizado leve III. CARDIOVASCULAR Frequência cardíaca () 1 = normal 2 = taquicardia (≥ 100bpm) 3 = bradicardia (≤ 60 bpm) Ritmo () 1 = regular 2 = irregular Pressão arterial inicial _____ mmHg média das 24 horas _____ mmHg maior valor nas 24h _____ mmHg menor valor nas 24h _____ mmHg Ausculta cardíaca () 1 = atrito 2 = hipofonese 3 = hiperfonese IV. RESPIRATÓRIO Padrão () 1 = eupnéico 2 = dispnéico 3 = taquidispnéico 4 = bradispnéico Artefatos () 1 = cateter nasal 2 = cateter nasofaríngeo 3 = nebulizador 4 = respirador 5 = cânula orotraqueal Murmúrio vesicular () 1 = presente 2 = ausente 3 = diminuído local: _____ Ruidos adventícios () 1 = roncos 2 = sibilos 3 = estertores local: _____	V. GASTROINTESTINAL Abdome 1 = sim 2 = não () plano () distendido () globoso () flácido () rígido () doloroso à palpação epigástrica () timpânico () ascítico hepatomegalia () 1 = sim 2 = não VI. GÊNITO-URINÁRIO Eliminação de urina () 1 = sonda vesical de demora 2 = sonda vesical de alívio 3 = micção espontânea aspecto da urina () 1 = hemoglobinúria 2 = hematúria 3 = concentrada 4 = límpida 5 = presença de sedimentos volume / horário () 1 = NI s/ estímulo 2 = necessita estímulo 3 = oligúria mesmo c/ estímulo 4 = anúria 5 = poliúria 6 = disúria VII. TIREÓIDE () 1 = normal 2 = palpável 3 = bócio difuso 4 = bócio nodular VIII. GINECO-OBSTÉTRICO: FCF () 1 = normal 2 = bradicardia 3 = taquicardia Apresentação () 1 = apresentação cefálica 2 = apresentação pélvica 3 = apresentação córmica Contrações uterinas () 1 = contrações uterinas presentes 2 = contrações uterinas ausentes Tônus uterino () 1 = normal 2 = hipertônico
---	--	---

➤ 48 horas – Dia:

I. AVAL. NEUROLÓGICA Abertura dos olhos () 1 = espontânea 2 = ordem verbal 3 = estímulo doloroso 4 = não abre Melhor resposta verbal () 1 = orientado 2 = confuso 3 = sons incompreensíveis 4 = palavras impróprias 5 = não responde Resposta motora () 1 = obedece ordem 2 = localiza dor 3 = não reage a dor Pupilas () 1 = iso 2 = aniso 3 = midríase D () E () 4 = miose D () E () Fotorreação () 1 = positiva 2 = negativa 3 = diminuída Rigidez de nuca () 1 = sim 2 = não Sinal de localização () 1 = sim 2 = não Convulsões: () 1 = não 2 = generalizadas 3 = focais II. PELE E MUCOSAS Temperatura () 1 = afebril 2 = febril 3 = hipotermia Grau de hidratação () 1 = hidratado 2 = desidratado Cor () 1 = corado 2 = descorado Icterícia () 0 = anictérico 1 = icterico (+) 2 = (++) 3 = (+++) 4 = (++++) Petéquias () 1 = sim 2 = não Equimoses () 1 = sim 2 = não	Sangramento 1 = sim 2 = não () local de punção () olhos () mucosa oral () episiotomia () cicatriz cirúrgica () loqueação Edema 1 = sim 2 = não () ausente () face () MMII(+)/4 () mãos () MMII (+ +)/4 () parede abdominal () MMII (+++) / 4 () genitália () MMII (++++) / 4 () anasarca () generalizado leve III. CARDIOVASCULAR Frequência cardíaca () 1 = normal 2 = taquicardia (≥ 100bpm) 3 = bradicardia (≤ 60 bpm) Ritmo () 1 = regular 2 = irregular Pressão arterial inicial _____ mmHg média das 24 horas _____ mmHg maior valor nas 24h _____ mmHg menor valor nas 24h _____ mmHg Ausculta cardíaca () 1 = atrito 2 = hipofonese 3 = hiperfonese IV. RESPIRATÓRIO Padrão () 1 = eupnéico 2 = dispnéico 3 = taquidispnéico 4 = bradispnéico Artefatos () 1 = cateter nasal 2 = cateter nasofaríngeo 3 = nebulizador 4 = respirador 5 = cânula orotraqueal Murmúrio vesicular () 1 = presente 2 = ausente 3 = diminuído local: _____ Ruidos adventícios () 1 = roncos 2 = sibilos 3 = estertores local: _____	V. GASTROINTESTINAL Abdome 1 = sim 2 = não () plano () distendido () globoso () flácido () rígido () doloroso à palpação epigástrica () timpânico () ascítico hepatomegalia () 1 = sim 2 = não VI. GÊNITO-URINÁRIO Eliminação de urina () 1 = sonda vesical de demora 2 = sonda vesical de alívio 3 = micção espontânea aspecto da urina () 1 = hemoglobinúria 2 = hematúria 3 = concentrada 4 = límpida 5 = presença de sedimentos volume / horário () 1 = NI s/ estímulo 2 = necessita estímulo 3 = oligúria mesmo c/ estímulo 4 = anúria 5 = poliúria 6 = disúria VII. TIREÓIDE () 1 = normal 2 = palpável 3 = bócio difuso 4 = bócio nodular VIII. GINECO-OBSTÉTRICO: FCF () 1 = normal 2 = bradicardia 3 = taquicardia Apresentação () 1 = apresentação cefálica 2 = apresentação pélvica 3 = apresentação córmica Contrações uterinas () 1 = contrações uterinas presentes 2 = contrações uterinas ausentes Tônus uterino () 1 = normal 2 = hipertônico
---	--	---

I. AVAL. NEUROLÓGICA Abertura dos olhos () 1 = espontânea 2 = ordem verbal 3 = estímulo doloroso 4 = não abre Melhor resposta verbal () 1 = orientado 2 = confuso 3 = sons incompreensíveis 4 = palavras impróprias 5 = não responde Resposta motora () 1 = obedece ordem 2 = localiza dor 3 = não reage a dor Pupilas () 1 = iso 2 = aniso 3 = midríase D () E () 4 = miose D () E () Fotorreação () 1 = positiva 2 = negativa 3 = diminuída Rigidez de nuca () 1 = sim 2 = não Sinal de localização () 1 = sim 2 = não Convulsões: () 1 = não 2 = generalizadas 3 = focais II. PELE E MUCOSAS Temperatura () 1 = afebril 2 = febril 3 = hipotermia Grau de hidratação () 1 = hidratado 2 = desidratado Cor () 1 = corado 2 = descorado Icterícia () 0 = anictérico 1 = icterico (+) 2 = (++) 3 = (+++) 4 = (++++) Petéquias () 1 = sim 2 = não Equimoses () 1 = sim 2 = não	Sangramento 1 = sim 2 = não () local de punção () olhos () mucosa oral () episiotomia () cicatriz cirúrgica () loqueação Edema 1 = sim 2 = não () ausente () face () MMII(+)/4 () mãos () MMII (+ +)/4 () parede abdominal () MMII (+++) / 4 () genitália () MMII (++++) / 4 () anasarca () generalizado leve III. CARDIOVASCULAR Frequência cardíaca () 1 = normal 2 = taquicardia (≥ 100bpm) 3 = bradicardia (≤ 60 bpm) Ritmo () 1 = regular 2 = irregular Pressão arterial inicial _____ mmHg média das 24 horas _____ mmHg maior valor nas 24h _____ mmHg menor valor nas 24h _____ mmHg Ausculta cardíaca () 1 = atrito 2 = hipofonese 3 = hiperfonese IV. RESPIRATÓRIO Padrão () 1 = eupnéico 2 = dispnéico 3 = taquidispnéico 4 = bradispnéico Artefatos () 1 = cateter nasal 2 = cateter nasofaríngeo 3 = nebulizador 4 = respirador 5 = cânula orotraqueal Murmúrio vesicular () 1 = presente 2 = ausente 3 = diminuído local: _____ Ruídos adventícios () 1 = roncos 2 = sibilos 3 = estertores local: _____	V. GASTROINTESTINAL Abdome 1 = sim 2 = não () plano () distendido () globoso () flácido () rígido () doloroso à palpação epigástrica () timpânico () ascítico hepatomegalia () 1 = sim 2 = não VI. GÊNITO-URINÁRIO Eliminação de urina () 1 = sonda vesical de demora 2 = sonda vesical de alívio 3 = micção espontânea aspecto da urina () 1 = hemoglobinúria 2 = hematúria 3 = concentrada 4 = límpida 5 = presença de sedimentos volume / horário () 1 = NI s/ estímulo 2 = necessita estímulo 3 = oligúria mesmo c/ estímulo 4 = anúria 5 = poliúria 6 = disúria VII. TIREÓIDE () 1 = normal 2 = palpável 3 = bócio difuso 4 = bócio nodular VIII. GINECO-OBSTÉTRICO: FCF () 1 = normal 2 = bradicardia 3 = taquicardia Apresentação () 1 = apresentação cefálica 2 = apresentação pélvica 3 = apresentação córmica Contrações uterinas () 1 = contrações uterinas presentes 2 = contrações uterinas ausentes Tônus uterino () 1 = normal 2 = hipertônico
---	--	---

XVII. EXAMES LABORATORIAIS:

	DIA 0	DIA 1	DIA 2
DATA			
01() Glicose (> 90 mg %)			
02() Uréia (>20 mg%)			
03() Creat. (>0.8 mg%)			
04() Ác. úrico (>4mg%)			
05() Fosfatase alcalina			
06() Antitrombina			
07() D-dímero			
08() TGO (= ou > 70 U/ml)			
09() TGP (= ou >60 U/ml)			
10() DHL (= ou >300 U/ml)			
11() BT (> 1.2 mg%)			
12() BI (>0.8 mg%)			
13() BD (>0.3 mg%)			
14() Ht (< 33 %)			
15() Hb (< 11g/dl)			
16() Plaquetas(<150000)			
17() Leucocitos(>10000)			
18() Bast>5%-Meta>1% sim – não			
19() Esquizócitos sim – não			
20() Equinócitos sim – não			
21() Crenócitos			
22() TP(>13 seg ou < 70 %)			
23() TTP (= ou > 45 seg)			
24() TT (> 15 seg / 60 seg)			
25() Fibrinogênio(<150 mg/dl)			
26() Outros			
27() Gama-GT			

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Redução da morbi-mortalidade na Síndrome HELLP completa com o uso de altas doses de dexametasona. UFRN; Marcos Dias Leão ,Ana Cristina Pinheiro Fernandes, Selma M. B. Jeronimo, Maria Hebe Nóbrega Galvão de Oliveira, e Patricia Costa Fonsêca Meirelles Bezerra.

OBJETIVO

Este estudo envolve pesquisa, tendo como objetivo avaliar a possível redução da morbi-mortalidade na Síndrome HELLP com o uso de altas doses de dexametasona, que será administrado em três doses de 10 mg (01 ampola de 2,5 ml na concentração de 4,0 mg por ml) intravenosa (na veia),no momento do diagnóstico, após 12 e 24h. Nós estamos convidando você a participar deste estudo, porque você está apresentando quadro clínico compatível com esta patologia. Para isto, nós faremos coleta de sangue no momento do diagnóstico clínico e após 24,48 e 72 horas.

PROCEDIMENTOS

Procedimentos a serem realizados para aqueles que concordarem em participar do projeto:

1. Responder um questionário referente a saúde;
2. Realização de exame físico;
3. Coleta de sangue (20 ml);
4. Avaliação clínica;

RISCOS

Os riscos possíveis associados a participação neste estudo são os seguintes: Os riscos relacionados a coleta de sangue são sangramentos ou equimoses, infecção no local de punção quase sempre auto-limitado. Devido ao curto período de administração do corticóide há poucos relatos de complicações diretamente relacionado a este procedimento : hiperglicemia,hipertensão,retenção hídrica ,hipernatremia e hiperpotassemia, todos estes serão monitorados durante o estudo .

BENEFÍCIOS

Os benefícios em participar deste estudo são individuais e coletivos, nos quais você e os membros de sua família serão avaliados. Os benefícios individuais são aqueles decorrente de estarmos reduzindo a morbidade e mortalidade relacionada a esta enfermidade. Todo o seu tratamento será realizado na Maternidade Escola Januário Cicco, e para problemas médicos mais complexos, você será encaminhado de acordo com a sua necessidade clínica para o hospital de referência para o seu caso. Este estudo não reembolsará por tratamento realizado. E o coletivo é que poderemos estar contribuindo para a redução da mortalidade desta enfermidade e de sua morbidade.

CONFIDENCIALIDADE DO ESTUDO

Registro da participação neste estudo será mantido confidencial, até o limite permitido pela lei. No entanto, agências Federais que regulamentam no Brasil, o comitê de ética da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, podem inspecionar e copiar registros pertinentes a pesquisa e estes podem conter informações identificadoras. Nós guardaremos os registros de cada indivíduo, em sala trancada, e somente os pesquisadores trabalhando na equipe terão acesso a estas informações. Cada indivíduo receberá um número para ser utilizado no laboratório. Se qualquer relatório ou publicação resultar deste trabalho, a identificação do paciente não será revelada. Resultados serão relatados de forma sumariada e indivíduo não será identificado.

DANO ADVINDO DA PESQUISA

Se houver algum dano ou se algum problema ocorrer decorrente desse estudo, tratamento médico será fornecido sem ônus para o paciente e será providenciado pela Dra. Selma Jeronimo e/ou médico que esteja trabalhando com ela.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Toda participação é voluntária. Não há penalidade para alguém que decidir não participar nesse estudo. Ninguém também será penalizado se decidir desistir de participar do estudo, em qualquer época.

PERGUNTAS

Estimulamos que vocês façam perguntas a respeito da pesquisa. Se houver alguma pergunta, por favor contacte a Dra Ana Cristina Pinheiro Fernandes (84-32023402) na enfermaria de Alto Risco da Maternidade Escola Januário Cicco -UFRN.

CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO

Estou de acordo com a participação no estudo descrito acima, me submetendo e também autorizando a participação de meus filhos menores. Fomos devidamente esclarecidos quanto aos objetivos da pesquisa, aos procedimentos aos quais seremos submetidos e dos possíveis riscos que possam advir de tal participação.

Foram garantidos esclarecimentos que venhamos a solicitar durante o curso da pesquisa e o direito de desistir da participação em qualquer momento, sem que nossa desistência implique em qualquer prejuízo a minha pessoa ou de minha família.

A nossa participação na pesquisa não implicará em custos ou prejuízos adicionais, sejam esses custos ou prejuízos de caráter econômico, social, psicológico ou moral. Foi nos garantido o anonimato e o sigilo dos dados referentes a nossa identificação.

Nome do indivíduo (letra de forma): Família Número: _____

Responsável

Testemunha

COMPROMISSO DO INVESTIGADOR

Eu discuti as questões acima apresentadas com os indivíduos participantes no estudo ou com o seu representante legalmente autorizado. É minha opinião que o indivíduo entende os riscos, benefícios e obrigações relacionadas a estes projeto.

Assinatura do Pesquisador

Data: ____ / ____ / ____

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)