

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
NEFROLOGIA

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EM PACIENTES COM
SÍNDROME HELLP
Dissertação de Mestrado

Autora: **SILVIA MARIA DORIGONI**

PORTO ALEGRE, 2001

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
NEFROLOGIA

**INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EM PACIENTES COM
SÍNDROME HELLP**

Silvia Maria Dorigoni

Dissertação de Mestrado apresentada como
requisito parcial para obtenção do título de
Mestre em Medicina: Nefrologia

Orientador: Prof. Dr ELVINO JOSÉ GUARDÃO BARROS

Co-orientador: Prof. Dr JOSÉ GERALDO LOPES RAMOS

Porto Alegre

2001

Em memória de meu pai, José Moacir

AGRADECIMENTOS

Desejo expressar meus agradecimentos a todos que colaboraram para a realização deste estudo, e, de modo especial,

- Ao **Prof. Dr. Elvino José Guardão Barros** pela orientação da dissertação, pelo estímulo para perseverar, pelo apoio constante, pelo exemplo de mestre, de humildade e humanidade.
- Ao **Prof. Dr. César Amauri Ribeiro da Costa** pelas valiosas orientações finais.
- Ao **Prof. Dr. Mário Wagner** pelas orientações na análise estatística.
- Ao **Prof. Dr. José Geraldo Lopes Ramos** por ter despertado em mim o interesse pela síndrome HELLP.
- À **Joana Presser Garcez** pelo auxílio na coleta de dados, revisão de prontuários, e tarefas de última hora.
- À **Janete Vettorazzi Stuczynski** pela coleta do banco de dados.
- Ao **Prof. Dr. Luis Felipe Gonçalves** pela oportunidade de ingressar no curso de pós-graduação da Nefrologia, abrindo novos horizontes para meu conhecimento médico
- Aos **meus pais Elvira e José Moacir**, pelo esforço dedicado a minha criação, pela tentativa de mostrar os caminhos corretos e pelo amor, apoio e incentivo nos momentos decisivos.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	pág 07
LISTA DE GRÁFICOS.....	pág 07
LISTA DE TABELAS.....	pág 07
LISTA DE ABREVIATURAS.....	pág 08
RESUMO.....	pág 10
ABSTRACT.....	pág 12
1 INTRODUÇÃO.....	pág 14
1.1 Pré-eclampsia e Eclampsia.....	pág 19
1.2 Síndrome HELLP.....	pág 23
1.2.1 Complicações Hematológicas.....	pág 26
1.2.2 Complicações Hepáticas.....	pág 28
1.2.3 Complicações Renais.....	pág 30
1.2.3.1 Insuficiência renal aguda.....	pág 30
1.3 Tratamento.....	pág 35
1.4 Objetivos.....	pág 39
2 PACIENTES E MÉTODOS.....	pág 40
2.1 Delineamento do Estudo.....	pág 41
2.2 População em Estudo.....	pág 41
2.3 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	pág 42
2.4 Variáveis em Estudo.....	pág 42

2.5 Logística	pág 44
2.6 Análise Laboratorial	pág 45
2.7 Método Estatístico	pág 49
2.8 Considerações Éticas	pág 49
3 RESULTADOS	pág 51
3.1 Características da Amostra	pág 52
3.2 Síndrome HELLP	pág 53
3.3 Insuficiência Renal	pág 55
3.3.1 Características	pág 55
3.3.2 Fatores associados	pág 57
3.3.3 Dados Laboratoriais	pág 59
3.3.4 Diálise	pág 64
3.4 Recém-nascidos	pág 66
4 DISCUSSÃO	pág 67
5 CONCLUSÕES	pág 84
ANEXOS	
ANEXO 1- Características individuais das gestantes que apresentaram insuficiência renal aguda (Grupo 1)	pág 87
ANEXO 2- Características individuais das gestantes que não apresentaram insuficiência renal aguda (Grupo 2)	pág 88
ANEXO 3 – Ficha de avaliação	pág 89
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	pág 91

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	pág 32
-----------------------	--------

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1	pág 55
------------------------	--------

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características gerais das gestantes com síndrome HELLP.....	pág 54
TABELA 2 - Sinais e sintomas em gestantes com síndrome HELLP.....	pág 55
TABELA 3 - Dados laboratoriais das gestantes com síndrome HELLP.....	pág 56
TABELA 4 - Características gerais das gestantes dos grupos 1 e 2.....	pág 58
TABELA 5 - Fatores associados ao desenvolvimento de IRA.....	pág 59
TABELA 6 - Estratificação dos níveis de bilirrubina nas gestantes dos grupos 1 e 2.....	pág 63
TABELA 7 - Perfil laboratorial das gestantes dos grupos 1 e 2.....	pág 64
TABELA 8 - Evolução das gestantes do grupo 1 submetidas à hemodiálise.....	pág 66
TABELA 9 - Características dos recém-nascidos das gestantes dos grupos 1 e 2...pág	67
TABELA 10 - Comparação de critérios diagnóstico para síndrome HELLP.....	pág 70

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT (SGPT)	alanina aminotransferase
AST (SGOT)	aspartato aminotransferase
ATP	adenosina trifosfato
CIVD	coagulação intravascular disseminada
DIAL	diálise
DPI	diálise peritoneal intermitente
ELLP	elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia
EQU	exame comum de urina
GESTA	número de gestações
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HD	hemodiálise
HEL	hemólise e elevação de enzimas hepáticas
HELLP	hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia
IGES	idade gestacional
IRA	insuficiência renal aguda
IRC	insuficiência renal crônica
KTTP	tempo de tromboplastina parcial
LDH	desidrogenase láctica
MED	medicação antihipertensiva
MgSO4	sulfato de magnésio
PA	pressão arterial
PN	parto normal
RM	ressonância magnética
SAMIS	Serviço de Arquivo Médico e Informática em Saúde
SARA	síndrome da angústia respiratória do adulto
TRANS	transfusão sangüínea

TCtomografia computadorizada

TPtempo de protrombina

UTIunidade de terapia intensiva

RESUMO

A síndrome HELLP ocorre em gestantes ou puérperas e é caracterizada pelo surgimento de hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia.

Desenvolve-se em aproximadamente 10% das gestantes com pré-eclampsia, sendo mais freqüente entre a 22^a e 36^a semanas de gestação. Insuficiência renal aguda é uma complicação freqüente e grave nessas pacientes. O objetivo deste estudo foi avaliar, em pacientes com síndrome HELLP, a prevalência de insuficiência renal aguda e estudar fatores a ela associados.

Foram estudadas 49 gestantes com síndrome HELLP, internadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de janeiro de 1990 a fevereiro de 2000. A elevação da creatinina sérica acima de de 1,5 mg/dl foi o critério utilizado para definir insuficiência renal aguda.

As pacientes foram divididas em dois grupos: Grupo 1-pacientes que apresentaram insuficiência renal aguda e Grupo 2-pacientes que não apresentaram alteração da função renal. O Grupo 1 foi constituído de 23 pacientes (46,9%), dos quais 13 pacientes (26,6%) recuperaram gradualmente a função renal e 10 pacientes (20,4%) necessitaram de tratamento dialítico. Dos pacientes submetidos à diálise, três pacientes recuperaram função renal e 3 permanecem em hemodiálise crônica (6,1%) por danos renais irreversíveis.

Ocorreram 6 óbitos (12,2%): 5 (10,2%) deles nas pacientes do grupo que desenvolveu insuficiência renal.

Concluimos que a insuficiência renal aguda e crônica foi uma complicação freqüente e grave da síndrome HELLP nas gestantes estudadas. As pacientes submetidas à diálise apresentaram maior morbimortalidade e pior prognóstico. Essa situação pode levar à insuficiência renal terminal com necessidade de diálise crônica indefinidamente, com graves repercussões clínicas, econômicas e sociais.

ABSTRACT

HELLP syndrome occurs in pregnant and puerperal women and it is characterized by hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count.

It is developed in approximately 10% of pregnant women with pre-eclampsia or eclampsia, being more frequent between the 22nd and 36th weeks of pregnancy. Acute renal failure is a severe and relatively common complication associated with this syndrome. The objective of this study was to evaluate, in patients with syndrome HELLP, the prevalence of acute renal failure and the factors associated to her.

We studied 49 pregnant women with HELLP syndrome admitted to Hospital de Clínicas de Porto Alegre between January, 1990 and February, 2000. The increase of serum creatinine levels higher than 1,5 mg/dl was the standard utilized to define acute renal failure. The patients were divided in two groups: group 1, patients that develops acute renal failure, and group 2, patients that don't presents renal failure. The group 1 was constituted of 23 (46,9%) patients, which 13 (26,6%) gradually recovered renal function, but 10 patients (20,4%) required hemodialysis. From the patients requiring dialysis, 3 recovered renal function and 3 remained in chronic hemodialysis (6,1%).

It happened 6 deaths (12,2%), 5 (10,2%) of them in patients of the group that developed renal failure.

We concluded that renal failure was a frequent and severe complication of HELLP syndrome in pregnant patients studied. The patients requiring dialysis presented a worse prognostic with larger morbi-mortality. That situation can lead to terminal renal

failure with need of chronic dialysis indefinitely, with serious clinical, social and economical repercussions.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A síndrome HELLP é uma doença multissistêmica caracterizada por hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia (29,55,98,101). Sua etiopatogenia ainda é motivo de discussões, mas é considerada uma complicação da pré-eclampsia, o estágio mais grave da doença hipertensiva da gestação (43).

O surgimento de hipertensão na gestação é a complicação clínica mais comum e a principal causa de mortalidade materna em nosso meio (63,68). Embora sua incidência seja variável, pois depende dos níveis prévios e dos critérios usados para o diagnóstico, calcula-se que 5 a 10% das gestantes terão níveis pressóricos iguais ou maiores que 140/90 mmHg no último trimestre da gravidez (37,59).

A hipertensão na gestação segue uma curva de distribuição bimodal, sendo mais freqüente em primigestas jovens e multíparas de idade mais avançada (63,72). Ela pode ser classificada da seguinte maneira: hipertensão essencial crônica; hipertensão gestacional; pré-eclampsia e eclampsia; pré-eclampsia sobreposta à doença renal ou hipertensão crônica (15).

A hipertensão essencial crônica surge antes do início da gravidez ou é diagnosticada até a 20^a semana de gestação, permanecendo após a 6^a semana pós-parto (37,72). Aproximadamente 50% das pacientes com elevação da pressão arterial na gestação são portadoras de hipertensão essencial crônica (41). Essas pacientes apresentam maior risco de pré-eclampsia e outras complicações relacionadas à gestação como descolamento prematuro de placenta, restrição do crescimento intrauterino e morte fetal (10,63). No entanto, o controle adequado dos níveis pressóricos e ausência de

proteinúria são fatores essenciais para uma boa evolução da gestação (25). Diversos autores sugerem que hipertensas com pressão arterial controlada sejam mantidas com os medicamentos em uso, após constatada a gravidez. Exceção feita aos inibidores da enzima de conversão da angiotensina II, droga associada a efeitos deletérios no feto como displasia tubular renal, insuficiência renal aguda perinatal e outras anormalidades congênitas (2,82).

A hipertensão gestacional é um tipo de elevação dos níveis pressóricos que se desenvolve tardiamente na gestação ou nas proximidades do parto (até 24 horas após), sem apresentar proteinúria significativa. Habitualmente tem caráter benigno, retornando ao normal no puerpério. Por isso é também denominada de hipertensão transitória (37,72).

Esse padrão de hipertensão costuma recorrer em gestações subseqüentes e causar dificuldade no diagnóstico, sendo muitas vezes confundido com pré-eclampsia (37,41). Mulheres com hipertensão gestacional são geralmente multíparas, obesas, têm história familiar positiva para hipertensão arterial sistêmica, e apresentam um risco aumentado de se tornarem hipertensas no futuro. A hipertensão gestacional é de fácil manejo, com excelente resposta ao uso de anti-hipertensivos como metildopa, atenolol, nifedipina ou hidroclorotiazida. Medidas enérgicas como hospitalização para controle da pressão arterial e monitoramento fetal não reduzem os riscos de complicações para mãe e feto, mas repouso é recomendado (14,94).

As gestantes portadoras de alterações renais, prévias à gestação, constituem um grupo que preocupa os obstetras, nefrologistas e clínicos de uma maneira geral. Não apenas pelo risco aumentado do surgimento de hipertensão e pré-eclampsia, mas

também pela possibilidade de piora da função renal (35). Invariavelmente, as pacientes nefropatas, portadoras de insuficiência renal crônica, apresentam maior dificuldade em conceber, e quando o fazem, o risco de abortos, restrição do crescimento intrauterino e nascimentos pré-termo é alto (23). Esses riscos estão intimamente associados à severidade da doença renal (63). Em pacientes com perda leve de função, caracterizada por níveis séricos de creatinina menor que 1,4 mg/dl, a sobrevida fetal é apenas discretamente reduzida em relação às gestantes com rins saudáveis, não havendo agravamento importante na função renal após o término da gestação (64). No entanto, as gestantes com insuficiência renal moderada ou grave, além de apresentarem risco aumentado de complicações relacionadas à gravidez e perda fetal, apresentam piora acentuada da função renal após o término da gestação. A piora da função renal está associada ao surgimento de hipertensão arterial ou descompensação do quadro hipertensivo prévio (23,35). Estudos em animais sugerem que a hipertensão piora a função renal pelo aumento da pressão capilar glomerular, transmitida mais facilmente ao glomérulo através da dilatação da arteríola aferente, que ocorre fisiologicamente na gravidez (64).

Gestantes previamente hipertensas podem apresentar maior dificuldade no diagnóstico de pré-eclampsia e suas complicações (10). Em pacientes sem diagnóstico de HAS, o surgimento de níveis tensionais mais elevados, principalmente no segundo trimestre, pode confundir o obstetra. Nos primeiros meses de gestação ocorre vasodilatação e redução da pressão arterial, dificultando o diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica crônica (10,15). Além disso, nas pacientes hipertensas que

engravidam, pode haver pequenos graus de proteinúria, relacionados à nefroesclerose hipertensiva, prévia à gestação (72).

O diagnóstico diferencial das síndromes hipertensivas da gestação pode ser baseado nos seguintes itens:

1. HAS crônica ocorre antes da 20^a semanas de gestação (37);
2. Pré-eclampsia é muito mais comum em nulíparas do que em multíparas (37);
3. Pré-eclampsia tem distribuição bimodal para a idade: surge nas mulheres mais jovens, com menos de 20 anos e nas mulheres acima de 35 anos (72);
4. A proteinúria em pacientes com pré-eclampsia pode aumentar de maneira a atingir níveis nefróticos ($\geq 3\text{g}/24$ horas), enquanto que nas hipertensas prévias a excreção proteica costuma ser inferior a $1\text{g}/24$ horas (39,58);
5. Nas pacientes com pré-eclampsia ocorre uma elevação nos níveis séricos de ácido úrico e diminuição da calciúria, incomum em pacientes hipertensas até que exista importante perda de função renal (40,67);
6. Nas pré-eclâmplicas a elevação da PA estabiliza no máximo em algumas semanas após o parto, enquanto que pacientes hipertensas crônicas mantêm seus níveis indefinidamente elevados e a necessidade de tratamento anti-hipertensivo após o término da gestação (37).

1.1 Pré-eclampsia e Eclampsia

Pré-eclampsia é o aumento da pressão arterial que surge após a 20^a semana de gestação, acompanhado de proteinúria aumentada e edema (37). É a doença da gestação mais freqüentemente associada a complicações materno-fetais (72,76,80). Desenvolve-se na segunda metade da gestação, é mais comum nas nulíparas (6 a 8 vezes mais freqüente do que nas múltíparas), em mulheres jovens, em gestações com fetos múltiplos, na mola hidatiforme, em hipertensas e em diabéticas (70).

Estudos de freqüência da pré-eclampsia sugerem uma distribuição familiar e uma suscetibilidade genética ao desenvolvimento da mesma (2). As mães, filhas e irmãs de mulheres com pré-eclampsia têm um risco aumentado de desenvolvê-la por causas, até o momento, pouco conhecidas (43).

O quadro clínico inicial da pré-eclampsia é geralmente assintomático. O surgimento de sintomas como cefaléia, náuseas, vômitos e dor abdominal epigástrica pode ocorrer posteriormente, sendo considerado um critério de gravidade (51).

A excreção aumentada de proteínas na urina caracteriza o envolvimento renal. Pode ser observada no exame comum de urina (EQU) sendo de fácil diagnóstico. Na quantificação da proteinúria em 24 horas, pode atingir níveis acima de 3g (proteinúria maciça) (39). O edema de membros inferiores, inicialmente discreto e comum nas gestantes, pode evoluir rapidamente para anasarca, sendo percebido por um súbito e desproporcional ganho de peso (69).

Além dos sinais e sintomas clássicos, coexistem alterações hematológicas, hepáticas e neurológicas. Em casos graves, a progressão da pré-eclampsia com

envolvimento neurológico e surgimento de convulsões caracteriza uma situação dramática denominada eclampsia (41,56,80). As convulsões são do tipo grande mal, em geral sem aura e com raros sinais premonitórios (cefaléia, escotomas, diplopia, epigastralgia) (80).

A ocorrência de convulsões é indicação formal de interrupção da gestação, sendo necessário aguardar a recuperação da gestante após o episódio convulsivo. A estabilização da pressão arterial, a melhora da oxigenação e redução da hipóxia e da acidose, são fundamentais para o início do procedimento anestésico e cirúrgico (37,69).

A fisiopatologia da pré-eclampsia, apesar de muito estudada, ainda não está totalmente elucidada (76). Seu desenvolvimento está relacionado a alterações isquêmicas útero-placentárias e à disfunção celular endotelial difusa (63).

As alterações isquêmicas do útero são causadas pela invasão anormal do citotrofoblasto no miométrio (26,37). Nas gestações normais, as artérias espiraladas maternas, ramos da artéria uterina que suprem a placenta, são invadidas pelo citotrofoblasto até a terceira e mais profunda camada do miométrio, a camada decidual. Essa invasão modifica a estrutura das artérias espiraladas que se transformam em artérias alargadas, de baixa resistência e abertas ao espaço intervilososo (72). Esse processo está completo por volta da 20^a semana de gestação, período a partir do qual surge pré-eclampsia (37). Nas gestantes que desenvolvem pré-eclampsia, observa-se ausência ou invasão trofoblástica aberrante. O citotrofoblasto invade superficialmente as artérias espiraladas, sem adequada penetração na porção decidual do miométrio. As artérias de gestantes com pré-eclampsia, quando comparadas às gestantes normais, são

de calibre 5 vezes menor, tornando o fluxo sanguíneo insuficiente, levando à isquemia útero-placentária e à conseqüente redução no crescimento e peso do feto (57,66,72).

O fluxo sanguíneo é reduzido também por obstrução do lúmen das artérias por material fibrinóide, no quadro denominado aterose. A obstrução arterial leva à trombose e ao infarto placentário. Inicialmente, a isquemia está restrita à placenta e ao útero porém quando a pré-eclampsia se instala, as lesões isquêmicas já se disseminaram para outros locais (57).

A isquemia placentária só vai se manifestar à medida em que a gestação avança e aumenta a demanda de fluxo sanguíneo, explicando assim os achados de maior incidência de pré-eclampsia em pacientes com massa placentária reduzida em relação às necessidades, como nas nulíparas, nas gestações múltiplas e na mola hidatiforme (26). Gestantes com doenças prévias como diabete, hipertensão arterial ou colagenose, que são patologias que envolvem microvasculatura, também são mais suscetíveis (70). A vasoconstrição, e conseqüente hipóxia, leva a mudanças na estrutura e função de outros órgãos como o fígado, cérebro, coração e rins (72). A isquemia desses órgãos é observada nos leitos ungueais, retinas e artérias coronárias (6,26,95).

A disfunção celular endotelial se manifesta através de vasoconstrição e coagulopatia. Na pré-eclampsia ocorre aumento de síntese de substâncias vasoconstritoras como tromboxane e endotelina, e redução da síntese de substâncias vasodilatadoras como prostaciclina e ácido nítrico. A endotelina, além das características vasoconstritoras, tem ação favorecedora na agregação plaquetária. O desequilíbrio entre a produção de substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras leva a um aumento na resistência vascular periférica e alterações na cascata de coagulação (63). A maioria dos

fatores de coagulação está aumentado, (fatores VII, VIII, X, XIII e fibrinogênio) e a atividade fibrinolítica está reduzida (26).

Na pré-eclampsia podem ser encontrados também trombocitopenia (12), depósitos de fibrina nos rins e fígado, anemia hemolítica microangiopática e coagulopatia de consumo. Todos esses quadros estão relacionados à lesão celular endotelial difusa (63).

O surgimento de convulsões, na eclampsia, provavelmente representa o quadro isquêmico do sistema nervoso central causado pela lesão endotelial (26).

Outros fatores, ainda em estudo, como as citoquinas, enzimas proteolíticas, radicais livres e fatores de crescimento (fator de crescimento epidérmico, fator 1 de crescimento semelhante à insulina, e fator estimulador de crescimento de macrófagos) parecem estar relacionados à função trofoblástica (18).

Apesar das nulíparas serem de maior risco, as múltiparas de vários parceiros têm uma maior incidência de pré-eclampsia. Acredita-se que quanto mais longa for a coabitação do casal e a exposição da mulher aos antígenos do esperma do parceiro, menor o surgimento de pré-eclampsia (74).

O tratamento da pré-eclampsia é baseado no controle da pressão arterial e no uso de sulfato de magnésio na prevenção das convulsões (69). A interrupção da gestação está indicada se sua continuidade for deletéria para a mãe ou para o feto (78).

1.2 Síndrome HELLP

A síndrome HELLP é uma doença multissistêmica, caracterizada por hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia (29,47,55,98). Foi descrita por Weinstein em 1982, a partir de uma série de 29 casos de mulheres com pré-eclampsia grave apresentando a tríade clássica (100). É a forma mais grave ou complicada da pré-eclampsia, apesar das ligações entre as duas patologias ainda ser objeto de muita discussão. Cerca de 20% das gestantes com síndrome HELLP não desenvolvem hipertensão ou proteinúria, e gestantes com pré-eclampsia podem se apresentar trombocitopênicas (12,28,71,81,85).

A síndrome HELLP ocorre em 10 a 20% das mulheres com pré-eclampsia, a maioria entre a 22^a e 37^a semanas de gestação (32,75,101). Pode também manifestar-se antes da 20^a semana, ou até 7 dias após o parto (19). Aproximadamente 30% das gestantes desenvolvem a síndrome HELLP no puerpério (36,48,81,84). A severidade da síndrome HELLP está inversamente relacionada à idade gestacional (50) e está associada à alta morbimortalidade materno-fetal, sendo responsável por 3 a 5% das mortes maternas (52,61).

A síndrome HELLP ocorre mais frequentemente em mulheres brancas, múltiparas, com mais de 25 anos, idade discretamente maior do que a de gestantes pré-eclâmplicas (28,31). As manifestações clínicas são pouco significativas, algumas pacientes apresentam apenas sintomas gripais inespecíficos (93). Os sintomas mais comuns, no entanto, são náuseas, vômitos e dor abdominal, que pode ser epigástrica ou no hipocôndrio direito, conseqüente à distensão da cápsula hepática (31). Mais

raramente podem surgir outros sintomas como cefaléia, icterícia, convulsões e sangramentos relacionados à disfunção da coagulação (22).

O diagnóstico diferencial inclui cólica biliar, colecistite aguda, pancreatite, gastrite, úlcera péptica, hepatite, pielonefrite, cólica renal, fígado gorduroso agudo da gestação, síndrome hemolítico-urêmica e púrpura trombocitopênica trombótica (26,28).

A importância da síndrome HELLP está na gravidade de suas complicações. Sua evolução é imprevisível e depende do número de órgãos envolvidos no processo (27). Os hematomas hepáticos, a ruptura hepática e as hemorragias cerebrais são as principais complicações responsáveis pela mortalidade materna (28,34,84).

O diagnóstico da síndrome HELLP está baseado na tríade clássica que compreende hemólise, alteração de enzimas hepáticas e plaquetopenia (100). No entanto, não há consenso entre os diversos autores quanto aos parâmetros laboratoriais para definir um diagnóstico preciso (3,33). A importância de haver critérios estritos para o diagnóstico de síndrome HELLP é identificar as pacientes de maior risco, prevenindo assim as complicações (3). Segundo Martin Jr. e colaboradores, para o diagnóstico de síndrome HELLP são necessários: plaquetas em número inferior a 150.000 células/mm³; elevação da aspartato aminotransferase (SGOT ou AST) e/ou da alanina aminotransferase (SGPT ou ALT) acima de 40 ui/ml; aumento da desidrogenase láctica acima de 600 UI/ml; bilirrubina total acima de 1,2 mg/dl e evidência de hemólise (aumento de LDH e anemia progressiva) (54). O grau de anormalidade laboratorial das transaminases hepáticas, necessário para o diagnóstico, deve ser ajustado aos valores de referência de laboratórios individuais. Isso permite sensibilidade e especificidade para cada centro (77). A síndrome HELLP é definida pela presença de três dos critérios

citados (98). Pacientes com um ou dois critérios são consideradas portadoras de síndrome HELLP incompleto ou parcial (3,21,22,88,98).

Em 1993, Sibai e colaboradores propuseram uma classificação da síndrome em três classes, baseada na severidade da plaquetopenia, com o objetivo de estadiar a síndrome HELLP, diagnosticá-la mais precisamente e estabelecer prognósticos. A classe I compreende plaquetas em número inferior a 50.000 células/mm³, classe II plaquetas entre 50.000 e 100.000 células/mm³ e classe III plaquetas entre 100.000 e 150.000 células/mm³ (84). As pacientes com classe I são propensas a maior número de complicações, necessitam terapias mais agressivas e têm maior mortalidade (47); as pacientes com classe II e III têm maior número de complicações quando comparadas a pacientes com pré-eclampsia e eclampsia (50,51).

A plaquetopenia é a manifestação mais precoce da síndrome HELLP, por isso alguns autores postulam o monitoramento das plaquetas no pré-natal para prever o surgimento da síndrome (11,88).

A patogênese da síndrome HELLP ainda não está totalmente elucidada. Provavelmente, assim como na pré-eclampsia, está relacionada à lesão celular endotelial, vasoconstrição difusa, depósitos de microtrombos e obstrução de microvasculatura que predispõe à agregação plaquetária e trombocitopenia (10,61).

A endotelina, um peptídeo sintetizado nas células endoteliais e com ação vasoconstritora, está aumentada nas pacientes pré-eclâmpicas (13,26,72). Em estudos experimentais, a injeção de endotelina em ratos leva ao desenvolvimento de uma síndrome semelhante à HELLP (60).

As complicações da síndrome HELLP envolvem principalmente os sistemas: renal, hepático e hematopoiético.

1.2.1 Complicações Hematológicas

A hemólise, ou anemia hemolítica microangiopática, é causada pela destruição das hemáceas ao passarem por capilares com lesão endotelial e depósitos de fibrina. É diagnosticada através de esfregaços de sangue periférico, onde são visualizados fragmentos hemáticos e hemácias que apresentam deformidades adquiridas (esquizócitos) (22,26,88). A isquemia e o conseqüente dano endotelial levam à ativação, à agregação plaquetária e à trombocitopenia (88). A trombocitopenia é a anormalidade da coagulação que surge mais precocemente na síndrome HELLP funcionando também como marcador de recuperação no pós-parto (22).

Outras anormalidades da coagulação, como aumento dos tempos de protrombina e tromboplastina parcial e redução do fibrinogênio, ocorrem apenas em fases mais tardias do processo (43).

O diagnóstico de hemólise intravascular é feito através da elevação dos níveis de bilirrubina total (acima de 1,2 mg/dl e predomínio da forma indireta), queda de hemoglobina (maior que 2g/dl) e elevação de desidrogenase láctica (acima de 600 u/l) (21,43). Testes como a dosagem de haptoglobina e alfa2beta2globulina são mais sensíveis para o diagnóstico de hemólise, mas de execução prática mais difícil (79).

A coagulação intravascular disseminada (CIVD) pode ocorrer na síndrome HELLP. Seu diagnóstico é feito através da presença de plaquetopenia, aumento dos

tempos de protrombina e tromboplastina parcial e redução dos níveis de fibrinogênio, (inferior a 300mg/dl). Alguns autores acreditam que a CIVD tem participação na patogênese da síndrome HELLP, mas os critérios rotineiramente utilizados não seriam suficientes para o diagnóstico em todos os casos. Isto é, acredita-se que todas as pacientes com síndrome HELLP têm algum grau de CIVD que seria evidenciado se testes mais sensíveis fossem utilizados (17,81). Frequentemente a CIVD somente é diagnosticada após algum procedimento cirúrgico, onde os fatores de coagulação são consumidos. Alterações laboratoriais como a dosagem de antitrombina III, fibrinopeptídeos, D-dímeros, alfa2-antiplasmina, plasminogênio, pré-caliceína e fibronectina permitem um diagnóstico mais preciso (21,84,88). Do ponto de vista prático, a presença de produtos de degradação da fibrina em níveis acima de 40 ug/ml define coagulação intravascular disseminada (17,84). Pode-se considerar que a síndrome HELLP é um estado de CIVD compensada (17).

Em torno de 20% das gestantes com síndrome HELLP apresentarão sinais de coagulação intravascular disseminada, situação em que há um aumento de complicações renais e pulmonares (84).

1.2.2 Complicações Hepáticas

As alterações hepáticas que ocorrem na síndrome HELLP estão relacionadas a vasoespasmo intenso (75). Os depósitos de fibrina nos capilares sinusóides hepáticos obstruem o fluxo sanguíneo levando a lesão hepatocelular, necrose portal e periportal que determina o surgimento de hemorragia hepática e a formação de hematomas subcapsulares e intraparenquimatosos (21,43). O surgimento desses hematomas é mais comum quando as plaquetas caem abaixo de 20.000 células/ mm³. Raramente a gestante é submetida à biópsia hepática, para diagnóstico, pois a coagulopatia que acompanha a síndrome HELLP contra-indica o procedimento, além de o diagnóstico anatomopatológico não modificar a conduta terapêutica. Nas raras situações em que é realizada, a obtenção de fragmentos é feita por visualização direta durante a cesariana (4). Os achados microscópicos são hemorragia periportal, depósitos de fibrina e macrovesículas de gordura distribuídas ao longo dos lóbulos hepáticos (22,81).

Em toda gestante com síndrome HELLP que apresentar dor no quadrante superior direito do abdômen, dor abdominal irradiada para as costas, dor no ombro ou hipotensão, deve-se suspeitar de hemorragia hepática. Nessas circunstâncias é necessária a realização de exames de imagem como ecografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética, para descartar a presença de hematomas (62). Alterações isoladas das enzimas hepáticas não são adequadas para suspeita diagnóstica de hematomas e/ou hemorragias no fígado. No entanto, quanto menor o número de plaquetas, maior a possibilidade dessas complicações (5,70). De fato, as alterações

laboratoriais não se correlacionam adequadamente com a severidade das lesões histopatológicas hepáticas (4).

Conforme a extensão e localização do hematoma, o tratamento pode ser clínico com indicação de interrupção da gravidez. Na presença de hematoma hepático está contra-indicado o parto vaginal, pelo risco de ruptura durante o esforço do período expulsivo. A ruptura de um hematoma hepático é uma condição dramática, com altos riscos para a mãe, atingindo 70% de mortalidade (61). Manifesta-se por dor intensa e progressiva no hipocôndrio direito e choque hipovolêmico. Aproximadamente um em cada seis óbitos maternos na síndrome HELLP são consequência de complicações hemorrágicas hepáticas (43). O tratamento é o suporte materno e a intervenção cirúrgica. Nessas situações freqüentemente há morte fetal (5).

O fígado gorduroso agudo da gestação é uma patologia rara, mas muito grave, que ocorre no terceiro trimestre da gestação, quando são observados depósitos de gordura no fígado em forma de macrovesículas (96). Essa patologia é caracterizada por icterícia, coagulopatia, distúrbios do sistema nervoso central e esteatose hepática (38). É comum sua associação com IRA, o que ocorre em 60% das pacientes (63). O diagnóstico diferencial entre síndrome HELLP e o fígado gorduroso agudo da gestação é difícil pois são duas patologias semelhantes na fisiopatologia e quadro clínico. No entanto, a icterícia é menos freqüente na síndrome HELLP. Essas semelhanças levam alguns autores a considerá-las estágios diferentes de uma só patologia. O fígado gorduroso agudo da gestação seria um estágio avançado da síndrome HELLP, com predomínio do comprometimento hepático (4,96). A mortalidade materna ocorre principalmente por falência hepática, mas vem caindo significativamente graças à

realização de diagnósticos mais precisos, intervenções precoces e melhorias na qualidade do tratamento de suporte (63,96).

1.2.3. Complicações Renais

1.2.3.1. Insuficiência renal aguda

A insuficiência renal aguda (IRA) é complicação frequente, grave, e acomete aproximadamente uma em cada cinco gestantes portadoras de síndrome HELLP (32). Essa complicação tem amplo espectro: vai desde episódios assintomáticos diagnosticados por pequenas elevações de uréia e creatinina e situações reversíveis como necrose tubular aguda, até lesões mais graves como necrose cortical bilateral (86).

A prevalência de IRA em pacientes com HELLP é variável nas diversas séries publicadas (101). Estudos realizados em hospital terciário de grande porte, no México, relatam desenvolvimento de IRA em 20% das pacientes com síndrome HELLP (29). Na Turquia, 15,7% dos casos de IRA no período de 1983 a 1997 ocorreram em pacientes com síndrome HELLP (97). Em países mais desenvolvidos os índices variam de 2 a 7,3%, com necessidade de tratamento dialítico em 31% das pacientes acometidas (87).

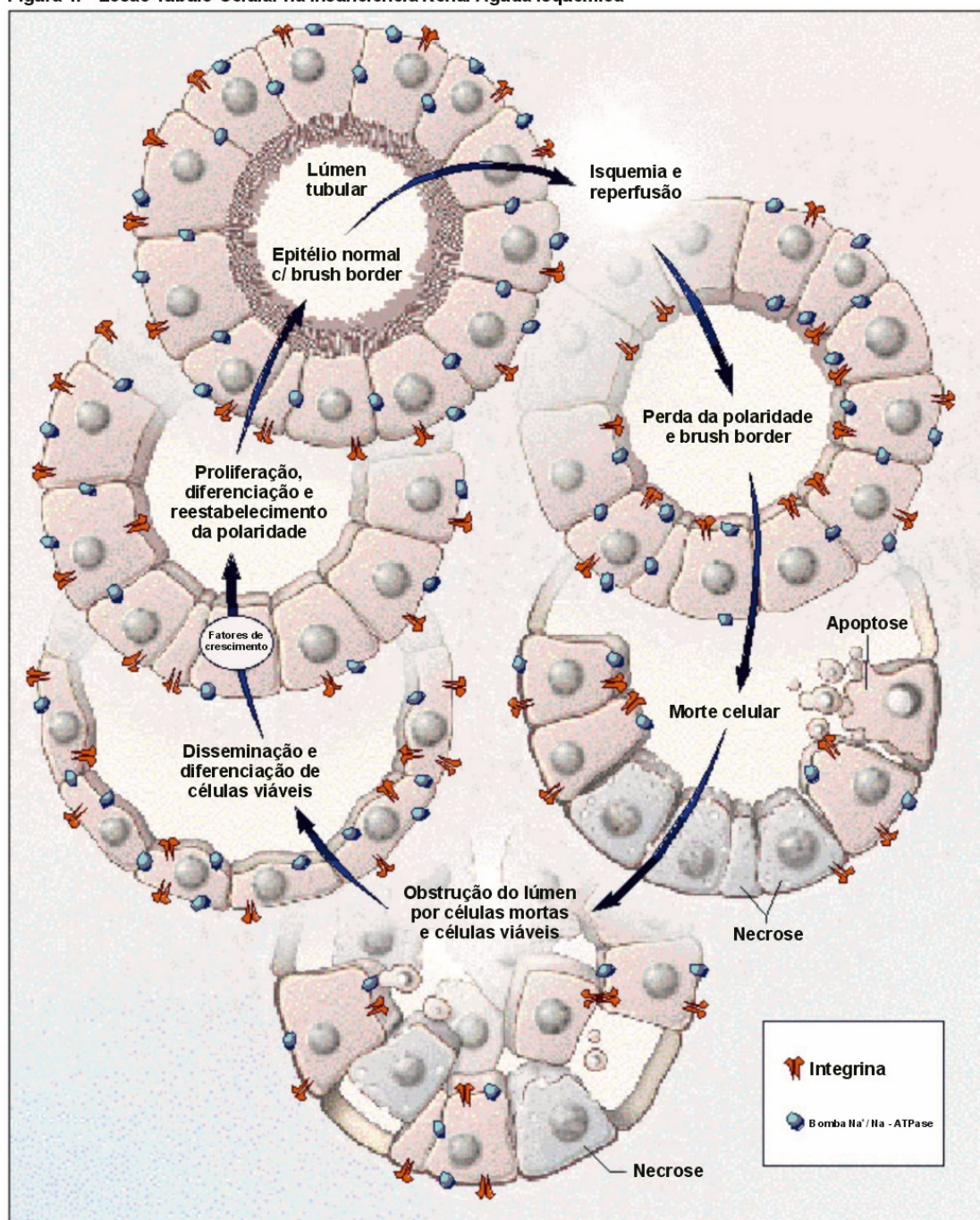
A necrose tubular aguda é a principal causa de IRA em pacientes com síndrome HELLP (86). Ocorre devido a fatores isquêmicos e tóxicos que levam a lesão e morte das células tubulares renais (21,29,95). As gestantes com síndrome HELLP, que desenvolvem IRA, frequentemente apresentam complicações obstétricas que causam

hipovolemia como descolamento de placenta, morte fetal, edema pulmonar, sepse, CIVD e hemorragias pós-parto (16,21,86).

Indiscutivelmente a hipovolemia é o principal fator associado à isquemia tubular e à necrose tubular aguda (8,55). A hipovolemia é o principal ponto de intervenção médica no sentido de evitar a IRA. Além disso, eventos como falência hepática, hiperbilirrubinemia, infecções, sepse e uso de antibióticos agravam a insuficiência renal (87).

A isquemia tubular é causada por fluxo sanguíneo inadequado devido à hipovolemia, desencadeando uma série de processos celulares epiteliais que após iniciado tende a perpetuar a lesão tecidual e os defeitos funcionais, independente do fluxo sanguíneo renal total. As mudanças estruturais mais precoces observadas nas células tubulares são a perda da borda em escova e a formação de bolhas na membrana apical. Com a isquemia, ocorrem alterações na composição da membrana lipídica e perda da integridade das interdigitações basolaterais que reduzem as propriedades do transporte de sódio, através de alterações no funcionamento da bomba Na/K ATPase (91). As integrinas são complexos protéicos que funcionam como receptores da matriz extracelular renal e promovem a adesão celular entre essa matriz e a membrana basal. Exercem função no desenvolvimento dos túbulos, mediando as interações celulares e promovendo a manutenção da integridade celular tubular. A isquemia das células tubulares promove o deslocamento das integrinas de sua posição no citoesqueleto celular, levando ao desprendimento das células tubulares lesadas que podem se agregar ou ligar-se a outras células, resultando em obstrução tubular (9,91).

Figura 1. * Lesão Tubulo-Cellular na Insuficiência Renal Aguda Isquêmica



* Adaptado de Thadhani e colaboradores (91)

Com a isquemia, níveis celulares de ATP diminuem rapidamente alterando uma série de processos celulares que dependem de altas taxas de energia como síntese protéica, lipogênese e transporte de membrana. Com a depleção de ATP na célula tubular, aumenta a concentração de cálcio e sódio no citoplasma, que tem efeito vasoconstritor. Além disso, contribui na toxicidade das células epiteliais através da ativação de proteases e fosfolipases, rompendo a estrutura celular e interferindo no metabolismo energético da mitocôndria. Apesar da elevação do cálcio ocorrer precocemente na isquemia celular, seu papel na lesão tubulo-celular isquêmica ainda é controverso. A isquemia torna a célula acidótica devido a um aumento na geração de prótons que reduz o pH. Esses processos reduzem a taxa de filtração glomerular e a diurese (8).

A biópsia renal percutânea não é instrumento diagnóstico muito utilizado em pacientes com IRA e síndrome HELLP (86). Por ser um procedimento de risco, é contraindicada pelas condições clínicas das pacientes, especialmente na presença de coagulopatia. A espera na tentativa de estabilizar o quadro clínico torna a biópsia um instrumento de pouco valor para determinar estratégias terapêuticas. Nas publicações encontradas na literatura, as lesões renais mais observadas são espessamento mesangial, depósitos glomerulares hialinos e edema de células endoteliais com obstrução capilar (26,43). São também descritos achados de glomerulonefrite, endoteliose, nefrosclerose e síndrome hemolítico-urêmica (38). É comum a descrição desses achados histopatológicos renais a partir de exames realizados em necrópsias (86).

Alguns autores postulam que a síndrome HELLP estaria intimamente associada à síndrome hemolítico-urêmica e à púrpura trombocitopênica trombótica, já que os

achados de anemia hemolítica microangiopática e lesão endotelial difusa são comuns às três síndromes (36). No entanto, na síndrome HELLP a lesão endotelial é difusa, na síndrome hemolítico-urêmica é restrita ao rim e na púrpura trombocitopênica trombótica há envolvimento do sistema nervoso central (43,77).

Os casos extremos de insuficiência renal são causados por necrose cortical bilateral. Esta situação é caracterizada por importante redução do débito urinário, lesões graves, e freqüentemente irreversíveis, do parênquima renal (38,95). Antes dos anos 80, a necrose cortical bilateral era responsável por 3 a 5 % de todas as causas de IRA. É mais comum em gestações complicadas por abortos sépticos, pré-eclampsia, descolamento de placenta e hemorragias pós-parto. A suspeita de necrose cortical bilateral recai na gestante ou puérpera com insuficiência renal e oligoanúria prolongada. O diagnóstico pode ser auxiliado por tomografia de abdome que demonstra áreas lucentes nos rins que podem refletir a extensão da necrose e possibilitar a estimativa de recuperação (38). O tratamento substitutivo é a única alternativa terapêutica para tais casos (43,95).

O desenvolvimento de síndrome HELLP é um evento traumático para a gestante e seus familiares. Além disso, mulheres que a desenvolvem têm risco aumentado de, em gestações subseqüentes, apresentar complicações obstétricas como parto pré-termo, descolamento prematuro de placenta e morte perinatal. No entanto, o risco de recorrência da síndrome HELLP é variável, oscilando de 4 a 27%, em séries publicadas (83,89). Em função da gravidade dessa síndrome, esses números são suficientes para que o obstetra oriente suas pacientes a evitar novas gestações ou, na

eventualidade de ocorrerem, que cuidados intensivos de pré-natal devem ser tomados (46,83,89).

1.3 Tratamento

O manejo da gestação complicada por síndrome HELLP se inicia com um rápido diagnóstico e instituição de terapia adequada (32,55,98).

No momento do diagnóstico, há indicação de interromper a gestação. O parto, a retirada da placenta e do tecido decidual são a terapia definitiva. Estudos em andamento sugerem que a interrupção precoce da gestação, após o diagnóstico de síndrome HELLP, está associada a um melhor prognóstico materno sem alterar a morbimortalidade fetal (24). A interrupção da gestação determina os altos índices de prematuridade associados à síndrome (54,73,75,99).

A idade gestacional e as condições maternas são os principais fatores para determinar a interrupção da gestação complicada por síndrome HELLP (77).

Usualmente a interrupção da gestação é feita através de cesariana, procedimento rápido e mais utilizado quando há risco iminente para mãe e feto (1,34,46). As condições maternas devem ser cuidadosamente avaliadas, antes do parto, particularmente a estabilização da pressão arterial, a prevenção de crises convulsivas, a reposição de líquidos, eletrólitos, sangue e hemoderivados (27). Com poucas exceções, as gestações com mais de 34 semanas e síndrome HELLP classe I devem ser interrompidas imediatamente (43).

O uso de corticóides para acelerar a maturação pulmonar de fetos pré-termo acabou se mostrando útil em estabilizar as alterações hepáticas e hematológicas das gestantes (44). Portanto, as gestantes entre a 24^a e 34^a semanas, são candidatas à corticoterapia para, além da maturação fetal, melhorar as condições maternas, retardar o parto e permitir sua transferência para um centro terciário de atendimento, onde o parto poderá ser realizado em melhor estrutura médico-hospitalar (20,42).

Alguns estudos observaram melhora no processo da síndrome HELLP com o uso de dexametasona, 10 mg de 12 em 12 horas ou betametasona, 12 mg de 12 em 12 horas até o parto (44). A corticoterapia promove estabilização do número de plaquetas e LDH e redução dos níveis de AST (SGOT) e ALT (SGPT) (44,92). Nos fetos, o uso de corticóide além de acelerar a maturação pulmonar, leva à redução do tempo de internação em UTI, reduz o número de hemorragias intraventriculares, enterocolites necrotizantes e reduz o número de óbitos quando comparados a recém-nascidos de mães não tratadas (20).

Todas as pacientes que recebem corticóide a partir do diagnóstico de síndrome HELLP necessitam manter a medicação após o parto para evitar rebotes. Gestantes que receberam corticóide somente até o parto desenvolveram acentuadas elevações de transaminases hepáticas e LDH, redução no número de plaquetas e oligúria após a parada da medicação. A corticoterapia também pode ser útil nos casos quando o surgimento da síndrome ocorre no período pós-parto (53). O uso de dexametasona 10 mg em dose de ataque imediatamente após o parto, e 5 mg de 12 em 12 horas até 36 horas, é o principal esquema proposto com resultados positivos na elevação de plaquetas, na redução de LDH e transaminases hepáticas e aumento do débito urinário

(53). O uso continuado do corticóide antes e após o parto está associado a uma recuperação mais rápida da síndrome HELLP, à redução do período de internação em UTI, à redução nas complicações e na morbimortalidade materno-fetal (45).

Um dos principais critérios de recuperação da síndrome HELLP é a elevação do número de plaquetas. Se a plaquetopenia persiste após 96 horas do parto, indica um quadro severo que pode evoluir para falência de múltiplos órgãos. Para esses casos a terapia com plasmaferese pode ser útil (43,49). Algumas séries de casos demonstraram que pacientes com quadros graves e tardios de síndrome HELLP tiveram significativa melhora após essa terapia. Baseado nestes dados, plasmaferese está indicada em pacientes com plaquetopenia severa por mais de 72 horas, com presença de sangramento interno ou externo, redução do sensório ou piora do envolvimento renal, cardiovascular ou hematológico (38,48).

Como o diagnóstico precoce é decisivo para o enfrentamento das graves complicações, mesmo em situações de sintomatologia leve, a síndrome HELLP deve ser considerada. O manejo adequado deve ocorrer em hospital equipado e com equipe experiente nessa patologia (55).

A síndrome HELLP desde sua definição é conhecida pelo alto índice de complicações associadas. A insuficiência renal aguda é uma dessas complicações, descrita como rara em estudos internacionais. No entanto, no dia-a-dia, o nefrologista brasileiro depara-se frequentemente com perda de função renal em gestantes com pré-eclampsia e síndrome HELLP. Além disso, é comum a presença de mulheres em centros de diálise, em hemodiálise crônica, devido a seqüelas de complicações relacionadas à gestação.

As conseqüências clínicas, psicológicas e sociais das lesões renais permanentes, causadas pela síndrome HELLP, além de sua alta mortalidade, justificam estudos mais detalhados na tentativa de reduzi-las.

Elaboramos este estudo com o objetivo de caracterizar as insuficiências renais aguda e crônica devidas à síndrome HELLP, ocorridas em dez anos no HCPA.

1.5 Objetivos

Geral

Avaliar o desenvolvimento de insuficiência renal em pacientes com diagnóstico de síndrome HELLP.

Específico

1. Avaliar o desenvolvimento de **insuficiência renal aguda** nas pacientes com síndrome HELLP.
2. Avaliar a necessidade de **diálise** nas pacientes com insuficiência renal aguda e síndrome HELLP.
3. Avaliar a incidência de pacientes com dano permanente na função renal, desenvolvimento de **insuficiência renal crônica** e necessidade de tratamento substitutivo crônico.
4. Avaliar a **mortalidade** geral e no grupo que desenvolveu insuficiência renal aguda.
5. Avaliar as possíveis **alterações laboratoriais** associadas à IRA.
6. Determinar o impacto da síndrome HELLP sobre a **sobrevida fetal**, o grau de prematuridade e a repercussão sobre os recém-nascidos.

2 PACIENTES E MÉTODOS

2 PACIENTES E MÉTODOS:

2.1 Delineamento do Estudo

Foi realizado estudo de casos de pacientes com diagnóstico de síndrome HELLP através do qual se avaliou, como principais desfechos, o desenvolvimento de insuficiência renal aguda, insuficiência renal crônica e mortalidade.

2.2 População em Estudo

Foram selecionadas pacientes atendidas no Centro Obstétrico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que apresentaram síndrome HELLP, no período de janeiro de 1990 a fevereiro de 2000.

As gestantes foram atendidas pelos médicos dos Serviços de Ginecologia e Obstetrícia e Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Feito o diagnóstico de síndrome HELLP, a paciente era internada para avaliação e atendimento de rotina no centro obstétrico.

As pacientes foram divididas em dois grupos: pacientes com síndrome HELLP que desenvolveram insuficiência renal aguda (IRA), grupo 1, e pacientes com síndrome HELLP sem desenvolvimento de insuficiência renal aguda, grupo 2.

O diagnóstico de IRA foi baseado nos níveis de creatinina sérica. Consideramos IRA quando os valores eram maiores ou iguais a 1,5 mg/dl em pacientes sem história de alteração prévia da função renal.

2.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão foram a presença de três ou mais dos seguintes exames alterados:

1. Trombocitopenia: contagem plaquetária $< 150\ 000$ células/mm³;
2. Evidência de disfunção hepática: TGO ≥ 36 U/l e TGP ≥ 36 U/l (valores de referência do HCPA);
3. Bilirrubinas totais acima de 1,2mg/dl;
4. Evidência de hemólise: Anemia progressiva, LDH ≥ 600 U/l, presença de esquizócitos em sangue periférico.

Foram excluídas pacientes com perda de seguimento após alta hospitalar e pacientes com insuficiência renal prévia à gestação, definida como aquelas com creatinina maior ou igual a 1,5mg/dl.

2.4 Variáveis em Estudo

As pacientes foram avaliadas quanto às seguintes variáveis:

- Idade materna (em anos);
- Idade gestacional (em semanas);
- Raça (branca ou negra);

- Paridade (nuliparidade ou não);
- Presença de pressão arterial elevada, na admissão;
- História de HAS;
- Realização de pré-natal;
- Tipo de parto;
- Sintomas apresentados;
- Hematócrito;
- Leucócitos;
- Contagem plaquetária;
- LDH sérica;
- Fibrinogênio sérico;
- SGOT (AST) sérica;
- SGPT (ALT) sérica;
- Bilirrubina total sérica;
- Bilirrubina direta;
- Uréia sérica;
- Creatinina sérica (em mg/dl);
- Proteínas urinárias em 24 horas (em mg);
- Ácido Úrico sérico (em mg/dl);
- Necessidade de transfusão sangüínea;
- Uso de sulfato de magnésio;
- Uso de anti-hipertensivo;

- Uso de antibióticos;
- Desenvolvimento de IRA;
- Necessidade de tratamento dialítico;
- Desenvolvimento de IRC;
- Óbito;
- Peso do recém-nascido;
- Apgar do recém-nascido;
- Morte fetal.

2.5 Logística

Foi realizada avaliação retrospectiva dos casos de síndrome HELLP, atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, através de pesquisa no Serviço de Arquivo Médico e Informática em Saúde (SAMIS). Após o levantamento, as pacientes foram contatadas pelos pesquisadores. Às pacientes contatadas foram explicados os objetivos do estudo, sendo obtido o consentimento verbal. Neste momento foi abordado sobre a situação da função renal atual e após foi preenchida a ficha de avaliação e seguimento (ANEXO 3).

2.6 Análise Laboratorial

Os exames laboratoriais foram realizados no laboratório de **Hematologia e Patologia Clínica** do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

2.6.1 Hematócrito

Método: Impedância

Equipamento: Pentra 120 Retic – ABX®

Valores de referência: Mulheres 36 a 47 ml/dl

2.6.2 Leucócitos

Método: Impedância

Equipamento: Pentra 120 Retic – ABX®

Valores de Referência: 3.600 a 10.200/mm³

2.6.3 Plaquetas

Método: Impedância

Equipamento: Pentra 120 Retic - ABX®

Valores de Referência: 150.000 a 400.000/mm³

2.6.4 Ácido Úrico

O ácido úrico sérico foi dosado pelo método enzimático colorimétrico.

Método: Uricase PAP (IFCC)

Equipamento: Mega Bayer®

Valores de Referência: Homens: 3,4 - 7,0 mg/dL Mulheres: 2,4 - 5,7 mg/dL

2.6.5 Alanina Aminotransferase (ALP/GPT)

Método: UV cinético

Equipamento: Mega Bayer®

Valores de Referência: Homens: 9 a 43 U/L

Mulheres: 9 a 36 U/L

2.6.6 Aspartato Aminotransferase (AST/GOT)

Método: UV cinético

Equipamento: Mega Bayer®

Valores de Referência: Homens: 11 a 41 U/L

Mulheres: 11 a 36 U/L

2.6.7 Bilirrubinas

Método: Jendrassik Colorimétrico

Equipamento: Mega Bayer®

Valores de Referência: Total: até 1,2 mg/dL Direta: até 0,2 mg/dL

2.6.8 Creatinina Sérica

A creatinina sérica foi dosada pelo método automatizado do picrato alcalino.

Método: Jaffé sem desproteinização

Equipamento: Mega Bayer®

Valores de Referência: 0,5-1,2 mg/dL

2.6.9 Desidrogenase Láctica (LDH):

Método: Enzimático UV

Equipamento: Mega Bayer®

Valores de Referência: 210 a 600 U/L

2.6.10 Proteinúria

Método: Colorimétrico com Vermelho de Pirogalol

Equipamento: Cobas Mira Plus®

Valores de Referência: até 300 mg/24h

2.6.11 Uréia

Método: UV GHID

Equipamento: Mega Bayer®

Valores de Referência: 15 a 40 mg/dL

2.7 Método Estatístico

Na análise estatística a descrição das variáveis quantitativas foi realizada através da média e desvio padrão e mediana (amplitude interquartil) na presença de assimetria. Para os dados categóricos, utilizamos a frequência absoluta e a percentual. Os grupos foram divididos em pacientes com síndrome HELLP e insuficiência renal aguda (grupo 1); e pacientes com síndrome HELLP sem insuficiência renal aguda (grupo 2). As médias foram comparadas através do teste t de Student para amostras independentes. As variáveis qualitativas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado (com correção de Yates) e pelo teste exato de Fisher, quando necessário. O nível de significância adotado foi de 5% ($P < 0,05$). Os dados foram analisados pelos programas Epi Info versão 6.04C e SPSS versão 10.0 (Statistical Package for the Social Sciences).

2.8 Considerações Éticas

As pacientes contatadas foram informadas dos objetivos do estudo e consentiram verbalmente para a pesquisa. As mesmas tiveram acesso ao exame médico prestado pela equipe obstétrica do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por ocasião de sua internação.

Os exames realizados faziam parte da rotina de atendimento. Sendo o estudo retrospectivo, não houve necessidade de coletas adicionais posteriores.

As identidades das pacientes não foram reveladas, mantendo, assim, o sigilo adequado ao comportamento científico. O estudo abrangeu os princípios bioéticos de

autonomia, beneficência, não-maleficência, veracidade e confidencialidade, tendo sido, ainda, avaliado e aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

3 RESULTADOS

3 RESULTADOS

3.1 Características da Amostra

As características clínicas de cada gestante, dos dois grupos, encontram-se nos Anexos 1 e 2.

Durante o período compreendido entre janeiro de 1990 e fevereiro de 2000 foram selecionadas 49 gestantes com diagnóstico de síndrome HELLP atendidas no Centro Obstétrico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Quarenta e cinco gestantes preencheram pelo menos 3 critérios para o diagnóstico. Quatro gestantes apresentaram dois critérios, sendo consideradas portadoras de HELLP incompleto (HELL ou ELLP). Todas as pacientes apresentaram plaquetopenia.

Quarenta e sete gestações foram únicas e, em duas gestações, houve fetos gemelares, totalizando 51 fetos. Nenhuma paciente da amostra apresentou mais de uma gestação incluída no estudo.

Entre as gestantes, 39 eram brancas (79,6 %) e 10 negras (20,4%).

Vinte e três pacientes foram encaminhadas de cidades do interior, devido à gravidade dos casos, sendo 8 delas transferidas no pós-parto.

As características gerais das pacientes podem ser observadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características gerais das gestantes com síndrome HELLP

CARACTERÍSTICAS	VALORES
Idade (anos)	26,98 ± 7,01
Idade gestacional (semanas)	31,6 ± 5,73
Hipertensão prévia, n° (%)	05 (10,2%)
Raça branca, n° (%)	39 (79,6%)
Hipertensão na admissão, n° (%)	41 (83,7%)
Com acompanhamento pré-natal, n° (%)	36 (73,5%)
Gestantes nulíparas, n° (%)	23 (46,9%)

* Valores são apresentados como números absolutos (percentual) e média ± DP.

3.2 Síndrome HELLP

Os dados clínicos e laboratoriais relacionados ao diagnóstico de síndrome de HELLP estão expostos nas Tabelas 2 e 3 e no Gráfico 1.

Tabela 2. Sinais e sintomas em gestantes com Síndrome HELLP

SINAIS E SINTOMAS	N (%)
Edema	33 (67,3%)
Náuseas e vômitos	28 (57,1%)
Cefaléia	26 (53,1%)
Dor epigástrica	25 (51,0%)
Escotomas	11 (22,4%)
Sangramentos	10 (20,4%)
Tonturas	05 (10,2%)
Convulsões	02 (04,1%)
Icterícia	01 (02,0%)

* Os valores são apresentados como números absolutos (percentual).

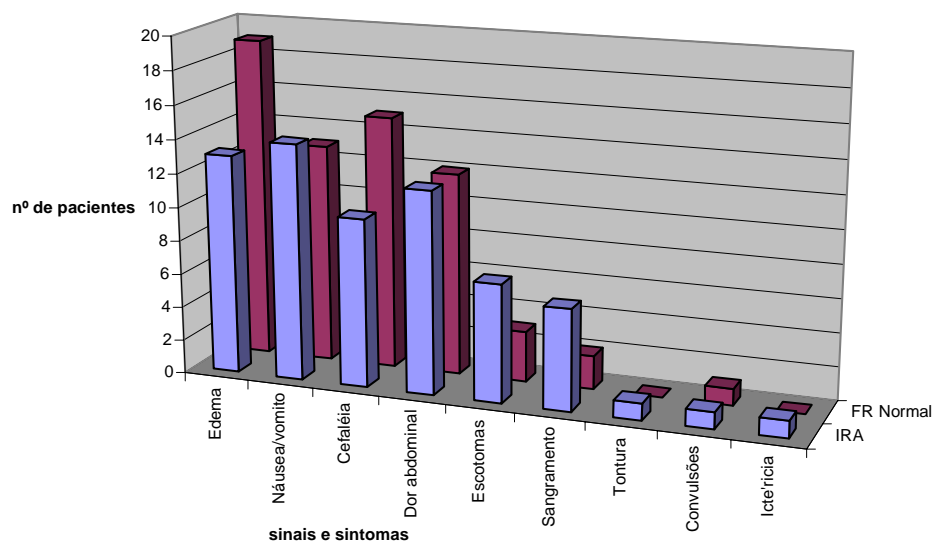
Gráfico 1. Sinais e sintomas em pacientes dos grupos 1 e 2

Tabela 3. Dados laboratoriais das gestantes com síndrome HELLP

Hematócrito (ml/dl)	26,3 ± 7,2*
Leucócitos (cels/mm ³)	16489 ± 6952
Plaquetas (cels/mm ³)	59551 ± 31383
LDH (u/L)	1797 ± 1299
Tempo de protrombina (%)	71,7 ± 27,4
Fibrinogênio (mg/d)	349 ± 163
AST (SGOT) (u/L)	425 ± 445
ALT (SGOT) (u/L)	246 ± 241
Uréia (mg/dl)	83 ± 67
Creatinina (mg/dl)	3,2 ± 3,4
Proteinúria (mg/24 h)	3280 ± 4469
Ácido úrico (mg/dl)	7,0 ± 2,2
Bilirrubina total (mg/dl)	4,9 ± 5,6
Bilirrubina direta (mg/dl)	2,8 ± 3,7

* Valores são apresentados como média ± DP.

3.3 Insuficiência Renal

3.3.1 Características

Entre as 49 pacientes, 23 apresentaram insuficiência renal aguda (46,9%), constituindo o grupo 1. Nesse grupo, 3 (6,1%) pacientes não recuperaram a função renal,

evoluindo para insuficiência renal crônica. Vinte e seis pacientes não apresentaram alterações na função renal, constituindo o grupo 2.

A média de idade entre as gestantes do grupo 1 foi de $26,7 \pm 7,3$ anos, valores discretamente maiores do que o das pacientes que não desenvolveram complicações renais, $26,4 \pm 6,8$ anos ($p=0,560$). A idade gestacional nas pacientes que desenvolveram insuficiência renal aguda foi de $32,8 \pm 5,7$ semanas, enquanto que nas pacientes do grupo 2 a idade gestacional foi discretamente menor, $30,5 \pm 5,6$ semanas, estatisticamente não significante ($p=0,159$). Quinze pacientes (65,2%) do grupo 1 foram submetidas à cesariana, enquanto oito pacientes (34,8%) tiveram parto via vaginal. Nas pacientes sem comprometimento renal (grupo 2), oito (30,8%) tiveram parto vaginal e dezoito (69,2%) foram submetidas à cesariana. O número de pacientes que fizeram acompanhamento pré-natal foi semelhante nos dois grupos, isto é 17, (73,9%) no grupo 1 e 19 pacientes (73,1%) no grupo 2 ($p=0,734$). Em nenhuma paciente que teve acompanhamento pré-natal houve registro de perda de função renal ou doença renal prévia. Somente uma gestante com hipertensão arterial sistêmica prévia apresentou IRA, porém sem comprometimento renal prévio. O uso de sulfato de magnésio foi mais freqüente entre as pacientes do grupo 2, 23 gestantes (92%). No grupo 1, 17 (77,3%) pacientes utilizaram a referida medicação ($p=0,227$))(Tabela 4).

Tabela 4. Características gerais das gestantes dos grupos 1 e 2

CARACTERÍSTICAS	IRA (Grupo 1) (n=23)	SEM IRA (Grupo 2) (n=26)	P
Idade das gestantes, (anos)	26,7 ± 7,3	26,4 ± 6,8	0,560
Idade gestacional, (semanas)	32,8 ± 5,7	30,5 ± 5,6	0,159
Raça, branca n° (%)	18 (78,3)	21(80,8)	≅ 0,999
Raça, negra n° (%)	5(21,7)	5(19,2)	≅ 0,999
HAS na admissão, n° (%)	17 (73,9)	24 (92,3)	0,124
Acompanhamento PN, n° (%)	17 (73,9)	19 (73,1)	0,734
Parto vaginal, n° (%)	08 (34,8)	08 (30,8)	≅ 0,999
Cesariana, n° (%)	15 (65,2)	18 (69,2)	0,995
Uso de magnésio, n° (%)	17 (77,3)	23 (92,0)	0,227

HAS=hipertensão arterial sistêmica, PN=pré-natal.

* Valores são apresentados como números absolutos (percentual) e média ± DP.

3.3.2 Fatores Associados

O fator de risco estudado que relacionamos ao desenvolvimento de insuficiência renal aguda foi o número de transfusões (Tabela 5). A pré-existência de hipertensão arterial sistêmica, o uso de anti-hipertensivos e o uso de antibióticos não apresentaram diferença estatística significativa entre as pacientes com e sem IRA (Tabela 5).

Tabela 5. Fatores associados ao desenvolvimento de IRA

FATORES	IRA (Grupo 1) (n=23)	SEM IRA (Grupo 2) (n=26)	P
HAS prévia, n (%)	* 01(04,3)	04 (15,4)	0,353
Transfusões, n (%)	19 (82,6)	12 (45,2)	0,019
Uso de antibiótico, n (%)	12 (52,2)	12 (46,2)	0,893
Não usou anti-HAS, n° (%)	07 (30,4)	10 (43,5)	0,773
Uso de nifedipina, n° (%)	08 (36,4)	06 (24,0)	0,556
Uso de captopril, n° (%)	0	01 (04,0)	≅ 0,999
Uso de metildopa, n° (%)	02 (09,1)	01 (04,0)	0,594
Uso de hidralazina, n° (%)	05 (22,7)	07 (28,0)	0,893

HAS=hipertensão arterial sistêmica.

* Valores são apresentados com números absolutos (percentual).

O uso de antibióticos foi restrito a 12 pacientes em ambos os grupos, perfazendo 52,2% das pacientes do grupo 1 e 46,2% das pacientes do grupo 2. Os antibióticos mais usados foram: gentamicina, ampicilina, cefalotina, amicacina, ceftriaxone, ceftazidime e clindamicina. Houve associações de antibióticos, mas a frequência do seu uso nos dois grupos não apresentou significância estatística.

Oito gestantes (16,3%) receberam corticóide. Dessas, cinco desenvolveram IRA, mas apenas uma foi submetida à hemodiálise. A dexametasona foi a medicação mais freqüente, usada em 6 pacientes (75%).

3.3.3 Dados Laboratoriais

Os resultados dos testes laboratoriais nos dois grupos de pacientes encontram-se na Tabela 6.

3.3.3.1 Hemograma

A média dos níveis de hematócrito encontrados em ambos os grupos foi consideravelmente inferior ao da população em geral. A queda mais acentuada ocorreu nas pacientes do grupo 1 ($P > 0,001$). O número médio de leucócitos estava elevado nos dois grupos, sem diferença estatisticamente significativa.

3.3.3.2 Plaquetas

A plaquetopenia é o principal critério para o diagnóstico de síndrome HELLP. Todas as pacientes do estudo apresentaram número de plaquetas inferior a 150.000 cels/mm³. No entanto, os valores médios do grupo de pacientes que desenvolveram IRA foi mais baixo ($P = 0,147$), mas não significativo.

3.3.3.3 Provas de Função Hepática

O tempo de protrombina encontrava-se alterado, principalmente nos casos mais graves, isto é nas pacientes do grupo 1. Essa diferença foi estatisticamente significativa. A alanina aminotransferase (ALT ou SGPT) e a aspartato aminotransferase (AST ou SGOT) encontravam-se muito elevadas nas pacientes com síndrome HELLP especialmente no grupo 1 (Tabela 6). Elevações significativas dos níveis de bilirrubina total e sua fração direta foram observadas em ambos os grupos. Os resultados foram distribuídos por faixas (Tabela 7).

3.3.3.4 Desidrogenase Láctica e Fibrinogênio

As elevações de LDH encontradas no estudo foram estatisticamente significativas para o grupo de pacientes com alterações renais (grupo 1). Apesar dos distúrbios hemorrágicos da síndrome HELLP, não encontramos redução dos níveis de fibrinogênio abaixo dos níveis aceitos como normais na população em geral, nos dois grupos estudados (Tabela 6).

3.3.3.5 Uréia e Creatinina

Os níveis de uréia e creatinina obviamente elevaram-se de maneira significativa entre as pacientes com IRA (Tabela 6).

3.3.3.6 EQU e Proteinúria de 24 horas

A principal alteração encontrada no exame qualitativo de urina foi a presença de proteinúria. Nas 30 pacientes que tiveram amostras de urina analisadas, 27 apresentaram proteinúria de pelo menos duas ++. Nas pacientes do grupo 1, que desenvolveram IRA, 12 pacientes apresentam perda protéica. As 15 pacientes do grupo 2 apresentaram proteinúria no exame qualitativo de urina. Em 19 pacientes não foi realizado o EQU. A dosagem de proteinúria na urina de 24 horas foi possível em apenas 14 pacientes. Nas pacientes do grupo 1, apenas em uma foi feita a dosagem, com proteinúria de 2 gramas. No grupo 2 em 13 pacientes a proteinúria oscilou de 162 mg até 16.718 mg, sendo a mediana 2.258 mg.

3.3.3.7 Ácido úrico

Os níveis de ácido úrico encontraram-se discretamente elevados de maneira uniforme nos dois grupos, não atingindo significância estatística (Tabela 6).

Tabela 6. Perfil laboratorial dos pacientes com síndrome de HELLP

EXAMES LABORATORIAIS	IRA (Grupo 1) (n=23)	SEM IRA (Grupo 2) (n=26)	P
Hematócrito (%)	22,0 ± 5,1	30,1 ± 5,6	< 0,001
Leucócitos (nº/mm3)	18389 ± 9375	15100 ± 4127	0,118
Plaquetas (nº/mm3)	52609 ± 31241	65692 ± 30798	0,147
TP (%)	57,8 ± 25,2	84,6 ± 22,9	< 0,001
LDH (u/l)	2511 ± 1521	1220 ± 692	< 0,001
Fibrinogênio (mg/dl)	358 ± 180	339 ± 147	0,741
SGOT (u/l)	577 ± 560	290 ± 253	0,031
SGTP (u/l)	330 ± 295	172 ± 150	0,027
Uréia (mg/dl)	133 ± 68	38 ± 13	< 0,001
Creatinina (mg/dl)	5,7 ± 3,6	0,9 ± 0,3	< 0,001
Ácido úrico (mg/dl)	7,7 ± 2,3	6,5 ± 1,9	0,078
Bilirrubina total (mg/dl)	7,4 ± 6,7	2,7 ± 2,9	0,004
Bilirrubina direta (mg/dl)	4,4 ± 4,4	1,4 ± 2,3	0,006

SGOT=aspartato aminotransferase; SGTP=alanina aminotransferase;

LDH=Desidrogenase láctica.

* Valores são apresentados como em média ± DP.

Tabela 7. Estratificação dos níveis de bilirrubina nas gestantes dos grupos 1 e 2

BILIRRUBINA (mg/dl)	IRA (Grupo 1) (n=23)		SEM IRA (Grupo 2) (n=26)	
	Total n (%)	Direta n (%)	Total n (%)	Direta n (%)
0,1→ 1,2	*1 (4,3)	6 (26,1)	10 (38,5)	17 (73,1)
1,3→ 5,0	10 (43,5)	10 (43,5)	13 (50)	7 (26,9)
5,1→ 10	5 (21,7)	4 (17,4)	1 (3,8)	1 (3,8)
10,1→ 20	6 (26,1)	3 (13,0)	2 (7,7)	1 (3,8)
20,1→ 26,6	1 (4,3)	0	0	0

*Valores são apresentados como números absolutos (percentual)

3.3.4 Diálise

O diagnóstico de IRA foi caracterizado através do aumento de uréia e creatinina. Vinte e três pacientes (46,9%) apresentaram elevação dos níveis de creatinina acima de 1.5 mg/dl e uréia acima de 40 mg/dl, sendo caracterizada a insuficiência renal aguda. Os valores utilizados no estudo para caracterizar a perda de função renal foram os valores máximos atingidos de creatinina e uréia durante a hospitalização. Treze pacientes apresentaram IRA, com níveis máximos de creatinina de 8,2 mg/dl e uréia de 191 mg/dl, sem necessidade de diálise. Todas recuperaram função renal apenas com medidas conservadoras.

Dez pacientes preencheram critérios para tratamento dialítico que foram: oligoanúria e/ou congestão circulatória, hiperpotassemia e acidose metabólica severa. Os níveis máximos de creatinina e uréia nestas gestantes foram de 17,7 mg/dl e 256 mg/dl respectivamente, sendo todas as pacientes submetidas à hemodiálise, com exceção de uma paciente que iniciou o tratamento substitutivo por diálise peritoneal intermitente (DPI), por 48 horas, e após submetida à hemodiálise (Tabela 8).

Entre as pacientes que desenvolveram IRA e necessitaram diálise, observamos 4 casos de perda prolongada de função renal e necessidade de manutenção do tratamento dialítico. Dessas, uma paciente oligúrica em hemodiálise recuperou função renal após um mês, sendo retirada do tratamento substitutivo quando a creatinina atingiu 1,6 mg/dl. Três pacientes permaneceram em hemodiálise crônica, uma delas foi à óbito durante o período dialítico por acidente vascular cerebral hemorrágico.

Seis pacientes (12,2%) evoluíram para o óbito em nosso estudo. As causas foram: choque séptico, coagulação intravascular disseminada, falência de múltiplos órgãos, síndrome da angústia respiratória do adulto e choque hipovolêmico. Ocorreram 5 (21,7%) óbitos entre as gestantes com IRA, dois entre as pacientes que dialisaram e apenas um (3,8%) no grupo sem alterações renais (Tabela 8).

Tabela 8. Evolução das gestantes com IRA (grupo 1) submetidas à hemodiálise

PACIENTE	Creatinina (mg/dl)	Uréia (mg/dl)	Diálise	IRC	Óbito
1	17,7	223	HD	SIM	NÃO
2	9,9	237	HD	SIM	NÃO
3	7,0	200	HD	? **	SIM
4	3,4	95	HD	? **	SIM
5	8,1	157	HD	NÃO	NÃO
6	9,1	256	HD	NÃO	NÃO
7	7,7	117	HD	NÃO	NÃO
8	17,5	216	HD	NÃO*	NÃO
9	7,4	156	HD	NÃO	NÃO
10	7,7	190	DPI + HD	SIM	NÃO

? ** Pacientes 3 e 4 evoluíram ao óbito precocemente, tornando impossível a avaliação da função renal.

* Paciente 8 recuperou função renal após um mês, sendo suspenso o programa dialítico

3.4 Recém-nascidos

Das 49 gestações, nasceram 51 fetos. Duas gestações foram de fetos gemelares. A média de peso entre os fetos foi 1663 gramas. A média de peso dos bebês de mães com síndrome HELLP do grupo 1 foi discretamente maior do que nos bebês de mães que não apresentaram alterações na função renal, sendo 2052 gramas no grupo 1 e 1438 gramas no grupo 2 (Tabela 9).

Os valores de apgar do 1º e do 5º minuto dos recém-nascidos foram em média baixos, mas não houve diferenças significativas entre os quatro grupos (Tabela 9).

Tabela 9. Características dos recém-nascidos das gestantes dos grupos 1 e 2

CARACTERÍSTICA	Gestantes (Grupo 1) (n=24)	Gestantes (Grupo 2) (n=27)	P
Peso (gramas)*	2052 ± 1000	1438 ± 790	0,320
Natimorto n° (%)	6 (25,0%)	5 (18,5%)	0,825
Apgar 1º min*	4,2 ± 3,9	4,8 ± 3,3	0,578
Apgar 5º min*	5,7 ± 4,0	7,1 ± 3,1	0,218

* Os valores são apresentados como média ± DP.

4 DISCUSSÃO

4 DISCUSSÃO

Há pelo menos 100 anos já havia relatos na literatura obstétrica de gestantes com distúrbios de coagulação. Em 1954, Pritchard publicou o que provavelmente foi o primeiro caso de síndrome HELLP (65). A definição da síndrome, no entanto, na clássica tríade hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia só surgiria através do estudo de Weinstein, em 1982 (100).

Na gestante com quadro sugestivo de doença hipertensiva grave, o importante é definir se existe ou não síndrome HELLP. Uma vez constatada a síndrome, a etapa seguinte é determinar o momento da interrupção da gravidez. Em nosso meio inexistem estudos referentes à síndrome, principalmente pela dificuldade em identificar as gestantes portadoras.

Apenas recentemente, a literatura mundial tem se preocupado com os valores laboratoriais que definem com exatidão quais as pacientes que apresentam síndrome HELLP que estariam associadas a maiores riscos, necessitando acompanhamento rigoroso e cuidados intensivos (33).

O ponto de corte de alguns parâmetros laboratoriais ainda não é consenso entre os autores que tentam definir síndrome HELLP (33). Além disso, vários estudos publicados apresentam diferentes resultados em relação à incidência e à mortalidade causada por essa síndrome (Tabela 10). Esta análise é tarefa difícil, pois os referidos estudos foram realizados em diferentes centros e com critérios diagnósticos distintos (17,54,81,99,100).

Utilizamos para diagnóstico, em nosso estudo, os critérios definidos por Martin Jr. e colaboradores (54). São eles: plaquetopenia inferior a 150.000 cels/mm³; ALT acima de 40 ui/l; AST acima de 40 ui/l; LDH acima de 600 ui/l; evidência de hemólise ou anemia progressiva (54). Consideramos as elevações de ALT e AST acima de 36ui/ml, valor utilizado no HCPA como padrão de alteração da normalidade.

Tabela 10. Comparação de critérios diagnóstico para a síndrome HELLP. *

AUTOR	CASUÍSTICA	PLAQ (mil)	SGTP (ui/ml)	SGOT (ui/ml)	LDH (ui/ml)	BILIR (mg/dl)
Weinstein (100)	29 pacientes	<100	Anormal	Anormal	-	Anormal
Sibai (81)	—	<100	—	<70	>600	>1,2
De Boer (17)	15 pacientes	<100	>50	—	>180	—
Visser (99)	129 pacientes	<100	>30	>30	—	—
Martin (54)	72 pacientes	<150	≥40	≥40	≥600	—
Nosso estudo	49 pacientes	<150	>36	>36	>600	>1,2

PLAQ=plaquetas; SGTP=alanina aminotransferase; SGOT=aspartato aminotransferase; LDH=desidrogenase láctica; BILIR=bilirrubinas.

*Adaptado de Hohlagschwandtner (33).

Quarenta e cinco gestantes preencheram três ou mais critérios para síndrome HELLP e apenas 4 apresentaram 2 critérios, sendo consideradas portadoras da forma incompleta. As gestantes que compreendem o grupo denominado HELLP incompleto ou parcial (ou ELLP ou HELL) têm complicações mais graves que pacientes com pré-eclampsia, e portanto também merecem destaque (21,22,88).

Sibai e colaboradores classificam a síndrome HELLP em três subgrupos, usando como critério o grau de plaquetopenia (84). As pacientes mais graves

compreendem a classe I com plaquetas abaixo de 50.000 cels/mm³; na classe II a contagem de plaquetas está na faixa de 50.000 a 100.000, e na classe III as plaquetas são inferiores a 150.000 cels/mm³ (54). Em nosso estudo, devido ao pequeno número de casos, optamos por não subdividir as pacientes em classes I, II e III, evitando assim a possibilidade de análises inconclusivas. Mesmo sem a divisão por classes, a alta incidência de alterações renais e o significativo índice de óbitos encontrados justificaram a análise do grupo em uma classe única.

A análise retrospectiva de dados, a partir dos prontuários, tem sido utilizada na maioria dos estudos, devido à baixa prevalência da síndrome (30,95). Aproximadamente 10% a 20% das pacientes com pré-eclampsia severa e eclampsia apresentam síndrome HELLP (32,34,47,54,84,101). Mesmo sendo um hospital terciário, a falta de critérios diagnóstico precisos pode ter subestimado o número de casos tratados no HCPA, especialmente na metade inicial dos dez anos estudados.

Devido à gravidade da síndrome HELLP as gestantes com este diagnóstico devem ser transferidas, assim que as condições clínicas permitirem, para hospitais com adequado suporte diagnóstico e terapêutico. A disponibilidade de unidade de terapia intensiva deve ser considerada na decisão de transferir a gestante. Vinte e três gestantes vieram transferidas para o HCPA, do interior do Estado do Rio Grande do Sul, pela gravidade de suas condições e necessidade de melhor suporte médico-hospitalar. Oito pacientes foram transferidas no pós-parto imediato. As vinte e seis pacientes restantes vieram da capital. O fato de 23 pacientes serem procedentes do interior do Estado (46,9%) sugere uma amostra de pacientes com gravidade maior, pois foram selecionadas em suas cidades de origem, aquelas portadoras de quadros mais graves. Um melhor

atendimento inicial e suporte ao feto pré-termo e de baixo peso também deve ser considerado na decisão de transferir a gestante. A transferência de gestantes mais graves para hospitais terciários é citada em várias publicações, não alterando nossa amostra, quando comparada a publicações internacionais (84).

Atualmente está em andamento um estudo multicêntrico realizado em doze hospitais da Alemanha, Áustria, Bélgica e Holanda. Os resultados preliminares comparam o manejo mais agressivo da síndrome HELLP (realização do parto em até 48 horas) com conduta conservadora (retardo na interrupção na gravidez até estabilização da gestante, prolongando a maturidade fetal, no caso de gestações de menos de 34 semanas). Foram avaliadas até o momento 149 gestantes, com melhores resultados em relação à mortalidade perinatal e complicações maternas, no grupo submetido à intervenção mais agressiva e realização breve do parto. Apenas duas pacientes desenvolveram insuficiência renal (1,3%). Cabe ainda considerar que não houve nenhum registro de óbito materno nas 149 pacientes estudadas até o momento (24).

Em relação à idade, idade gestacional, raça e ao número de gestações prévias, podemos considerar que o grupo de gestantes que compõem nosso estudo é semelhante às gestantes com síndrome HELLP descritas na literatura. Um dos estudos com maior número de pacientes, realizado por Sibai e colaboradores, demonstrou uma média de idade materna de $24,4 \pm 5,6$ anos. A idade gestacional na faixa da 27^a a 36^a semanas foi a mais encontrada (71%), e as pacientes negras foram mais frequentes que as de raça branca (55%). Em 13% das gestantes havia história de hipertensão arterial prévia (84). Neste estudo 55% das pacientes foram transferidas de hospitais menores ou clínicas,

dados semelhantes aos encontrados em nossa série pelos quais 46,9% das pacientes procederam de outros locais (84). Em nosso estudo, a idade média das pacientes foi 27 ± 7 anos, a idade gestacional foi $31,6 \pm 5,7$ semanas e 67,3% das gestantes foram submetidas a cesariana. Esses resultados são semelhantes às grandes séries da literatura. Comparativamente, podemos observar que apenas a questão da raça diferiu de forma significativa do estudo de Sibai e colaboradores: entre nossas pacientes apenas 20,4% são negras. A diferença discrepante entre gestantes brancas e negras de nosso estudo, comparado a estudos internacionais, pode ser devido a uma coleta de dados imprecisa. As pacientes foram classificadas em relação à raça em brancas e negras, o que na prática é irreal. O Brasil é um país miscigenado onde grande parte dos indivíduos advém de casamentos inter-raciais e portanto não podem ser classificados apenas em dois grupos. Apesar de vários autores descreverem a maior incidência de síndrome HELLP em pacientes previamente hipertensas (10,63), em nosso estudo apenas 5 gestantes (10,2%) apresentavam HAS e somente uma desenvolveu insuficiência renal.

Algumas publicações também tentam correlacionar a etiopatogenia da síndrome HELLP a outras doenças. Pré-eclampsia severa, síndrome hemolítico-urêmica, púrpura trombocitopênica trombótica, lúpus eritematoso sistêmico, colagenoses e fígado gorduroso agudo da gestação têm semelhanças no quadro clínico e no perfil laboratorial (21). Entre as pacientes do HCPA não foi diagnosticada nenhuma das doenças acima.

O acompanhamento pré-natal é considerado por muitos autores como decisivo para a redução da morbimortalidade da síndrome HELLP. Em nosso estudo, 78,3% das gestantes realizaram pelo menos duas consultas médicas de avaliação pré-natal. Nas gestantes que apresentaram insuficiência renal, 73,9% foram acompanhadas na gravidez

e das três que desenvolveram insuficiência renal crônica, duas fizeram visitas médicas regulares antes do parto. Não detalhamos o tipo de acompanhamento realizado, mas supomos que foi predominantemente em postos de saúde de nossa cidade ou das cidades de origem das pacientes. Não é nosso objetivo avaliar a qualidade desse acompanhamento, mas podemos concluir que o pré-natal não evitou os altos índices de complicações, como IRA e óbitos, ocorridos neste grupo de gestantes.

4.1 Insuficiência Renal

A insuficiência renal aguda é uma complicação grave, com alta taxa de morbimortalidade, mais freqüente em países em desenvolvimento (30).

Em séries de diferentes países, os índices de IRA em síndrome HELLP são heterogêneos, pois é considerada uma complicação rara nos países desenvolvidos, de onde advém a maioria dos estudos. Em nosso meio inexistem relatos de IRA e IRC relacionados à síndrome HELLP.

Em nosso estudo, 47% das gestantes hospitalizadas no HCPA com diagnóstico de síndrome HELLP, desenvolveram IRA e 20% foram submetidas a hemodiálise. Complicações obstétricas como descolamento prematuro de placenta, restrição do crescimento intrauterino, prematuridade e morte fetal são comuns em gestantes com síndrome HELLP. Essas complicações aumentam os riscos de insuficiência renal aguda e necrose tubular aguda, porque podem estar associadas a complicações hemorrágicas e hipovolemia.

Anemia foi um achado laboratorial significativamente mais freqüente nas pacientes com insuficiência renal estudadas no HCPA. Esse achado é explicável pela hemólise e pelas hemorragias que acompanham a síndrome devido aos distúrbios de coagulação. Apesar de não ter sido realizada em nossas gestantes, a dosagem de haptoglobina tem sido proposta como um eficiente método auxiliar no diagnóstico de hemólise (79). A redução dos níveis séricos de haptoglobina é um marcador de fragmentação hemática em doenças hipertensivas da gestação que, associado à elevação de LDH, torna mais fácil e rápido o diagnóstico de hemólise intravascular (28,43). É também útil como indicador de regressão do processo hemolítico (79). A desidrogenase láctica (LDH), apesar de ser uma enzima pouco específica, é de extrema importância no diagnóstico de síndrome HELLP, por elevar-se em consequência de dano hepatocelular, além da hemólise já citada. Nas pacientes com IRA estudadas no HCPA, a elevação de LDH foi estatisticamente significativa em relação às pacientes sem IRA, sugerindo uma correlação entre a gravidade da lesão hepática e da anemia hemolítica com o desenvolvimento de complicações renais.

A síndrome da coagulação intravascular disseminada é considerada por alguns autores como etiologia e não consequência da síndrome HELLP (62,81). Existe a suposição de que todas as pacientes com síndrome HELLP apresentam alterações indetectáveis na cascata da coagulação (62). De Boer realizou testes mais sensíveis para o diagnóstico de CIVD, em gestantes com e sem síndrome HELLP. Foram realizadas dosagens de antitrombina III, complexo trombina-antitrombina III e proteína C, além dos testes rotineiros de coagulação (TP, KTTP, produtos de degradação da fibrina e fibrinogênio). Os resultados foram classificados em quadro compensado (alteração em 2

ou mais testes específicos, sem alteração nos testes de rotina) ou descompensado (quando havia alteração em três dos testes de rotina da coagulação) de CIVD. Em todas as pacientes com síndrome HELLP foi constatada a presença de quadro compensado de CIVD, que não explicam os distúrbios de coagulação mais freqüentes nas gestantes com HELLP (17). Diagnosticamos em 10 pacientes estudadas no HCPA evidências clínicas e laboratoriais de coagulação intravascular disseminada.

As pacientes que desenvolveram IRA receberam mais transfusões sangüíneas do que as pacientes sem alterações da função renal. Os principais produtos transfundidos foram concentrado de hemácias, sangue total, plasma fresco, concentrado de plaquetas e crioprecipitado. Pelo número elevado e estatisticamente significativo de transfusões nas gestantes do grupo 1, quando comparadas às do grupo 2, é possível que a hipovolemia tenha sido um importante fator etiológico de IRA em nosso estudo.

A transfusão de plaquetas, em casos de síndrome HELLP classe I e plaquetopenia severa, é recomendável. Mesmo assim, essa medida não evita complicações hemorrágicas e não muda o prognóstico da síndrome HELLP (19,90).

O comprometimento hepático, nas pacientes com síndrome HELLP, ocorre pelo depósito de material fibrinóide nos sinusóides hepáticos com necrose periportal e hemorragias intra-hepáticas. A necrose do tecido hepático é acompanhada de elevação das transaminases, de LDH e das bilirrubinas (43,88). A hiperbilirrubinemia, em níveis acima de 1,2 mg/dl, da mesma forma que a elevação de LDH, ocorre também em consequência da hemólise. É um importante critério para o diagnóstico de síndrome HELLP apresentando-se freqüentemente de forma subclínica. O surgimento de icterícia é raro, ocorrendo somente nos casos mais severos (22). Nas pacientes estudadas, 37

apresentaram elevações de bilirrubina total, sendo que, em 24 destas, os níveis atingiram 3,0 mg/dl, ao longo da internação. A elevação das bilirrubinas em nosso estudo foi significativamente maior nas pacientes do grupo que apresentou IRA. É possível que, além da gravidade do comprometimento hepático como fator etiológico, a hiperbilirrubinemia possa ser co-fator de lesão renal por sua ação direta no túbulo (91). Além disso, eleva-se também em quadros de septicemia, situação em que freqüentemente há comprometimento da função renal (91).

Apesar de ser um exame de fácil e rápida execução, em um número elevado de gestantes não foi realizado o exame comum de urina. A eliminação de proteínas na urina é um importante marcador de nefropatia, porém pouco específico (58). Entre as pacientes com síndrome HELLP a presença de proteinúria no EQU foi semelhante entre os 2 grupos, apesar do número de perdas de resultados (42,8% e 47,8% respectivamente nos grupos 1 e 2). A dosagem de proteinúria de 24 horas é útil para diagnosticar pré-eclâmpsia. No entanto, é um exame que requer tempo, muitas vezes não disponível por gestantes com síndrome HELLP. É desnecessário quando a doença hipertensiva da gestação é grave o suficiente para que o obstetra suspeite de síndrome HELLP. Nas pacientes com IRA, somente em uma foi dosada proteinúria em 24 horas e atingiu 2000 mg/24 h. A explicação provavelmente está no fato de as pacientes do grupo 1 apresentarem maior morbidade, exigindo da equipe médica medidas rápidas, impossibilitando assim a dosagem de proteinúria de 24 horas. Nas pacientes do grupo 2, foi possível obter proteinúria em 13 pacientes. A mediana da proteinúria, obtida em 50% do grupo 2, foi 2558 mg/24 h.

O uso de antibióticos, drogas na sua maioria sabidamente nefrotóxicas, não foi significativo nas gestantes que desenvolveram IRA. O uso de antibióticos nefrotóxicos como os aminoglicosídeos, ainda são a principal causa de IRA, depois dos insultos isquêmicos tubulares, em pacientes hospitalizados (91). Nos grupos 1 e 2 os antibióticos foram usados de maneira semelhante, mas no desenvolvimento da IRA desconsideramos o objetivo da antibioticoterapia, isto é, a presença de complicações infecciosas. A presença de septicemia, choque séptico e hipovolêmico são condições estreitamente associadas a lesões renais e causadoras de perda de função renal.

O número elevado de pacientes com IRA, em nosso estudo, pode ter sido influenciado pelas complicações infecciosas que deixamos de considerar. Quando comparamos nosso índice de IRA com o de estudos de países desenvolvidos, os resultados podem refletir além das conseqüências da síndrome HELLP. Deficiências na estrutura econômica e social podem ser importantes fatores nas falhas diagnósticas e no retardo do manejo de complicações da gestação. Em estudos em países em desenvolvimento, como o México, os índices de IRA em pacientes com síndrome HELLP se assemelham aos nossos. González e colaboradores relataram, numa série de 70 pacientes, o desenvolvimento de IRA em 30 (42,8%) gestantes e óbito em 6 (8,6%). Em duas pacientes ocorreram danos renais permanentes com a necessidade de hemodiálise crônica (29). Outro estudo, do mesmo autor, em uma série de 15 pacientes, 12 (80%) apresentaram insuficiência renal aguda (30). No estudo mexicano com maior número de gestantes, das 173 pacientes com síndrome HELLP, 34 (20%) apresentaram IRA (55). Na Irlanda, numa série de 13 pacientes, os índices de IRA relacionados à

síndrome HELLP, incluindo pacientes com HELLP incompleto ou parcial, foram 46,2%. No entanto, nenhuma paciente necessitou diálise (1).

Insuficiência renal prolongada foi observada em quatro pacientes no nosso estudo. Uma paciente apresentou quadro clássico de síndrome HELLP classe I, com 39 semanas de gestação, e oligoanúria prolongada. Apresentou sangramento vaginal como única complicação hemorrágica. Não foi realizada biópsia renal, apesar da diurese muito baixa no período da internação. Permaneceu em hemodiálise por cateter de duplo lúmen, durante um mês, recuperando função após esse período. As outras três pacientes não recuperaram função renal. Uma paciente negra e hipertensa prévia, apresentou perda fetal com 18 semanas de gestação e quadro laboratorial compatível com síndrome HELLP. Permaneceu em hemodiálise por três anos, falecendo devido a acidente vascular cerebral hemorrágico. Duas pacientes permanecem em hemodiálise. Apresentaram características semelhantes, quando foram admitidas no hospital: mulheres jovens, brancas, com acompanhamento pré-natal regular e sem história de hipertensão prévia. Uma apresentou síndrome HELLP classe I e a outra classe II. Como fator agravante, a paciente com HELLP classe II desenvolveu sepse por endometrite e foi submetida à histerectomia devido a choque séptico e hemorrágico.

Algumas séries, nas quais pacientes com síndrome HELLP foram submetidas à biópsia renal, sugerem a existência de lesões renais de natureza diversa como patologia de base para o surgimento da insuficiência renal (38). Beller e colaboradores publicaram dados de biópsia renal em dez pacientes com síndrome HELLP (7). Das 10 biópsias, em apenas quatro foi observado glomeruloendoteliose, a alteração típica da pré-eclampsia. Nas demais, três apresentavam alguma forma de glomerulonefrite subjacente; em duas

havia nefrosclerose, e síndrome hemolítico-urêmica foi observada em uma biópsia. Com esses dados, os autores sugerem que a síndrome HELLP pode ter sido a manifestação de doenças subjacentes (7). Pacientes com pré-eclampsia, quando biopsiadas, apresentam glomeruloendoteliose e espessamento da membrana basal (88). Devido à gravidade do quadro clínico, nenhuma das gestantes estudadas no HCPA foi submetida à biópsia renal.

Várias publicações têm demonstrado que o uso de corticóides tem efeito benéfico nas anormalidades hematológicas da síndrome HELLP (92). Há mais de duas décadas o uso dos corticóides tem sido empregado para acelerar a maturidade fetal em trabalhos de parto pré-termo (42). Foi a partir desse uso que se observou melhora nos parâmetros laboratoriais das gestantes com síndrome HELLP. Em nosso estudo apenas oito pacientes (16,3%) receberam corticóides, sendo a dexametasona a droga mais usada. Provavelmente as pacientes submetidas à corticoterapia foram pacientes em condições clínicas graves e gestação longe do termo. Cinco pacientes apresentaram perda de função renal, uma gestante foi submetida à hemodiálise e duas evoluíram ao óbito. Apesar de ser considerada uma alternativa terapêutica, a corticoterapia tem objetivos definidos, isto é, estabilizar as condições hematológicas e hemodinâmicas da gestante, melhorando as condições clínicas para a realização do parto ou a transferência para um centro mais adequado (20). Além disso, acelera a maturação pulmonar fetal em gestações de menos de 34 semanas, reduzindo a incidência de complicações como síndrome da membrana hialina, enterocolite necrotizante e hemorragias intraventriculares (20). Ainda há muita cautela por parte dos médicos intensivistas no uso de corticóides em pacientes com complicações infecciosas. Isso talvez explique por

que no HCPA o uso de corticóide foi restrito a oito pacientes. O mecanismo de ação dos corticosteróides na síndrome HELLP é desconhecido (20). No entanto, atualmente há dados suficientes para sugerir seu uso no pré e pós-parto (aumento no número de plaquetas e redução das enzimas hepáticas) (45). Em relação à perda de função renal, não há dados que permitam afirmar um efeito benéfico da corticoterapia nas lesões renais. No entanto, a melhora de alguns aspectos da síndrome HELLP poderia reduzir fatores agressores sobre o rim, reduzindo assim a severidade da insuficiência renal.

Observamos uma mortalidade de 12,2% (6 gestantes) em decorrência das complicações da síndrome HELLP. As causas de óbito foram: sepse, choque séptico, coagulação intravascular disseminada, choque hipovolêmico, falência de múltiplos órgãos e síndrome de angústia respiratória do adulto. Hemorragias hepáticas, como causa de óbito, não foram constatadas nas gestantes estudadas, ao contrário dos relatos em outras pesquisas (3,05,81). Nos casos com choque hipovolêmico, poderíamos supor a ocorrência de sangramentos dessa natureza, de forma fulminante, levando ao óbito, sem tempo para diagnóstico. Sibai e colaboradores avaliaram 442 gestações com síndrome HELLP nas quais ocorreram 5 (1,1%) óbitos maternos, um deles por causa cardíaca, não relacionada à síndrome HELLP. Três pacientes faleceram por encefalopatia anóxica e uma em consequência da ruptura de um hematoma hepático (84). Haddad e colaboradores, em outro estudo, avaliaram retrospectivamente 183 gestantes com síndrome HELLP, entre julho de 1992 a abril de 1999, encontrando apenas dois óbitos: um por hemorragia intracraniana e outro por complicações respiratórias infecciosas, SARA e septicemia (31). Em estudo multicêntrico europeu, em andamento, Faridi e colaboradores descrevem uma gestante com hemorragia hepática que deve ter evoluído

satisfatoriamente, pois não há registro de óbitos nas 149 pacientes estudadas (24). Nos estudos mexicanos de Gonzalez e colaboradores, abrangendo 70 pacientes, ocorreram 6 óbitos (8,6%), cujas causas foram hemorragia cerebral, choque hipovolêmico e falência de múltiplos órgãos (29). Para Helguera-Martínez e colaboradores, numa série de 102 gestantes com síndrome HELLP, a principal causa dos 14 óbitos (13,7%) foi hemorragia cerebral (9 casos), com um óbito por ruptura de hematoma hepático (32).

Em nosso estudo o número de óbitos foi maior no grupo 1, com IRA, (5 pacientes) do que no grupo 2 (1 paciente). Essa diferença não atingiu significância estatística, provavelmente devido ao pequeno número de casos em cada grupo.

As pacientes com síndrome HELLP de nosso estudo não foram acompanhadas em outras gestações para que pudéssemos avaliar índices de recorrência da síndrome nas gestações futuras. Nos dois maiores estudos publicados, a recorrência da síndrome HELLP foi de 3 a 27% em gestações subseqüentes. A variabilidade das porcentagens pode estar relacionada aos critérios diagnóstico nos dois grupos, nitidamente mais rígidos no estudo de índice menor (83,89).

Nos fetos, as complicações da síndrome HELLP são responsáveis por prematuridade e morbimortalidade. A idade gestacional média do grupo 1 foi 33 semanas e o peso médio dos fetos 2052 gramas, havendo 6 natimortos (25%). Uma paciente nulípara, de 31 anos, com gestação gemelar, apresentou síndrome HELLP e insuficiência renal na 27^a semana. Através de cesariana nasceram dois fetos com 480 e 545 gramas, ambos natimortos. No grupo 2, a idade gestacional média foi 30 semanas e o peso médio dos fetos 1438 gramas, com 5 natimortos entre os 27 totais (18,5%). Nesse grupo houve também uma gestação gemelar, interrompida na 27^a semana por parto

vaginal, sem complicações renais. Os fetos nasceram com vida e com 1150 e 700 gramas de peso. Nos dois grupos de gestantes, o escore apgar dos recém-nascidos vivos foi semelhante: no 1º minuto, a média foi 4,2 e 4,8 nos grupos 1 e 2, respectivamente, com mediana 2 e 5; no 5º minuto, a média foi 5,7 e 7,1 nos grupos 1 e 2, respectivamente, mediana 8 nos dois grupos. Quando comparados, observamos que a idade gestacional e o peso dos fetos do HCPA foram semelhantes aos resultados de outras publicações (34). O índice dos óbitos fetais, no entanto, foi inferior a 28,9% e 33%, encontrados por Isler e colaboradores e Zuniga e colaboradores, respectivamente (34,101). Esse último estudo possui uma série de pacientes com HELLP, avaliadas retrospectivamente a partir da mortalidade materna, fato que pode ter elevado o índice de óbitos fetais. No estudo de Magann e colaboradores, a maioria dos partos ocorreu antes de 30 semanas e 87% das gestantes foram submetidas a cesariana (46). O peso dos fetos desse estudo foi inferior ao observado nos recém-nascidos no HCPA (1300 gramas nos fetos nascidos entre 30 e 33 semanas de gestação), com índices apgar semelhantes, no 5º minuto. Não houve diferenças significativas entre os pesos, apgar e número de óbitos entre os fetos nascidos de gestantes do grupo 1 e 2. No entanto, esses resultados podem estar comprometidos devido ao pequeno número de casos de cada grupo. Mais recentemente, Faridi e colaboradores encontraram índices significativamente menores de óbitos fetais (5,8% e 7,9%), em dois grupos estratificados para realização mais breve do parto (até 48 horas) ou retardo deste (em torno de 5 dias), respectivamente. O objetivo do maior período seria possibilitar adequada estabilização das condições maternas (24).

Considerações Finais

Mesmo com os significativos avanços da medicina moderna, a insuficiência renal aguda persiste como importante patologia em pacientes hospitalizados, contribuindo para aumento da morbimortalidade. Apesar dos progressos em medidas de prevenção e na terapêutica, a incidência de IRA, em pacientes internados, permanece estável ao longo dos anos. Com relação às gestantes, no entanto, o panorama é diferente: a participação das causas obstétricas, no espectro da falência renal, tem apresentado significativa redução.

No que se refere à síndrome HELLP, as medidas mais importantes e mais enfatizadas atualmente são o diagnóstico precoce e a interrupção da gestação, o mais breve possível. Tais medidas reduzem significativamente a incidência de complicações, inclusive a insuficiência renal aguda.

5. CONCLUSÕES

5 CONCLUSÕES

A insuficiência renal aguda ocorreu em 46,9% das pacientes com síndrome HELLP.

Em 20,4% das gestantes, a insuficiência renal aguda acarretou aumento na morbidade devido à necessidade de diálise.

Em três gestantes (6,1%), ocorreram lesões renais irreversíveis, com esgotamento da função renal, sendo mantidas em hemodiálise crônica.

A mortalidade geral materna foi de 12,2 %, na síndrome HELLP, sendo que 83,3% das pacientes apresentaram o diagnóstico de IRA. No grupo com IRA, a mortalidade materna foi 21,7%.

A insuficiência renal aguda foi associada a um menor hematócrito ($p < 0,001$), uma diminuição no tempo de protrombina ($p < 0,001$), e aumento de LDH ($p < 0,001$), SGOT ($p = 0,031$), SGPT ($p = 0,027$), bilirrubina total ($p = 0,004$) e bilirrubina direta ($p = 0,006$).

A mortalidade fetal foi 21,6% (11 natimortos), a idade gestacional média foi 31,6 semanas e os índices de apgar foram baixos em ambos os grupos estudados.

ANEXOS

ANEXO 1

Anexo 1. Características clínicas individuais das gestantes que apresentaram IRA

Caso	Idade	I Ges	PA	PN	HAS	Trans	Mg	Med	Dial	IRC	Óbito	Raça	NUL
2	24	38	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	SIM
4	41	37	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	BRAN	NÃO
5	25	34	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	BRAN	SIM
6	14	37	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	SIM
11	41	40	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NEGR	NÃO
13	17	38	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	SIM
26	31	31	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	SIM
27	26	39	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NEGR	NÃO
28	36	16	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NEGR	NÃO
30	34	30	SIM	NÃO	NÃO	SR	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NEGR	SIM
31	19	27	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	SIM
34	35	31	SIM	NÃO	NÃO	SR	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	BRAN	NÃO
36	27	31	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NEGR	SIM
38	20	33	SIM	SR	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	SIM
39	37	28	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	NÃO
42	21	34	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	BRAN	NÃO
43	26	24	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	BRAN	SIM
44	29	39	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	BRAN	NÃO
45	22	36	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	BRAN	NÃO
46	24	35	NÃO	SIM	NÃO	SR	SR	SR	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	SIM
47	27	35	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	NÃO
48	31	27	NÃO	SR	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	BRAN	SIM
49	28	35	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	BRAN	SIM

I Ges=idade gestacional; PA=pressão arterial na admissão; PN=parto normal; HAS=hipertensão prévia; Trans=transfusão sanguínea; Mg=uso de magnésio; Med=uso de medicação anti-hipertensiva; Dial=necessidade de diálise; IRC=evolução para insuficiência renal crônica; NUL=nulípara; MULTI=múltipara, NULIP=nulípara; SR=sem resultado.

Anexo 2. Características clínicas individuais das gestantes que não apresentaram IRA

Caso	Idade	I Ges	PA	PN	HAS	Trans	Mg	Med	Dial	IRC	Óbito	Raça	NUL
1	24	27	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	NÃO
3	17	99	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	SIM
7	24	34	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	NÃO
8	33	24	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	NÃO
9	20	37	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NEGR	NÃO
10	41	21	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NEGR	NÃO
12	35	36	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	SIM
14	20	38	SIM	SIM	NÃO	SIM	SR	SR	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	NÃO
15	21	18	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	SIM
16	28	26	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	NÃO
17	25	35	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	NÃO
18	30	28	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NEGR	NÃO
19	20	29	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	SIM
20	19	29	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	SIM
21	38	28	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NEGR	NÃO
22	30	32	SIM	SR	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	SIM
23	20	42	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	NÃO
24	24	31	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NEGR	NÃO
25	33	27	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	NÃO
29	34	24	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	NÃO
32	30	31	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	SIM
33	35	31	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	NÃO
35	17	35	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	SIM
37	23	35	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	NÃO
40	23	28	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	BRAN	NÃO
41	23	36	SIM	SIM	NÃO	SR	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	BRAN	SIM

I Ges=idade gestacional; PA=pressão arterial na admissão; PN=parto normal; HAS=hipertensão prévia; Trans=transfusão sanguínea; Mg=uso de magnésio; Med=uso de medicação anti-hipertensiva; Dial=necessidade de diálise; IRC=evolução para insuficiência renal crônica; NUL=nulípara; MULTI=múltipara, NULIP=nulípara; SR=sem resultado.

ANEXO 3. FICHA DE AVALIAÇÃO

1. MÃE

Nome: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

Data de nascimento: ____/____/____

Idade : _____

Peso: _____

Idade gestacional: _____

Gestações anteriores: _____

PA: _____

Pré-natal: _____

Tipo de parto: _____

Sinais e sintomas: náuseas () vômitos () dor epigástrica () estocomas ()
 edemas () cefaléia () sangramentos () proteinúria ()
 cianose () tontura () convulsões () icterícia ()

Exames: Hematócrito: _____ Hemoglobina: _____

Leucócitos _____ Plaquetas _____

Tempo de protrombina _____ KTTT _____

LDH _____ Fibrinogênio _____

TGO _____ TGP _____

Bilirrubina total _____ Bilirrubina direta _____

Uréia _____ Creatinina _____

EQU _____ Proteinúria de 24h _____

Ácido úrico _____

Uso crônico de drogas: _____

Transfusão: CHAD (), Plaquetas (), Plasma fresco ()
Crioprecipitado (), Sangue total ()

Drogas usadas na internação: anti-HAS _____

sulfato de magnésio: IM () IV ()

Diálise: Sim () Não () Tipo de diálise: _____

Tempo em diálise aguda: _____

Cronificou: Sim () Não ()

Tempo em diálise crônica: _____

Óbito: Sim () Não () Causa: _____

2. FETO

Idade (semanas): _____

Ecografia: _____

Peso: _____ Altura: _____

Apgar: 1º minuto _____ 2º minuto _____

Sexo: _____ Natimorto _____

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAHAM, K.A.; CONNOLLY G.; WALSH J.J.: Clinical profile and outcome of the HELLP syndrome. **Nephrol Dial Transplant** 15(9): A 125, 2000. Trabalho apresentado no Congresso Anual da European Renal Association, Nice, França em setembro de 2000.
2. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, Technical Bulletin: Hypertension in pregnancy. Committee on technical bulletins of the American College of Obstetricians and Gynaecologists. **Int J Gynaecol Obstet** 53:175-183, 1996.
3. AUDIBERT, F.; FRIEDMAN, S.A.; FRANGIEH, A.Y.; SIBAI, B.M.: Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. **Am J Obstet Gynecol** 175(2): 460-464, 1996.
4. BARTON, J.R.; RIELY, C.A.; ADAMEC, T.A.; SHANKLIN, D.R.; KHOURI, A.D.; SIBAI, B.M.: Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count). **Am J Obstet Gynecol** 167(6): 1538-1543, 1992.
5. BARTON, J.R.; SIBAI, B.M.: Hepatic imaging in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). **Am J Obstet Gynecol** 174(6):1820-1827, 1996.
6. BAUER, T.W.; MOORE, G.W.; HUTCHINS, G.M.: Morphologic evidence for coronary artery spasm in eclampsia. **Circulation** 65(2): 255-259, 1982.

7. BELLER, F.K.; DAME, W.R.; EBERT, C.: Pregnancy-induced hypertension complicated by thrombocytopenia, hemolysis and elevated liver enzymes (HELLP) syndrome: renal biopsies and outcome. **Aust N Z J Obstet Gynaecol** 25: 83-86, 1985.
8. BONVENTRE, J.V.: Mechanisms of ischemic acute renal failure. **Kidney Int** 43:1160-1178, 1993.
9. BRADY, H.R.; MCGINTY, A.; ADLER, S.: Cell-cell and cell-matrix interactions, chapter 4 in **Brenner and Rector's The kidney 6th edition** WB Saunders Company 192- 214, 2000.
10. BRINER, V.A.; SCHRIER, R.W.: Hypertension of Pregnancy, chapter 53 in **Schrier RW, Gottschalk CW. Diseases of the kidney 6th edition** Little, Brown and Company 1427-1454, 1997.
11. BRUIST, N.R.; WINTER, S.C.: HELLP Syndrome. **JAMA** 281(8): 704-705, 1999.
12. BURROWS, F.R.; HUNTER, D.J.S.; ANDREW, M.; KELTON, J.G.: A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in Preeclampsia. **Obstet Gynecol** 70(3) pt 1 :334-338, 1987.
13. CLARK, B.A.; HALVORSON, L.; SACHS, B.; EPSTEIN, F.H.: Plasma endothelin levels in preeclampsia: elevation and correlation with uric acid levels and renal impairment. **Am J Obstet Gynecol** 166(3):962-968, 1992.
14. CROWTHER, C.A.; BOUMEESTER, A.M.; ASHURST, N.M.: Does admission to hospital for bed rest prevent disease progression or improve fetal outcome in

- pregnancy complicated by nonproteinuric hypertension? **Br J Obstet Gynaecol** 99:13, 1991.
15. CUNNINGHAM, F.G.; LINDHEIMER, M.D.: Hypertension in pregnancy. **N Engl J Med** 326(14): 927- 932, 1992.
 16. DAMS, E.T.M.; VLEESCHOUWER, M.H.M.; VAN DONGEN, P.W.J.: Acute HELLP postpartum with renal failure. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** 62: 127-130, 1995.
 17. DE BOER, K.; BÜLLER, H.R.; TENCATE, J.W.; TREFFERS, P.E.: Coagulation studies in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. **Br J Obstet Gynaecol** 98: 42-47, 1991.
 18. DEKKER, G.A.; SIBAI, B.M.: Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. **Am J Obstet Gynecol** 179(5): 1359-1375, 1998.
 19. DREWS, R.E.; WEINBERGER, S.E.: Thrombocytopenic Disorders in Critically Ill Patients. **Am J Respir Crit Care Med** 162:347-351, 2000.
 20. DREYFUS, M.; TISSIER, I.; NDOCKO, M.A.; DENOUAL, I.; BALDAUF, J.J.; RITTER, J.: Corticosteroid therapy for conservative management in marginally-viable pregnancy complicated by HELLP syndrome. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** 85(2): 233-234, 1999.
 21. EGERMAN, R.S.; SIBAI, B.M.: HELLP Syndrome. **Clin Obstet Gynecol** 42 (2): 381-389, 1999.
 22. ELLISON, J.; SATTAR, N.; GREER, I.: HELLP syndrome: mechanisms and management. **Hospital Medicine** 60: 243-249, 1999.

23. EPSTEIN, F.H.: Pregnancy and renal disease. **N Engl J Med** 335(4):277-278, 1996.
24. FARIDI, A.; HEYL, W.; RATH, W.: Preliminary results of the international HELLP-multicenter study. **Int J of Gynecol Obstet** 69 (3): 279-280, 2000.
25. FERRAZZANI, S.; CARUSO, A.; De CAROLIS, S.; MARTINO I.V.; MANCUSO S.: Proteinúria and outcome of 444 pregnancies complicated by hipertension. **Am J Obstet Gynecol** 162(2): 366-371, 1990.
26. FERRIS, T.F.: Preeclampsia and Postpartum Renal Failure: Examples of Pregnancy-Induced Microangiopathy. **Am J Med** 99: 343-347, 1995.
27. FIGINI, E.; ZA, G.; SQUARCINA, M.; MARRAS, M.; PASSAMONTI, U.; BOCCHINO, G.; MORI, P.G.; GANDOLFO, A.; MASSONE, M.L.; SANTI, E.: Evoluzione e regressione della sindrome HELLP. **Minerva Ginecol** 48 (10) 405-408, 1996.
28. GEARY, M.: The HELLP syndrome. **Br J Obstet Gynaecol** 104: 887-891, 1997.
29. GONZÁLES, D.R.; GALLARDO, M.G.; CHÁVEZ, A.H.; GARCIA, A.R.; CAMARENA, R.H.: Preeclampsia severa síndrome HELLP e Insuficiencia renal. **Ginec Obst Mex** 66: 48-51, 1998.
30. GONZÁLES, D.R.; IBARRA, R.V.: Preclampsia severa y síndrome de Hellp. **Ginec Obst Mex** 62: 325-329, 1994.
31. HADDAD, B.; BARTON, J.R.; LIVINGSTON, J.C.; CHAHINE, R.; SIBAI, B.M.: Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count) syndrome. **Am J Obstet Gynecol** 183(2):444-448, 2000.

32. HELGUERA-MARTÍNEZ, A.M.; TENORIO-MARAÑÓN, R.; VIGIL-DE-GRACIA, P.E.; GARCÍA-CÁCERES, E.: Síndrome de HELLP. Análisis de 102 casos. **Ginec Obst Mex** 64 :528-533, 1996.
33. HOHLAGSCHWANDDTNER, M.; BANCHER-TODESCA, D.; STROHMER, H.: Hellp (Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) needs help. **Am J Obstet Gynecol** 182(5): 1271, 2000.
34. ISLER, C.M.; RINEHART, B.K.; TERRONE, D.A.; MARTIN, R.W.; MAGANN, E.F.; MARTIN, Jr J.N.: Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. **Am J Obstet Gynecol** 181(4): 924-928, 1999.
35. JONES, D.C.; HAYSLETT, J.P.: Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. **N Engl J Med** 335(4):226-232, 1996.
36. KAHRA, K.; DRAGANOV, B.; SUND, S.; HOVIG, T.: Postpartum renal failure: A complex case with probable coexistence of hemolysis, low platelet count, and hemolytic uremic syndrome. **Obstet Gynecol** 92 (2): 698-700, 1998.
37. KAPLAN, N.M.: Hypertension with Pregnancy and the pill, chapter 11 in **Clinical Hypertension 7th edition**, Williams & Wilkins Baltimore Maryland, USA 323-344, 1998.
38. KRANE, N.K.: Acute renal failure in pregnancy. **Arch Inter Med** 148: 2347-2357, 1988.
39. KUO, V.S.; KOUMANTAKIS, G.; GALLERY, E.D.: Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive pregnancy. **Am J Obstet Gynecol** 167(3): 723-728, 1992.

40. LIM, K.H.; FRIEDMAN, A.S.S.A.; ECKER, J.L.: The clinical utility of serum uric acid measurements in hypertensive diseases of pregnancy. **Am J Obstet Gynecol** 178(5): 1067-1071, 1998
41. LINDHEIMER, M.D.: Treatment of renal disease and hypertension in pregnancy, chapter 49 in **Brady HR, Wilcox CS, Therapy in Nephrology and Hypertension 5th edition**, WB Saunders Company, Philadelphia. Pennsylvania, USA 349-357, 1996.
42. MAGANN, E.F.; BASS, D.; CHAUHAN, S.P.; SULLIVAN, D.L.; MARTIN, R.W.; MARTIN Jr, J.N.: Antepartum corticosteroids: Disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP). **Am J Obstet Gynecol** 171(4):1148-1153, 1994.
43. MAGANN, E.F.; MARTIN Jr, J.N.: Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. **Clin Obstet Gynecol** 42(3): 532-550, 1999.
44. MAGANN, E.F.; MARTIN, R.W.; ISAACS, J.D.; BLAKE, P.G.; MORRISON, J.C.; MARTIN Jr, J.N.: Corticosteroids for the enhancement of fetal lung maturity: impact on the gravida with preeclampsia and HELLP syndrome. Trabalho apresentado no 13th Annual Meeting of Society of Perinatal Obstetricians 1993. **Am J Obstet Gynecol** 168 (1) pt 2: 386-387, 1993.
45. MAGANN, E.F.; PERRY Jr, K.G.; MEYDRECH, E.F.; HARRIS, R.L.; CHAUHAN, S.P.; MARTIN Jr, J.N.: Postpartum corticosteroids: Accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP). **Am J Obstet Gynecol** 171(4):1154-1158, 1994.

46. MAGANN, E.F.; ROBERTS, W.E.; PERRY Jr, K.G.; CHAUHAN, S.P.; BLAKE, P.G.; MARTIN Jr, J.N.: Factors relevant to mode of preterm delivery with syndrome of HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets). **Am J Obstet Gynecol** 170: 1828-1832, 1994.
47. MARTIN Jr, J.N.; BLAKE, P.G.; PERRY Jr, K.G.; MCCAUL, J.F.; HESS, L.W.; MARTIN, R.W.: The natural history of HELLP syndrome: Patterns of disease progression and regression. **Am J Obstet Gynecol** 164(6)1: 1500-1513, 1991.
48. MARTIN Jr, J.N.; FILES, J.C.; BLAKE, P.G.; NORMAN, P.H.; MARTIN, R.W.; HESS, W.; MORRISON, J.C.; WISER, W.L.: Plasma exchange for preeclampsia. I. Postpartum use for persistently severe preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. **Am J Obstet Gynecol** 162 (1):126-137, 1990.
49. MARTIN Jr, J.N.; FILES, J.C.; BLAKE, P.G.; NORMAN, P.H.; MORRISON, J.C.; MARTIN, R.W.; PERRY Jr, K.G.: A decade of experience with plasma exchange therapy in patients with preeclampsia/ eclampsia/HELLP. Trabalho apresentado no 13th Annual Meeting of Society of Perinatal Obstetricians 1993. **Am J Obstet Gynecol** 68:386, 1993.
50. MARTIN Jr, J.N.; MAGANN, E.F.; BLAKE, P.G.; MARTIN, R.W.; PERRY Jr, K.G.; ROBERTS, W.E.: Analysis of 454 pregnancies with severe preeclampsia/eclampsia hellp syndrome using the 3 class system of classification. Trabalho apresentado no 13th Annual Meeting of Society of Perinatal Obstetricians 1993. **Am J Obstet Gynecol** 68:386, 1993.
51. MARTIN Jr, J.N.; MAY, W.L.; MAGANN, E.F; TERRONE, D.A.; RINEHART, B.K.; BLAKE, P.G.: Early risk assessment of severe preeclampsia: admission

- battery of symptoms and laboratory tests to predict likelihood of subsequent significant maternal morbidity. **Am J Obstet Gynecol** 180(6):1407-1414, 1999.
52. MARTIN Jr, J.N.; PERRY Jr, K.G.; BLAKE, P.G.; MAGANN, E.F.; ROBERTS, W.E.; MARTIN, R.W.: The presence of hellp syndrome in the eclamptic parturient is a major maternal and perinatal risk indicator. Trabalho apresentado no 13th Annual Meeting of Society of Perinatal Obstetricians 1993. **Am J Obstet Gynecol** 68:386, 1993.
53. MARTIN Jr, J.N.; PERRY Jr, P.G.; BLAKE, P.G.; MAY, W.A.; MOORE, A.; ROBINETTE, L.; Better maternal outcomes are achieved with dexamethasone therapy for postpartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and thrombocytopenia) syndrome. **Am J Obstet Gynecol** 177(5):1011-1017, 1997.
54. MARTIN Jr, J.N.; RINEHART, B.K.; MAY, W.L.; MAGANN, E.F.; TERRRONE, D.A.; BLAKE, P.G.: The spectrum of severe preeclampsia: Comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme level, and low platelet count) syndrome classification. **Am J Obstet Gynecol** 180 (6): 1373-1384, 1999.
55. MARTINEZ DE ITA, A.L.; CÁCERES, E.G.; MARTINEZ, A.M.H.; CARRANZA, E.C.: Insuficiencia renal aguda em el síndrome de HELLP. **Ginec Obst Mex** 66: 462-468, 1998.
56. MATTAR, F.; SIBAI, B.M.: Eclampsia VIII. Risks factors for maternal morbidity. **Am J Obstet Gynecol** 182(2): 307-312, 2000.
57. MEEKINS, J.W.; PIJNENBORG, R.; HANSSENS, M.; MC FADYEN I.R.; VAN ASSHE A.: A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in

- normal and severe pre-eclamptic pregnancies. **Br J Obstet Gynaecol** 101(8): 669-674, 1994.
58. MEYER, N.L.; MERCER, B.M.; FRIEDMAN, S.A.; et al: Urinary dipstick protein: a poor predictor of absent or severe proteinuria. **Am J Obstet Gynecol** 170(1): 137-141, 1994.
59. NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP report on high blood pressure in pregnancy: **Am J Obstet Gynecol** 163:1691-1712, 1990.
60. NOVA, A.; SIBAI, B.M.; BARTON, J.R.; MERCER, B.M.; MITCHELL, M.D.; Maternal plasma level of endothelin is increased in preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol** 165:724-727, 1991.
61. ONRUST, S.; SANTEMA, J.G.; AARNOUDSE, J.G.: 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** 82: 41-46, 1999.
62. PADDEN, M.O.; Hellp syndrome: recognition and perinatal management. **American Academy of Family Physicians** September: 1-10, 1999.
63. PALLER, M.S.: The kidney and hypertension in pregnancy, chapter 36 in **Brenner and Rector's The Kidney 6th Edition** WB Saunders Company 1621-1655, 2000.
64. PASCOAL, S.F.: Nefropatia na gravidez. **Medicina On Line** 1(3) suplemento 1 julho/agosto/setembro: 1-6, 1998.

65. PRITCHARD, J.A.; WEISMAN Jr, R.; RATNOFF, O.D.; VOSBURGH, G.J.: Intravascular hemolysis, thrombocytopenia, and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. **N Engl J Med** 250:89-98, 1954.
66. RAMOS J.G.; MARTINS-COSTA S.; EDELWEISS M. I.; COSTA C. A. : Placental bed lesions and infant birth weight in hypertensive pregnant women. **Braz J Med Biol Res** 28 (4): 447-455, 1995.
67. RAMOS J.G. L.; MARTINS-COSTA S. H.; KESSLER J. B.; COSTA C. A.; BARROS E.: Calciuria and preeclampsia. **Braz J Med Biol Res** 31(4): 519-522, 1998.
68. RAMOS J.G. L.; MARTINS-COSTA S.; ROSA JÚNIOR A.; JIULIANI R. P.; CORSO M. A.: Mortaliade Materna Geral e por Hipertensão Arterial no Estado do Rio Grande do Sul – uma análise de 11 anos (1978-1988). **Rev Bras Ginec Obstet** 17(2): 123-129, 1995
69. REDMAN, C.W.G.; ROBERTS, J.M.: Management of pre-eclampsia. **The Lancet** 341:1451-1454, 1993.
70. REECE, E.A.; LEGUIZAMON, G.; HOMKO, C.: Pregnancy performance and outcomes associated with diabetic nephropathy. **Am J of Perinatol** 15 (7): 413-421, 1998.
71. REUBINOFF, B.E.; SCHENCKER, J.G.: HELLP syndrome- a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count – complicating pre-eclampsia-eclampsia. **Int J Gynaecol Obstet** 36:95-102, 1991.
72. ROBERTS, J.M.; REDMAN, C.W.G.: Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. **The Lancet** 341: 1447-1450, 1993.

73. ROBERTS, W.E.; PERRY Jr, K.G.; WOODS, J.B.; FILES, J.C.; BLAKE, P.G.; MARTIN Jr, J.N.: The intrapartum platelet count in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome: It is predictive of later hemorrhagic complications? **Am J Obstet Gynecol** 171: 799-804, 1994.
74. ROBILLARD, P.Y.; HULSEY, T.C.; PERIANIN, J.; et al: Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. **The Lancet** 344: 973-975, 1994.
75. ROJAS-POCEROS, G.; VIVEROS-RENTERÍA, E.; FERNÁNDEZ-CASTRO, E.; ESPARZA-ITURBIDE, J.A.; CABRA-ZURITA, R.; KABLY-AMBE, A.: Síndrome de HELLP. Consecuencia severa de enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo. **Ginec Obst Mex** 64: 523-527, 1996.
76. SAFTLAS, A.F.; OLSON, D.R.; FRANKS, A.L.; ATRASH, A.K.; POKRAS, R.: Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. **Am J Obstet Gynecol** 163(2): 460-465, 1990.
77. SAPHIER, C.J.; REPKE, J.T.: Hemolysis. Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets (HELLP) Syndrome: A review of Diagnosis and Management. **Semin Perinatol** 22(2):118-133, 1998.
78. SCHIFF, E.; FRIEDMAN, S.A.; SIBAI, B.M.: Conservative management of severe preeclampsia remote from term. **Obstet Gynecol** 84(4) part 1: 626-630, 1994.
79. SCHRÖCKSNADDEL, H.; SITTE, B.; STECKEL-BERGER, G.; DAPUNT, O.: Hemolysis in hypertensive disorders of pregnancy. **Gynecol Obstet Invest** 34:211-216, 1992.

80. SIBAI, B.M.: Eclampsia VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. **Am J Obstet Gynecol** 163(3): 1049-1054, 1990.
81. SIBAI, B.M.: The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) Much ado about nothing? **Am J Obstet Gynecol** 162(2): 311-316, 1990.
82. SIBAI, B.M.: Treatment of hypertension in pregnant woman. **N Engl J Med** 335(4): 257-265, 1996.
83. SIBAI, B.M.; RAMADAN, M.K.; CHARI, R.S.; FRIEDMAN, S.A.: Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) : Subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. **Am J Obstet Gynecol** 172: 125-128, 1995.
84. SIBAI, B.M.; RAMADAN, M.K.; USTA, I.; SALAMA, S.; MERCER, B.M.; FRIEDMAN, S.A.: Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). **Am J Obstet Gynecol** 169(4): 1000-1006, 1993.
85. SIBAI, B.M.; TASLIMI, M.M.; EL-NAZER, A.; et al: Maternal perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis , elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). **Am J Obstet Gynecol** 155: 501-509, 1986.
86. SIBAI, B.M.; VILLAR, M.A.; MABIE, B.C.: Acute renal failure in hypertensive disorders of pregnancy – pregnancy outcome and remote prognosis in thirty-one consecutive cases. **Am J Obstet Gynecol** 162(3): 777-783, 1990.
87. SIBAI, M.B.; RAMADAN, M.K.: Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. **Am J Obstet Gynecol** 168(6)1 : 1682-1690, 1993.

88. STONE, J.H.: HELLP syndrome: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. **JAMA** 280(6): 559-562, 1998.
89. SULLIVAN, C.A.; MAGANN, E.F.; PERRY Jr, K.G.; ROBERTS, W.E.; BLAKE, P.G.; MARTIN Jr, J.N.: The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) in subsequent gestations. **Am J Obstet Gynecol** 171(4): 940-943, 1994.
90. SULLIVAN, C.A.; MARTIN Jr, J.N.: Management of Obstetric patient with thrombocytopenia. **Clin Obstet Gynecol** 38 (3): 521-534, 1995.
91. THADHANI, R.; PASCUAL, M.; BONVENTRE, J.V.: Acute renal failure. **N Engl J Med** 334(22):1448-1460, 1996.
92. TOMPKINS, M.J.; THIGARAJAH, S.: HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: the benefit of corticosteroids. **Am J Obstet Gynecol** 181: 304-309, 1999.
93. TOMSEN, T.R.: HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) presenting as generalized malaise. **Am J Obstet Gynecol** 172(6): 1876-1880, 1995.
94. TUFFNELL, D.J.; LILFORD, R.J.; BUCHANM, P.C.; et al: Randomised controlled trial of day care for hypertension in pregnancy. **The Lancet** 339: 224-227, 1992.
95. TURNEY, J.H.; ELLIS, C.M.; PARSONS, F.M.: Obstetric acute renal failure 1956-1987. **Br J Obstet Gynaecol** 96: 679-687, 1989.

96. USTA, I.M.; BARTON J.R.; AMON, E.A.; GONZALEZ, A.; SIBAI, B.M.: Acute fatty liver of pregnancy: An experience in the diagnosis and management of fourteen cases. **Am J Obstet Gynecol** 171(5):1342-1347, 1994.
97. UTAS, C.; YALÇINDAG, C.; TASKAPAN, H.; GÜVEN, M.; OYMAK, O.; YÜCESOY, M.: Acute renal failure in Central Anatolia. **Nephrol Dial Transplant** 15: 152-155, 2000.
98. VIGIL-DE-GRACIA, P.E.; TENORIO-MARAÑÓN, R.; CEJUDO-CARRANZA, E.; HELGUERA-MARTINEZ, A.; GARCÍA-CÁCERES, E.: Diferencias entre preeclampsia, síndrome Hellp y eclampsia, evolucion materna. **Ginec Obst Mex** 64: 377-382, 1996.
99. VISSER, W.; WALLENBURG, H.C.S.: Temporising management of severe pre-eclampsia with and without the HELLP syndrome. **Br J Obstet Gynaecol** 102: 111-117, 1995.
100. WEINSTEIN, L.: Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. **Am J Obstet Gynecol** 142(2): 159-167, 1982.
101. ZÚÑIGA, M.A.; MÉNDEZ, C.N.; PLASCENCIA, J.L.; IBARGÜENGOITIA, F.; JUÁREZ, M.E.V.: Síndrome Hellp. Siete años de experiencia en el Instituto Nacional de Perinatología. **Ginec Obst Mex** 63: 217-221, 1995.