

BMJ Best Practice

Síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia)

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Rastreamento	7
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	16
Critérios de diagnóstico	18
Tratamento	20
Abordagem passo a passo do tratamento	20
Visão geral do tratamento	23
Opções de tratamento	24
Acompanhamento	30
Recomendações	30
Complicações	31
Prognóstico	32
Diretrizes	34
Diretrizes de diagnóstico	34
Diretrizes de tratamento	34
Referências	35
Aviso legal	41

Resumo

- ◇ Considerada uma forma grave de pré-eclâmpsia (muitas vezes chamada de "pré-eclâmpsia atípica"), caracterizada pela hemólise (H), também expressa como anemia hemolítica microangiopática, enzimas hepáticas elevadas (EHE) e plaquetopenia (LP).
- ◇ Geralmente ocorre anteparto, entre 27 e 37 semanas de gestação; 15% a 30% dos casos se apresentam inicialmente no pós-parto. Desafio diagnóstico e terapêutico significativo, pois apenas 80% a 85% das pacientes afetadas apresentam tipicamente hipertensão e proteinúria.
- ◇ Deve ser considerada em qualquer paciente gestante que apresente episódio inicial epigástrico significativo/dor na parte superior do abdome durante a segunda metade da gestação ou imediatamente no pós-parto, até prova contrária.
- ◇ Associada à deterioração fetal e materna progressiva e muitas vezes rápida.
- ◇ Embora as definições e os valores de corte rigorosos para o diagnóstico sejam frequentemente arbitrários, a adesão a critérios de diagnóstico amplamente aceitos facilita a elaboração de relatos científicos e a comunicação.
- ◇ Detecção precoce e manejo agressivo com uma combinação de sulfato de magnésio intravenoso e dexametasona intravenosa, controle da pressão arterial para evitar ou minimizar hipertensão sistólica grave, reposição de hemoderivados conforme necessário e parto oportuno do feto e da placenta parecem ser as maneiras mais seguras de interromper a evolução da doença e reduzir desfechos adversos. Desfechos maternos melhoram consideravelmente com esse manejo; o desfecho perinatal depende predominantemente da idade gestacional quando ocorre o parto.
- ◇ Embora o parto seja a única cura, manifestações graves da doença continuam no período imediato ao pós-parto.

Definição

Uma forma grave de pré-eclâmpsia caracterizada por hemólise (H), enzimas hepáticas elevadas (EHE) e plaquetopenia (LP) em paciente gestante ou puérpera (geralmente dentro de 7 dias após o parto). Uma paciente afetada geralmente apresenta hipertensão e proteinúria (80% a 85%), dor epigástrica/no quadrante superior direito (40% a 100%), náuseas, vômitos, cefaleia e mal-estar. Algumas pacientes podem não apresentar esses sinais/sintomas em sua primeira avaliação para trombocitopenia inexplicada. O diagnóstico da síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia) deve ser considerado em qualquer paciente gestante que apresente com um novo episódio significativo de dor epigástrica/no quadrante superior direito durante a segunda metade da gestação ou imediatamente após o parto, até que se prove o contrário. Para atender aos critérios de diagnóstico,^[1] as transaminases hepáticas (AST, ALT) devem estar elevadas >70 UI/L, a lactato desidrogenase (LDH) sérica total deve ser 600 UI/L ou mais, e a contagem plaquetária deve ser <100 x 10⁹/L (<100,000/microlitro). A hemólise pode ser indicada por bilirrubina total elevada (>1.2 mg/dL [>20.5 micromoles/L]), por elevações da LDH e da AST, e por achados característicos (esquistócitos) em esfregaço de sangue periférico, hematúria, agravamento de anemia e haptoglobina sérica baixa.

Epidemiologia

A síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia) ocorre em aproximadamente 1 a 8 a cada 1000 gestações.^[7] Em gestações complicadas por pré-eclâmpsia, achados laboratoriais de HELLP estão presentes em 2% a 20% dos casos; naqueles complicados por eclâmpsia, HELLP está presente em 10% a 30% dos casos.^{[1] [2] [8] [9] [10]}

A maioria das pacientes apresenta entre 27 e 37 semanas de gestação. Em 15% a 30%, HELLP se manifesta pós-parto ou evolui no pós-parto.^{[1] [5]}

HELLP é mais comum em pessoas brancas nos EUA que em afro-americanas ou hispânicas. Embora a idade materna avançada (>35 anos) seja um fator de risco significativo, a idade média materna na apresentação é de 23 a 25 anos. Aproximadamente 10% das pacientes têm gestações múltiplas.^{[1] [5]}

Etiologia

A etiologia e a patogênese ainda não são conhecidas. Como a condição é considerada uma forma grave de pré-eclâmpsia, os fatores causais, embora ainda hipotéticos, devem ser similares. Os fatores que foram discutidos incluem:^{[8] [11]}

- Implantação trofoblástica anormal seguida por invasão trofoblástica defeituosa das artérias espirais e remodelamento vascular placentário inadequado no início da gestação
- Intolerância imunológica
- Resposta inflamatória sistêmica materna inapropriada
- Liberação placentária de fatores antiangiogênicos
- Predisposição genética.

Fisiopatologia

Caracterizada por vasoespasmos e disfunção endotelial com vários graus de dano isquêmico hepático, anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia. Alterações vasculares afetam predominantemente o fígado, e a diminuição da perfusão hepática pode ser documentada por meio do exame físico Doppler.[12] O dano pode causar hemorragia intraparenquimal e/ou hematomas hepáticos subcapsulares, e, raramente, infarto hepático.

O fígado ocupa um lugar importante na patogênese da síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia). Disfunções variáveis e morte/apoptose de hepatócitos periportais causam necrose periportal, que é altamente variável entre pacientes e começa no início do ciclo de desenvolvimento da doença.[13] Isso provavelmente decorre da quantidade e dos tipos de fatores derivados da placenta e de fatores de liberação humoral, inflamatórios e antiangiogênicos.[14] [15] Por outro lado, com a esteatose hepática aguda da gravidez, que é uma grave complicação da gestação possivelmente associada à oxidação defeituosa de ácidos graxos fetais e ao comprometimento/insuficiência hepática materna, poucas evidências sugerem que a síndrome HELLP se manifeste em mães em decorrência de distúrbios da oxidação de ácidos graxos fetais.[11]

As alterações histológicas características incluem:[16]

- Hemorragia e necrose periportal
- Necrose parenquimatosa focal
- Depósitos de hialina e fibrina nos sinusoides hepáticos.

A fisiopatologia subjacente não é totalmente compreendida.[11] [16] [17] [18] [19] As hipóteses sob consideração incluem:

- Fatores imunológicos (exposição do sistema imunológico materno aos antígenos fetais causando reação de rejeição aguda com agregação plaquetária, hipertensão e disfunção endotelial)[16] [20]
- Lesão do fígado mediada pela placenta (o ligante CD-95, um mediador da apoptose de hepatócitos, foi encontrado em extratos placentários; in vitro, o bloqueio do ligante reduziu o dano inflamatório e o efeito hepatotóxico)[17]
- A existência da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (como em qualquer forma de pré-eclâmpsia grave, a liberação inapropriada de fatores inflamatórios causa dano ao endotélio, ativação plaquetária e vasoconstrição)[18]
- A resposta inflamatória elevada da síndrome HELLP responde à administração de corticosteroides (prednisolona, dexametasona intravenosa); os níveis de interleucina 6, fator solúvel similar à tirosina-quinase-1 (sFlt-1) e endoglin solúvel (sEng) diminuem significativamente em pacientes com síndrome HELLP que recebem dexametasona intravenosa associação à melhoria dos parâmetros laboratoriais da doença[19]
- Pacientes com síndrome HELLP têm um estado antiangiogênico e uma resposta inflamatória pronunciada, em contraste com a dominância de um efeito antiangiogênico em pacientes com pré-eclâmpsia.[21] A dexametasona diminui a liberação dos fatores antiangiogênicos e inflamatórios.[15]

Classificação

Classificação de Martin/Mississippi[2] [3] [4]

Todas pacientes com síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia) são classificadas da maneira a seguir para facilitar o tratamento, estimar o risco de morbidade materna grave e comparar a eficácia do manejo em séries de pacientes publicadas.[4] A divisão em 3 classes foi colocada em prática em 1991 com base em trombocitopenia leve, moderada ou grave e gravidade graduada esperada da doença materna:[2] [3]

- Classe 1, trombocitopenia grave: $0 \text{ a } \leq 50,000/\text{mm}^3$, $\text{LDH} \geq 600 \text{ UI/L}$, $\text{AST e/ou ALT} \geq 70 \text{ UI/L}$ (morbidade materna grave, de 40% a 60%)
- Classe 2, trombocitopenia moderada: $>50,000 \text{ a } \leq 100,000/\text{mm}^3$, $\text{LDH} \geq 600 \text{ UI/L}$, $\text{AST e/ou ALT} \geq 70 \text{ UI/L}$ (morbidade materna grave, de 20% a 40%)
- Classe 3, trombocitopenia leve: $>100,000 \text{ a } \leq 150,000/\text{mm}^3$, $\text{LDH} \geq 600 \text{ UI/L}$ e $\text{AST} \geq 40 \text{ UI/L}$ (morbidade materna grave, de 20%).

Dados mais recentes revelam que pacientes com pré-eclâmpsia grave e com HELLP classe 3 ou com síndrome HELLP parcial/incompleta apresentam morbidade materna grave comparável de aproximadamente 20%.[5] [6]

Prevenção primária

Não há estratégia de prevenção primária para síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia) ou para pré-eclâmpsia. Os efeitos protetores conhecidos da aspirina em baixas doses para a prevenção da pré-eclâmpsia foram investigados em muitos ensaios clínicos em diferentes populações. Os resultados dos ensaios clínicos mais recentes, incluindo mais de 30.000 mulheres, não revelaram redução significativa na taxa de pré-eclâmpsia comparados ao placebo.[27] Embora aspirina em baixas doses não deva ser prescrita rotineiramente para prevenção da pré-eclâmpsia, ela ainda pode ser considerada para pacientes com pré-eclâmpsia precoce prévia (<34 semanas de gestação), especialmente com restrição de crescimento fetal associado, ou em mulheres com elevações persistentes no índice de resistência Doppler uterino até 24 semanas de gestação.[28]

Ensaios aleatórios com suplementos de magnésio, zinco, vitamina C, vitamina E ou óleo de peixe não demonstraram benefícios.[29] [30]

Trombofilias hereditárias não foram estabelecidas como causa de complicações da gestação mediadas pela placenta, incluindo pré-eclâmpsia, e a anticoagulação de pacientes com uma trombofilia hereditária para prevenir pré-eclâmpsia não é recomendada fora de ensaios clínicos.[31]

A detecção precoce e o manejo agressivo com dexametasona intravenosa e sulfato de magnésio intravenoso, além do controle rigoroso da pressão arterial com prevenção de hipertensão sistólica grave, atualmente, são o meio mais seguro e com maior probabilidade de reduzir desfechos maternos adversos.[18] [32] [33] Em uma série de 190 pacientes do Mississippi tratadas dessa maneira, não houve relatos de acidente vascular cerebral (AVC), ruptura hepática ou óbito materno.[33]

Rastreamento

Uma revisão sistemática de 27 estudos observacionais concluiu que pacientes com uma alteração na forma da onda do Doppler da artéria uterina no segundo trimestre têm risco 4 a 6 vezes maior de pré-eclâmpsia comparadas àquelas com avaliações Doppler normais.[45] Baseado nesses estudos, o valor da avaliação Doppler da artéria uterina como teste de rastreamento para pré-eclâmpsia mostrou-se limitado. Não há dados específicos disponíveis para a síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia).

Prevenção secundária

Atualmente, não há intervenção eficaz para prevenir a recorrência da síndrome HELLP.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher primigesta branca de 36 anos de idade e com 33 semanas de gestação queixa-se de cefaleia, dor epigástrica e náuseas nas últimas 6 horas. Ela também observou edema crescente nas mãos e pés durante a última semana. Ela está afebril. Sua frequência cardíaca é de 86 bpm, a frequência respiratória é 16 e a pressão arterial é 160/95 mmHg. Ela apresenta edema depressível (+2) nos membros inferiores e sensibilidade à palpação suave no quadrante superior direito. Os reflexos são rápidos (+3), com clônus positivo. A frequência cardíaca fetal tem linha basal de 150, acelerações estão presentes e não há desacelerações. Não são observadas contrações uterinas. A altura do fundo de útero é de 33 cm. O hematócrito é 37%, a contagem plaquetária é de $81 \times 10^9/L$ (81,000/microlitro), a lactato desidrogenase é 650 UI/L, a aspartato aminotransferase (AST) é 93 UI/L, e a alanina aminotransferase (ALT) é 98 UI/L. Na análise da tira reagente, a proteína urinária é +2 com uma relação de proteína e creatinina de 0.42.

Caso clínico #2

Uma mulher branca primigesta com 37 anos de idade e 36 semanas de gestação consulta com seu obstetra primário queixando-se de náuseas e dor no quadrante superior direito no último dia. Sua pressão arterial é de 138/89 mmHg, a frequência cardíaca é 105 bpm, e a frequência respiratória é 18. A análise da tira reagente para exame de urina mostra proteína +2 e relação de proteína e creatinina de 0.36, o que é um achado novo. Durante exame físico, ela apresenta hiper-reflexia, edema depressível (+2) nos membros inferiores bilateralmente e sensibilidade leve à palpação do quadrante superior direito. A altura do fundo de útero é de 35 cm. A frequência cardíaca fetal está na faixa dos 130, a variabilidade é moderada, e não há acelerações. Ela não tem contrações no monitor. Ela é enviada para triagem para avaliação adicional, e os exames laboratoriais revelam achados significativos de hemoglobina de 100 g/L (10 g/dL), contagem plaquetária de $76 \times 10^9/L$ (76,000/microlitro), AST de 95 UI/L, ALT de 106 UI/L e nível de ácido úrico de 470 micromoles/L (7.9 mg/dL).

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Embora o distúrbio seja considerado uma forma grave de pré-eclâmpsia, nem todas as pacientes afetadas pela síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia) atendem aos critérios de diagnóstico para pré-eclâmpsia grave. Em estudos independentes, a hipertensão grave estava inicialmente ausente em 12% a 18% das pacientes com síndrome HELLP e em outros 15% a pressão arterial estava normal.^{[5] [18] [34] [35]} Da mesma maneira, 4% a 14% das pacientes não apresentavam proteinúria.^{[1] [5]} Consequentemente, todas as mulheres com suspeita de pré-eclâmpsia, incluindo aquelas com sintomas inespecíficos como náuseas, vômitos ou mal-estar, devem ser avaliadas para possível síndrome HELLP. Até 95% das pacientes com síndrome HELLP acabam por apresentar hipertensão durante o ciclo da terapia.^[5]

A síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia) é uma condição grave caracterizada por piora fetal e materna progressiva e, muitas vezes, rápida.

O diagnóstico de púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), síndrome hemolítico-urêmica (SHU), esteatose hepática aguda da gravidez (EHAG), e lúpus eritematoso sistêmico (LES)-síndrome do anticorpo

antifosfolípideo (SAAF) catastrófica deve ser sempre admitido ao considerar o diagnóstico de síndrome HELLP, particularmente em pacientes cuja síndrome HELLP presuntiva não é responsiva ao tratamento clínico e ao parto. Mulheres com PTT, SHU, LES-SAAF, ou EHAG consideradas inicialmente como portadoras da síndrome HELLP incorrem grande risco a menos que outra terapia específica para doença, geralmente incluindo plasmaférese, seja apropriada e iniciada a tempo.

História

Os principais fatores de risco incluem etnia branca, idade materna avançada, multiparidade, obesidade, hipertensão crônica, diabetes mellitus, doenças autoimunes, placentação anormal (por exemplo, gravidez molar) e gravidez prévia com pré-eclâmpsia com ou sem a síndrome HELLP.

Sintomas inespecíficos podem ser o único elemento presente, mas eles podem indicar doença significativa. Sintomas comuns incluem cefaleia (em 33% a 61%), náuseas e/ou vômitos (29% a 84%), mal-estar generalizado (90%) e dor no quadrante superior direito ou epigástrica (40% a 100%). Distúrbios visuais ocorrem em <20% dos casos.^{[1] [5] [35] [36]}

Exame físico

No exame físico, dois terços das pacientes manifestam edema e hipertensão. Sensibilidade à palpação no quadrante superior direito é comum, assim como reflexos rápidos. Manifestações de icterícia e sangramento, como hematúria, são raramente apresentadas.

Crítérios de diagnóstico

Os critérios de diagnóstico laboratoriais para a síndrome HELLP variam na literatura, mas as diretrizes a seguir geralmente são utilizadas.^{[1] [8] [18]}

1. Hemólise: esquistócitos, equinócitos e policromasia em um esfregaço de sangue periférico são diagnósticos; no entanto, esfregaços de sangue periférico não são rotineiramente realizados na prática clínica. Na verdade, a bilirrubina total e a bilirrubina indireta (não conjugada) elevadas (bilirrubina total 20.5 micromoles/L [1.2 mg/dL] ou mais), a haptoglobina sérica baixa e a lactato desidrogenase (LDH) elevada são consideradas evidências suficientes de hemólise.
2. Transaminases hepáticas elevadas: aspartato transaminase (AST) ou alanina transaminase (ALT) de 70 UI/L ou mais.
3. Plaquetopenia: trombocitopenia moderada a grave (contagem plaquetária $<100 \times 10^9/L$ [$<100,000/\text{microlitro}$]).

Embora as definições e os valores rigorosos de corte sejam frequentemente arbitrários, a adesão a critérios de diagnóstico amplamente aceitos facilita a elaboração de relatos científicos e a comunicação. Isso inclui a associação das classes (1, 2, 3) para facilitar o manejo e comparar desfechos.

Também é muito importante diferenciar a síndrome HELLP da PTT, não apenas por seus tratamentos serem diferentes, mas o uso da plasmaférese na PTT pode salvar vidas. Uma razão lactato desidrogenase (LDH)/aspartato transaminase (AST) >22.0 sugere a presença de PTT quando o acesso ao ensaio imediato para ADAMTS-13 não está disponível. Raramente, uma paciente com LES-SAF, SHU ou EHAG pode satisfazer os critérios da síndrome HELLP, mas não responder ao tratamento tradicional até que a plasmaférese seja realizada.^[37]

Raramente, as pacientes podem apresentar um quadro clínico e laboratorial que aparenta ser pré-eclâmpsia com a síndrome HELLP. Alguns desses distúrbios incluem púrpura trombocitopênica imune,

pancreatite aguda/colecistite, choque séptico ou hipotensivo, deficiência grave de folato, adenoma paratireoideo com crise hipertensiva, doença de Wilson, leucemia mieloide aguda e várias formas de anemia hemolítica aguda.[11] [18] [38] Quando a síndrome HELLP não responde à terapia recomendada (geralmente com o parto), a presença de uma dessas outras condições é considerada.

Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais iniciais em todas as pacientes com características clínicas suspeitas de pré-eclâmpsia ou de síndrome HELLP devem incluir:

- Hemograma completo
- Testes da função hepática (AST, bilirrubina, LDH)
- Esfregaço de sangue periférico
- Ácido úrico, fibrinogênio e tempo de protrombina/tempo de tromboplastina parcial. São realizados na paciente com doença grave que pode apresentar evidências de comprometimento renal avançado, descolamento da placenta ou suspeita de um distúrbio imitador
- Estudos opcionais incluem eletrólitos séricos, creatinina sérica e glicose sérica.

A paciente grávida que atenda aos critérios de diagnóstico laboratoriais deve ser considerada como portadora da síndrome HELLP, independente da presença ou ausência de hipertensão, proteinúria ou outros sinais clínicos. Algumas pacientes com síndrome HELLP parcial podem apresentar apenas enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia (do inglês, "ELLP") ou enzimas hepáticas elevadas (EHE) isoladamente.

Um hematócrito reduzido pode estar presente ou ausente. Enquanto a anemia hemolítica é parte da patologia, pacientes com síndrome HELLP frequentemente são hemoconcentradas na apresentação inicial, uma situação que pode mascarar a hemólise, pelo menos até estágios mais avançados da doença. Em cada caso, se forem encontrados outros critérios de diagnóstico, a paciente deve ser considerada com pré-eclâmpsia grave e ser tratada conforme necessário. AST é a transaminase dominante inicialmente liberada na circulação periférica na pré-eclâmpsia, inclusive na síndrome HELLP.[2]

Não é incomum que a creatinina sérica esteja elevada. Uma urinálise deve ser realizada em todas as pacientes, e proteinúria, causada pelo aumento na permeabilidade tubular renal, é encontrada em 66% a 100% das pacientes.

Morbidade materna significativa

O risco de morbidade materna grave está geralmente relacionado com o aumento de sinais, sintomas e anormalidades laboratoriais graves. A morbidade é maior e a mortalidade materna é mais provável quando a síndrome HELLP deteriora ao estágio mais avançado da classe 1.[5] [18] [32] A morbidade materna grave inclui a presença de uma ou mais das seguintes categorias na paciente: complicações cardiopulmonares do edema pulmonar, derrame pericárdico ou pleural, necessidade de intubação com suporte ventilatório, insuficiência cardíaca congestiva, infarto ou parada do miocárdio; complicações hematológicas/na coagulação provenientes de coagulação intravascular disseminada ou necessidade de transfusão de hemoderivados; complicações no sistema nervoso central/visuais por AVC, edema cerebral, encefalopatia hipertensiva, perda da visão, síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR); complicações hepáticas de hematoma ou ruptura hepática subcapsular e complicações renais se a creatinina sérica exceder 1.2 mg/dL com necrose tubular aguda ou insuficiência renal aguda.

Exames por imagem

Não são rotineiramente necessários estudos de diagnóstico maternos por imagem na síndrome HELLP. No entanto, na paciente com dor significativa no quadrante superior direito e com hematócrito reduzido, com suspeita de sangramento por infarto do fígado, hematoma ou ruptura hepática, um exame de ultrassonografia (possivelmente tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética) é indicado para descartar a presença de hematoma hepático subcapsular ou hemorragia intraparenquimal.

Características biométricas e biofísicas fetais devem ser avaliadas assim como determinação da idade gestacional, com avaliação de fluxo de Doppler da artéria umbilical adicional na presença de restrição do crescimento fetal. Aconselha-se realizar monitoramento contínuo da frequência cardíaca do feto sempre que possível.

Fatores de risco

Fortes

etnia branca

- Mais comum em pessoas brancas.[1]

idade materna >35 anos

- Idade materna avançada (>35 anos) é um fator de risco para desenvolvimento da síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia).[1]

obesidade

- Um alto índice de massa corporal (IMC) está associado ao desenvolvimento da síndrome HELLP. Diferentemente de outros fatores de risco importantes, o peso corporal é potencialmente modificável.[22]

hipertensão crônica

- Pacientes com hipertensão crônica e distúrbios vasculares apresentam risco elevado de desenvolver pré-eclâmpsia e, portanto, síndrome HELLP.[1]

diabetes mellitus

- Pacientes com diabetes apresentam risco elevado de desenvolver pré-eclâmpsia e, portanto, síndrome HELLP.[1]

doenças autoimunes

- Pacientes com distúrbios imunológicos, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), apresentam risco elevado de desenvolver pré-eclâmpsia e, portanto, síndrome HELLP.[1]

placentação anormal (por exemplo, gravidez molar)

- Pacientes com placentação anormal apresentam aumento do risco de desenvolver pré-eclâmpsia e, portanto, síndrome HELLP.[1]

gestação prévia com pré-eclâmpsia com/sem síndrome HELLP

- Até 20% a 40% das pacientes normotensas com uma história prévia de síndrome HELLP desenvolverão alguma forma de pré-eclâmpsia na gestação subsequente. Essa taxa aumenta para 75% para aquelas com distúrbios hipertensos subjacentes.[23] [24] [25] [26]

Fracos

gestação múltipla

- Pacientes com gestação múltipla apresentam aumento do risco de desenvolver pré-eclâmpsia e, portanto, síndrome HELLP.[1]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

náuseas/vômitos (comum)

- Causados por disfunção hepática.
- Ocorre em 29% a 84% das pacientes.[1] [5] [35] [36]

hipertensão (comum)

- Secundária à vasoconstrição.
- Ocorre em 33% a 88% das pacientes.[1] [5] [35] [36]

reflexos tendinosos rápidos (comum)

- Um achado principal no exame físico de pacientes com pré-eclâmpsia e, portanto, com síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia).

Outros fatores de diagnóstico

dor e sensibilidade no quadrante superior direito/epigástrica (comum)

- Causada por isquemia e necrose hepática.
- Ocorre em 40% a 90% das pacientes.[1] [5] [35] [36]

mal-estar generalizado (comum)

- Ocorre em 90% das pacientes.[1] [5] [35] [36]

cefaleia (comum)

- Ocorre em 33% a 61% das pacientes.[1] [5] [35] [36]

edema (comum)

- Ocorre em aproximadamente dois terços das pacientes.[1] [5] [35] [36]

distúrbios visuais (incomum)

- Ocorrem em <20% das pacientes.[1] [5] [35] [36] Se houver perda da visão, especialmente em conjunto com cefaleia, a paciente pode estar desenvolvendo síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) e, portanto, pode correr risco de uma convulsão eclâptica.

icterícia (incomum)

- Uma manifestação rara.

sangramento (incomum)

- Manifestações de sangramento (por exemplo, hematúria) são raras.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
hemograma completo com diferencial, incluindo plaquetas <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser realizado em todas as pacientes com características clínicas suspeitas de síndrome HELLP. • Anemia pode estar presente, mas por causa da hemoconcentração, os hematócritos podem parecer normais. • A trombocitopenia está presente em todas as pacientes com síndrome HELLP devido à ativação, à agregação e à consumpção plaquetária aumentada. 	hemoglobina reduzida, hematócrito baixo ou normal, trombocitopenia
esfregaço de sangue periférico <ul style="list-style-type: none"> • As anormalidades são decorrentes da hemólise. 	esquistócitos, equinócitos e policromasia podem ser observados secundariamente à hemólise
transaminases hepáticas <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser realizado em todas as pacientes com características clínicas suspeitas de síndrome HELLP. • As anormalidades são secundárias às disfunções hepáticas e à necrose periportal. 	aspartato transaminase (AST) elevada (≥ 70 unidades internacionais [UI]/L), alanina aminotransferase (ALT) elevada (≥ 70 UI/L)
nível de bilirrubina <ul style="list-style-type: none"> • A bilirrubina aumentada é decorrente da anemia hemolítica. A fração indireta é aumentada diferencialmente. 	bilirrubina total e indireta aumentadas
nível sérico total da lactato desidrogenase (LDH) <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser realizado em todas as pacientes com características clínicas suspeitas de síndrome HELLP. • Níveis elevados são decorrentes da hemólise e à disfunção hepática. 	elevado (>600 UI/L)
nível de ácido úrico <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser realizado em pacientes com doença grave que possam apresentar evidências de comprometimento renal avançado, descolamento da placenta ou suspeita de um distúrbio imitador. • No entanto, os valores não se correlacionam bem com a gravidade da doença (em contraste com os níveis de transaminase ou contagem plaquetária) e há controvérsias sobre o valor prognóstico de níveis de ácido úrico para refletir o risco perinatal e/ou materno. 	elevado (>356.9 micromoles/L [>6 mg/dL])

Exame	Resultado
urinálise e proporção entre proteína e creatinina <ul style="list-style-type: none"> Deve ser realizado em todas as pacientes com características clínicas suspeitas de síndrome HELLP. A proteinúria é causada pelo aumento na permeabilidade tubular e é encontrada em 66% a 100% das pacientes. 	proteinúria; proporção entre proteína e creatinina de >0.30
tempo de protrombina (TP)/tempo de tromboplastina parcial (TTP) <ul style="list-style-type: none"> Prolongamento do tempo de protrombina/tempo de tromboplastina parcial em associação com trombocitopenia são indicativos de progressão para coagulação intravascular disseminada. Deve ser realizado em pacientes com doença grave que possam apresentar evidências de comprometimento renal avançado, descolamento da placenta ou suspeita de um distúrbio imitador. 	prolongado
nível de fibrinogênio <ul style="list-style-type: none"> Níveis reduzidos de fibrinogênio (<2.94 micromoles/L [<100 mg/dL]) em associação com trombocitopenia são indicativos de progressão para coagulação intravascular disseminada. Deve ser realizado em pacientes com doença grave que possam apresentar evidências de comprometimento renal avançado, descolamento da placenta ou suspeita de um distúrbio imitador. 	reduzida
ultrassonografia fetal <ul style="list-style-type: none"> Deve ser realizada em todas as pacientes para avaliar a apresentação fetal, idade gestacional, estado biofísico e para identificar qualquer restrição de crescimento (se houver restrição de crescimento fetal, prosseguir para estudos Doppler de cordão umbilical e feto). 	restrição do crescimento fetal

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
nível de glicose sérica <ul style="list-style-type: none"> Níveis reduzidos de glicose na HELLP podem ser indicativos de insuficiência hepática. 	hipoglicemia
níveis de eletrólitos e creatinina sérica <ul style="list-style-type: none"> A creatinina é aumentada em casos de disfunção renal associada; em tais casos, desequilíbrios eletrolíticos significativos também podem estar presentes. 	creatinina pode estar aumentada; distúrbios eletrolíticos
nível de antitrombina <ul style="list-style-type: none"> As anormalidades se desenvolvem em doença progressiva. 	reduzidos
nível de haptoglobina <ul style="list-style-type: none"> Níveis de haptoglobina baixos podem confirmar hemólise; raramente realizado na prática. 	baixa
ultrassonografia materna da região superior do abdome, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) <ul style="list-style-type: none"> Deve ser realizada em pacientes com dor significativa epigástrica ou no quadrante superior direito e na presença de anemia. 	para descartar sangramento hepático significativo

Exame	Resultado
Razão entre lactato desidrogenase (LDH) e aspartato aminotransferase (AST) <ul style="list-style-type: none"> Deve ser calculada para descartar a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT). 	na síndrome HELLP, a proporção LDH:AST é <22; na PTT, a proporção LDH:AST é >22

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Esteatose hepática aguda da gravidez (EHAG)	<ul style="list-style-type: none"> Também ocorre no terceiro trimestre da gestação ou pós-parto e pode ser difícil de distinguir da HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia). As pacientes podem apresentar hipertensão e/ou proteinúria, embora não frequentemente. 	<ul style="list-style-type: none"> A bilirrubina total é muito mais elevada que na síndrome HELLP, chegando a níveis ≥ 4 mg/dL. A fração direta de bilirrubina é aumentada (diferente da síndrome HELLP, na qual a fração de bilirrubina indireta é aumentada). A coagulopatia (hipofibrinogenemia, prolongamento do tempo de protrombina, antitrombina baixa) está geralmente presente no início da doença (diferentemente da síndrome HELLP, na qual a coagulopatia se desenvolve nos estágios finais). Pacientes com EHAG desenvolvem coagulopatia de consumo antes de desenvolverem trombocitopenia; pacientes com HELLP desenvolvem anemia hemolítica microangiopática antes de desenvolverem evidências de coagulopatia intravascular disseminada, devido à escassez de plaquetas. Transaminases hepáticas são geralmente < 500 unidades internacionais (UI)/L, embora em alguns casos graves possam exceder 1000 UI/L. A hipoglicemia (normalmente não presente na HELLP, a menos que haja insuficiência hepática) é um importante fator diferencial, assim como a leucocitose ($> 130 \times 10^9/L$ [$> 13,000/\text{microlitro}$] com desvio à esquerda). Pode haver também hemoconcentração, acidose metabólica, amônia aumentada e creatinina sérica elevada (média 203.3 micromoles/L [2.3 mg/dL]) e ácido úrico (média 654.3 micromoles/L [11 mg/dL]). A biópsia hepática é padrão para confirmar o diagnóstico, mas raramente é utilizada na prática clínica. A plasmaférese

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT)	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser difícil distinguir da HELLP. • A pêntrade clássica da PTT são trombocitopenia, anemia hemolítica, anormalidades neurológicas, febre e comprometimento renal (é raro ter os 5 presentes). • No entanto, anormalidades neurológicas podem ser inespecíficas (como cefaleias, alterações visuais, fraqueza e convulsões) e, portanto, dificultam o diagnóstico e a distinção da síndrome HELLP. • Características presentes também podem incluir dor abdominal, hipertensão, náusea e vômitos, em conjunto com icterícia, petéquias, púrpura e outros sangramentos anormais. 	<ul style="list-style-type: none"> • A trombocitopenia é mais grave que na síndrome HELLP ($<25 \times 10^9/L$ [$<25,000/\text{microlitro}$]) e, frequentemente, exige transfusão. • As transaminases hepáticas aumentam menos que na síndrome HELLP, mas a lactato desidrogenase (LDH) é muito mais elevada, motivo pelo qual a razão LDH/aspartato transaminase (AST) é >22 em pacientes com PTT; geralmente, não há coagulopatia e os níveis de antitrombina não variam. • A condição materna não melhora com o parto.[40] [41] • A ADAMTS13 (uma metaloprotease de clivagem do fator de von Willebrand) é notavelmente reduzida (para $>5\%$ do normal) na maior parte das pacientes com PTT congênita, e os anticorpos que neutralizam a ADAMTS13 foram encontrados em mulheres com PTT adquirida. No entanto, testes para ADAMTS13 não estão disponíveis na maioria dos laboratórios clínicos.[40] [41]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome hemolítico-urêmica (SHU)	<ul style="list-style-type: none"> Raramente associada à gravidez; ocorre quase universalmente no período pós-parto (até 10 semanas).[42] 	<ul style="list-style-type: none"> A apresentação é similar à da púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), sendo que as duas são caracterizadas por anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia. Na SHU, a lesão microvascular afeta principalmente os rins, sendo que a piora é mais significativa que na PTT e na HELLP, e a hemólise também pode ser proeminente, frequentemente exigindo transfusões de sangue. Não há anormalidades na coagulação[42] [43] e os níveis de antitrombina permanecem inalterados. Transaminases hepáticas são menos elevadas que na síndrome HELLP.
Lúpus eritematoso sistêmico (LES) com/sem síndrome do anticorpo antifosfolípideo (SAAF) catastrófica	<ul style="list-style-type: none"> História de LES e/ou SAF antes da gravidez/parto. 	<ul style="list-style-type: none"> Testes padrão para SAF devem ser realizados; em casos avançados que mimetizam a síndrome HELLP, a plasmaférese pode ser necessária para estabilizar a paciente enquanto o diagnóstico definitivo é estabelecido.[44]

Critérios de diagnóstico

Critérios laboratoriais para a síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia)

Os critérios laboratoriais a seguir devem ser seguidos para diagnóstico de síndrome HELLP:[1] [8] [18]

- Hemólise, evidenciada pela presença de esquistócitos, equinócitos e policromasia em um esfregaço de sangue periférico. No entanto, esfregaços de sangue periférico não são rotineiramente realizados na prática clínica e evidência suficiente para hemólise pode ser encontrada em:
 - LDH elevada: >600 UI/L
 - Bilirrubina elevada: <1.2 mg/dL (5.1 micromoles/L)
 - Níveis de haptoglobina sérica baixos (raramente realizados na prática)
- Transaminases hepáticas elevadas: AST e/ou ALT >70 UI/L
- Trombocitopenia: plaquetas <100,000/microlitro (<100 x 10⁹/L).

Abordagem passo a passo do tratamento

A síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia) é uma condição grave caracterizada por piora fetal e materna progressiva e, muitas vezes, rápida. É necessária uma abordagem cuidadosa e estruturada por profissionais experientes. Uma abordagem em equipe incorporando anestesiológicos, especialistas em medicina materno-fetal, especialistas em terapia intensiva e neonatologistas é fundamental.[46]

A classificação Martin/Mississippi é utilizada para facilitar o manejo e estimar o risco de morbidade materna grave:[2] [3] [4]

- Classe 1, trombocitopenia grave: $0 \text{ a } \leq 50,000/\text{mm}^3$, LDH $\geq 600 \text{ UI/L}$, AST e/ou ALT $\geq 70 \text{ UI/L}$ (morbidade materna grave, de 40% a 60%)
- Classe 2, trombocitopenia moderada: $>50,000 \text{ a } \leq 100,000/\text{mm}^3$, LDH $\geq 600 \text{ UI/L}$, AST e/ou ALT $\geq 70 \text{ UI/L}$ (morbidade materna grave, de 20% a 40%)
- Classe 3, trombocitopenia leve: $>100,000 \text{ a } \leq 150,000/\text{mm}^3$, LDH $\geq 600 \text{ UI/L}$ e AST $\geq 40 \text{ UI/L}$ (morbidade materna grave, de 20%).

Manejo padrão

O manejo recomendado baseia-se na série relatada em 2012, no Mississippi, na qual quase 400 pacientes foram tratadas com sulfato de magnésio intravenoso e dexametasona intravenosa desde 1994.[18] [32] [33] [47] Mais recentemente, a terapia anti-hipertensiva intensiva foi utilizada para minimizar a hipertensão sistólica grave com risco de acidente vascular cerebral (AVC; hemorragia no sistema nervoso central é a causa mais comum de óbito em pacientes com síndrome HELLP).[32] [33] [48] [49] O relato mais recente de 190 pacientes demonstrou que o início precoce dessa combinação de intervenções inibe a progressão e a gravidade da síndrome HELLP.[33]

São objetivos do tratamento:

- Parar, reverter e diminuir a progressão da doença e o período de hospitalização
- Evitar a progressão da doença para classe 1 da síndrome HELLP
- Evitar o desenvolvimento de nova morbidade materna grave e evitar a mortalidade materna
- Minimizar morbidade e mortalidade perinatal
- Planejar o momento e o local apropriados para o parto para maximizar o acesso ao tratamento intensivo materno e neonatal.

Profilaxia de convulsão e controle de hipertensão devem ser iniciados imediatamente em todos casos suspeitos de síndrome HELLP. Exames laboratoriais (hemograma completo, transaminases hepáticas, LDH, tempo de protrombina/tempo de tromboplastina parcial) devem ser repetidos a cada 6 a 12 horas. O equilíbrio hídrico deve ser monitorado a cada hora, com atenção particular para débito urinário reduzido ou ausente. A monitorização fetal contínua é fundamental.

Uma vez que os exames laboratoriais estejam disponíveis e o diagnóstico seja confirmado, a estratégia de manejo deve se basear em uma revisão abrangente da estabilidade materna e do bem-estar fetal. O parto cesáreo deve ser realizado de acordo com as indicações obstétricas comuns e pode ser considerado para idades gestacionais <30 a 32 semanas na ausência de trabalho de parto.[18] [50] [51]

Corticoterapia

A dexametasona é a base do tratamento.[18] [52] Ela é administrada por via intravenosa até o parto ser concluído, inicialmente para:

- Qualquer paciente com síndrome HELLP classe 1 ou classe 2, independente da idade gestacional; ou
- Qualquer paciente com síndrome HELLP classe 3/parcial-incompleta, independente da idade gestacional, que também tenha eclâmpsia, dor epigástrica intensa, hipertensão grave ou qualquer morbidade significativa no sistema de órgãos.[33]

É iniciado em doenças anteparto e/ou em doenças detectadas pós-parto. Após o parto e com evidências de parâmetros laboratoriais e clínicos da doença remitidos, a dose de dexametasona é reduzida por pelo menos 2 doses e depois é interrompida. Para pacientes com <34 semanas de gestação e parto não ocorrido, é preferível adiar o parto por no mínimo 24 a 48 horas na tentativa de obter benefício máximo para o feto; para pacientes com >34 semanas de gestação, o parto é geralmente iniciado 8 a 12 horas após a primeira dose ser administrada para proporcionar benefício máximo materno e reduzir a necessidade de transfusão de plaquetas, aumentar a probabilidade de anestesia local e diminuir o risco de sangramento.

Melhora imediata (primeiras 12 horas) pode ser observada em parâmetros laboratoriais com o tratamento com dexametasona intravenosa. Outros desfechos esperados são: menor progressão para síndrome HELLP classe 1, terapia anti-hipertensiva raramente necessária, menos transfusões, menor incidência de nova morbidade materna grave após início da terapia, aumento da latência entre diagnóstico e parto, permitindo parto natural e anestesia local, e diminuição do período de recuperação pós-parto com hospitalização mais curta comparada com o que se poderia esperar. Outro ensaio prospectivo está em andamento para explorar a possível utilidade de postergar o início da terapia com dexametasona até que a síndrome HELLP pós-parto seja diagnosticada.[53]

Profilaxia de convulsão

Quando houver suspeita do diagnóstico, deve-se iniciar uma infusão contínua de sulfato de magnésio como profilaxia, antes mesmo da finalização dos exames laboratoriais, devido ao risco de convulsão de 10% a 33%.[33] [54] Após o parto, a infusão deve continuar por 24 horas. A dose deve ser reduzida em pacientes com débito urinário baixo (<25 mL/hora por 4 horas), e os níveis de magnésio devem ser verificados após 4 horas nessas pacientes. Se o nível de magnésio é de >9 mg/dL, a infusão deve ser interrompida e o nível checado novamente após 2 horas. A infusão pode ser reiniciada numa taxa reduzida quando o nível de magnésio é de <8 mg/dL. Em pacientes com comprometimento renal ou lesão renal aguda, pode-se administrar um único bolus de sulfato de magnésio sem infusão contínua. Os níveis de magnésio no sangue precisam ser monitorados nestes pacientes, para determinar quando é seguro realizar o pré-tratamento.

Se uma convulsão de grande mal/eclâmpsia ocorrer em uma mulher para a qual o sulfato de magnésio seja contraindicado, o uso de anticonvulsivantes é indicado imediatamente. Não há ensaios clínicos que indiquem qual é o melhor agente nestas circunstâncias, devendo-se consultar um especialista.

Controle da pressão arterial

A pressão arterial deve ser monitorada a cada 15 minutos, e, se estiver em níveis graves ($\geq 160/105$ mmHg, pressão arterial média 120 mmHg), é necessária uma redução imediata.[48]

A redução para o intervalo normal não é necessária; em vez disso, ela deve ser reduzida a um nível que previna ou limite o dano ao órgão-alvo. Uma pressão arterial sistólica de 160-170 mmHg, que pode ser aceitável em outras situações obstétricas, é perigosa na presença de trombocitopenia. A meta é reduzir a pressão arterial sistólica para <160 mmHg, mas não <130-140 mmHg. Uma queda significativa e súbita na pressão arterial pode causar sofrimento ao feto e hipoperfusão de territórios críticos como o cérebro e coração maternos. Diretrizes como as do American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) são recomendadas.[55]

O labetalol é comumente recomendado para essa indicação.[8] [55] [56] [57] Ele pode ser administrado como infusão contínua, embora a administração intravenosa em bolus seja utilizada mais frequentemente. Labetalol é contraindicado para pacientes com asma ou doença cardíaca preexistente, principalmente com função cardíaca reduzida. Nessas pacientes, pode-se utilizar nicardipino.[54]

Hidralazina é outra opção, especialmente se labetalol for contraindicado ou ineficaz. O aspecto mais problemático do tratamento agudo com hidralazina é o episódio de hipotensão grave por excesso de vasodilatadores. Essa complicação é imprevisível e muitas vezes não está relacionada à dosagem e pode prolongar-se. Embora seja tão eficaz quanto o labetalol, a hidralazina é associada a desfechos perinatais e maternos menos favoráveis.[57]

Parto cesáreo

Exsudação generalizada pode estar presente durante a cirurgia e uma transfusão plaquetária pode ser necessária se a cirurgia for solicitada muito rapidamente para que os benefícios da dexametasona se realizem. A opção pela incisão abdominal e uterina, assim como por técnicas de fechamento, não são geralmente alteradas em relação à prática padrão em pacientes tratadas com o esquema recomendado. Pacientes com contagem plaquetária $\leq 40,000/\text{mm}^3$ no momento da cirurgia ou do parto são mais propensas a sangramento durante e após o parto.[18]

Manejo de problemas de sangramento

Transfusões de plaquetas são necessárias para contagens plaquetárias $< 25 \times 10^9/\text{L}$ ($< 25,000/\text{microlitro}$) ou $< 30 \times 10^9/\text{L}$ ($< 30,000/\text{microlitro}$) em casos de sangramento, transfusões maciças (≥ 10 unidades de concentrados de eritrócitos) ou intervenções cirúrgicas. O efeito da transfusão de plaquetas é apenas transitório, pois o consumo ocorre rapidamente. Espera-se que uma única unidade de plaquetas aumente a contagem plaquetária em 5000.[58] A imunoglobulina Rho D é necessária se o tipo específico de plaquetas não estiver disponível para mulheres Rh-negativo.

É necessária reposição de fibrinogênio em níveis < 2.94 micromoles/L (< 100 mg/dL). Para aumentar o nível sérico de fibrinogênio em 25 mg, 1 g de fibrinogênio exógeno deve ser administrado. Essa quantidade é fornecida por 1 unidade de plasma fresco congelado ou 6 unidades de crioprecipitado. A administração de crioprecipitado é preferível quando a sobrecarga hídrica é uma preocupação.

O grau de trombocitopenia presente em pacientes com a síndrome HELLP tem implicações importantes em relação à anestesia local. A anestesia local é contraindicada em casos de contagem plaquetária $< 80 \times 10^9/\text{L}$ ($< 80,000/\text{microlitro}$) (especialmente $< 50 \times 10^9/\text{L}$ [$< 50,000/\text{microlitro}$]), devido ao risco de hematoma epidural. Narcóticos intravenosos podem ser utilizados como analgesia alternativa durante o trabalho de parto e o parto. O bloqueio do nervo pudendo ou paracervical deve ser evitado devido ao risco de formação de hematoma. Para parto cesáreo, é recomendada a anestesia geral para pacientes que não forem candidatas à anestesia local.

As pacientes com síndrome HELLP toleram mal hematócritos baixos, e transfusões de sangue podem ser necessárias quando o hematócrito é $\leq 25\%$. Elas podem ser administradas antes do parto.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial		(resumo)
HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia) suspeita/ presumida		
	1a	profilaxia de convulsão
	mais	dexametasona intravenosa
■ com pressão arterial $\geq 160/105$ mmHg	mais	terapia anti-hipertensiva

Agudo		(resumo)
todas as pacientes (HELLP [hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia] confirmada)		
	1a	parto + dexametasona intravenosa
	mais	continuação da profilaxia de convulsão
■ com pressão arterial $\geq 160/105$ mmHg	mais	continuação do tratamento com terapia anti-hipertensiva
■ com contagem plaquetária $< 25 \times 10^9/L$ ($< 25,000/\text{microlitro}$) (ou $< 30 \times 10^9/L$ [$< 30,000/\text{microlitro}$] se houver sangramento, transfusões maciças ou cirurgia)	mais	transfusão plaquetária \pm imunoglobulina anti-D
■ com fibrinogênio < 2.94 micromoles/L (< 100 mg/dL)	mais	plasma fresco congelado ou crioprecipitado
■ com hematócrito $< 25\%$	mais	transfusão sanguínea

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial

HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia) suspeita/presumida

1a profilaxia de convulsão

Opções primárias

» **sulfato de magnésio:** 4-6 g por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por 1-2 g/hora de infusão por, pelo menos, 24 horas, máximo de 40 g/dia

» Quando houver suspeita do diagnóstico, deve-se iniciar uma infusão contínua de sulfato de magnésio, antes mesmo da finalização dos exames laboratoriais, devido ao risco significativo de convulsão.[54] A dose deve ser reduzida em pacientes com débito urinário baixo (<25 mL/hora por 4 horas), e os níveis de magnésio devem ser verificados após 4 horas nessas pacientes. Se o nível de magnésio for maior que 9 mg/dL, a infusão deve ser interrompida e o nível deve ser verificado novamente após 2 horas. A infusão pode ser reiniciada numa taxa reduzida quando o nível de magnésio é de <8 mg/dL. Após o parto, a administração de sulfato de magnésio deve continuar por 24 horas. Em pacientes com comprometimento renal ou lesão renal aguda, pode-se administrar um único bolus de sulfato de magnésio sem infusão contínua. Os níveis de magnésio no sangue precisam ser monitorados nestes pacientes, para determinar quando é seguro realizar o pré-tratamento.

» Se uma convulsão de grande mal/eclâmpsia ocorrer em uma mulher para a qual o sulfato de magnésio seja contraindicado, o uso de anticonvulsivantes é indicado imediatamente. Não há ensaios clínicos que indiquem qual é o melhor agente nestas circunstâncias, devendo-se consultar um especialista.

mais dexametasona intravenosa

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Inicial

■ com pressão arterial $\geq 160/105$ mmHg

mais

» **fosfato sódico de dexametasona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Assim que o diagnóstico da síndrome HELLP classe 1 ou classe 2 é feito, a dexametasona intravenosa é iniciada e a continuação do tratamento dura até o parto, quando a dosagem é reduzida. O mesmo regime é iniciado em pacientes com síndrome HELLP classe 3/parcial-incompleta que também tenham eclâmpsia, dor epigástrica grave, hipertensão sistólica grave e/ou evidência de morbidade materna grave.[18] [33] [52]

» Corticosteroides devem ser administrados por 24 a 48 hours, idealmente antes da realização do parto, em gestações <34 semanas, para melhorar a maturação pulmonar do feto e reduzir o risco de sangramento intraventricular e enterocolite necrosante.

terapia anti-hipertensiva

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **labetalol**: 20 mg por via intravenosa inicialmente, seguidos por 40-80 mg a cada 10 minutos de acordo com a resposta, máximo de 300 mg

Opções secundárias

» **nicardipino**: 5 mg/hora por via intravenosa inicialmente, aumentar em incrementos de 2.5 mg/hora a cada 15 minutos de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/hora

Opções terciárias

» **hidralazina**: 5 mg por via intravenosa a cada 20-30 minutos de acordo com a resposta

» A pressão arterial deve ser monitorada a cada 15 minutos, e, se estiver em níveis críticos ($\geq 160/105$ mmHg, pressão arterial média 120 mmHg), é necessária uma redução imediata para uma pressão sistólica por volta de 140-150 mmHg.

» O labetalol é comumente recomendado para essa indicação.[8] [56] [55] [57] Ele pode ser administrado como infusão contínua, embora a administração intravenosa em bolus seja utilizada mais frequentemente. Caso não haja resposta à primeira dose em bolus, doses

Inicial

incrementais devem ser repetidas. Labetalol é contraindicado para pacientes com asma ou doença cardíaca preexistente, principalmente com função cardíaca reduzida. Nessas pacientes, pode-se utilizar nicardipino.[54]

» Hidralazina pode ser utilizada, especialmente se o labetalol for contraindicado ou ineficaz. Embora seja tão eficaz quanto o labetalol, a hidralazina é associada a desfechos perinatais e maternos menos favoráveis.[57]

Agudo

todas as pacientes (HELLP [hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia] confirmada)

1a parto + dexametasona intravenosa

Opções primárias

» **fosfato sódico de dexametasona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O parto imediato do feto e da placenta é chave para o sucesso do tratamento, e virtualmente todas as pacientes terão uma resolução instantânea com esse manejo. Se a paciente ainda não estiver em trabalho de parto, as escolhas são indução de parto ou parto cesáreo.

» O parto cesáreo deve ser realizado de acordo com as indicações obstétricas comuns e pode ser considerado para idades gestacionais <32 semanas na ausência de trabalho de parto.

» Tentativas de postergar o parto por mais de 48 a 72 horas para maximizar os benefícios fetais não são recomendadas depois que o diagnóstico é feito, até mesmo em gestações pré-viáveis <23 semanas.

» A dexametasona intravenosa é administrada para o benefício materno antes e depois da realização do parto.[18] [52]

mais continuação da profilaxia de convulsão

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **sulfato de magnésio**: 4-6 g por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por 1-2 g/hora de infusão por, pelo menos, 24 horas, máximo de 40 g/dia

Agudo

■ com pressão arterial $\geq 160/105$ mmHg

mais

» O sulfato de magnésio é iniciado assim que se suspeite do diagnóstico, e continuado por até 24 horas pós-parto. A dose deve ser reduzida em pacientes com débito urinário baixo (<25 mL/hora por 4 horas), e os níveis de magnésio devem ser verificados após 4 horas nessas pacientes. Se o nível de magnésio for maior que 9 mg/dL, a infusão deve ser interrompida e o nível deve ser verificado novamente após 2 horas. A infusão pode ser reiniciada numa taxa reduzida quando o nível de magnésio é de <8 mg/dL. Em pacientes com comprometimento renal ou lesão renal aguda, pode-se administrar um único bolus de sulfato de magnésio sem infusão contínua. Os níveis de magnésio no sangue precisam ser monitorados nestes pacientes, para determinar quando é seguro realizar o pré-tratamento.

» Se uma convulsão de grande mal/eclâmpsia ocorrer em uma mulher para a qual o sulfato de magnésio seja contraindicado, o uso de anticonvulsivantes é indicado imediatamente. Não há ensaios clínicos que indiquem qual é o melhor agente nestas circunstâncias, devendo-se consultar um especialista.

continuação do tratamento com terapia anti-hipertensiva

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **labetalol**: 20 mg por via intravenosa inicialmente, seguidos por 40-80 mg a cada 10 minutos de acordo com a resposta, máximo de 300 mg

Opções secundárias

» **nicardipino**: 5 mg/hora por via intravenosa inicialmente, aumentar em incrementos de 2.5 mg/hora a cada 15 minutos de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/hora

Opções terciárias

» **hidralazina**: 5 mg por via intravenosa a cada 20-30 minutos de acordo com a resposta

» A pressão arterial deve ser monitorada a cada 15 minutos, e, se estiver em níveis críticos ($\geq 160/105$ mmHg, pressão arterial média de 120 mmHg), é necessária uma redução imediata para uma pressão sistólica por volta de 140-150 mmHg.

Agudo

■ com contagem plaquetária $<25 \times 10^9/L$ ($<25,000/\text{microlitro}$) (ou $<30 \times 10^9/L$ [$<30,000/\text{microlitro}$] se houver sangramento, transfusões maciças ou cirurgia)

mais

» O labetalol é comumente recomendado para essa indicação.[8] [56] Ele pode ser administrado como infusão contínua, embora a administração intravenosa em bolus seja utilizada mais frequentemente. Caso não haja resposta à primeira dose em bolus, doses incrementais devem ser repetidas. Labetalol é contraindicado para pacientes com asma ou doença cardíaca preexistente, principalmente com função cardíaca reduzida. Nessas pacientes, pode-se utilizar nicardipino.[54]

» Hidralazina pode ser utilizada, especialmente se o labetalol for contraindicado ou ineficaz. Embora seja tão eficaz quanto o labetalol, a hidralazina é associada a desfechos perinatais e maternos menos favoráveis.[57]

transfusão plaquetária ± imunoglobulina anti-D

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **imunoglobulina anti-D**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O efeito da transfusão de plaquetas é apenas transitório, pois o consumo ocorre rapidamente. Espera-se que uma única unidade de plaquetas aumente a contagem plaquetária em 5000.[58] Um concentrado padrão de plaquetas tem geralmente 6 unidades, que devem elevar a contagem plaquetária em $30,000/\text{mm}^3$.

» Imunoglobulinas anti-D devem ser coadministradas em mulheres Rh- quando plaquetas de tipo específico não estão disponíveis.

■ com fibrinogênio <2.94 micromoles/L (<100 mg/dL)

mais

plasma fresco congelado ou crioprecipitado

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Para aumentar o nível sérico de fibrinogênio em 25 mg, 1 g de fibrinogênio exógeno deve ser administrado. Essa quantidade é fornecida por 1 unidade de plasma fresco congelado ou 6 unidades de crioprecipitado. A administração de crioprecipitado é preferível quando a sobrecarga hídrica é uma preocupação. Siga as diretrizes dos protocolos locais.

■ com hematócrito $<25\%$

mais

transfusão sanguínea

Agudo

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» As pacientes com síndrome HELLP toleram mal hematócritos baixos, e transfusões de sangue podem ser necessárias quando o hematócrito é <25%. Elas podem ser necessárias antes do parto.

Recomendações

Monitoramento

Em pacientes que não estão recebendo corticosteroides, a contagem plaquetária geralmente diminui em média 40% por dia, enquanto os valores da lactato desidrogenase (LDH) aumentam. Essa tendência pode continuar por 24 a 48 horas após o parto, paralelamente à diminuição do hematócrito.[2]

A recuperação ocorre muito mais rapidamente em pacientes tratadas com dexametasona intravenosa. Recomenda-se o monitoramento dos parâmetros laboratoriais a cada 12 a 24 horas pós-parto. A melhora na contagem plaquetária e nas enzimas hepáticas deve ser observada não mais que no dia 4 do pós-parto se não houver outras complicações.[2] [67]

A ausência de sinais de resposta e recuperação à terapia pela paciente deve ser aparente no segundo ou terceiro dia de tratamento utilizando as terapias recomendadas. Se o estado materno está em agravamento, deve-se considerar outro diagnóstico e plasmáfereze (consulte um hematologista).[2]

Casos de púrpura trombocitopênica trombótica ou síndrome hemolítico-urêmica diagnosticadas erroneamente como síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia) podem causar risco de vida, a menos que uma plasmáfereze com plasma fresco congelado seja instituída sem atraso. A elevação nos níveis de aspartato transaminase (AST) é, em geral, pequena na síndrome HELLP. Níveis de AST >2000 unidades internacionais (UI)/L e níveis de LDH >3000 UI/L são incomuns na síndrome HELLP e indicam alto risco de óbito.

No estágio de normalização, a maioria das pacientes não tratadas com corticosteroides atinge uma contagem plaquetária $\geq 100,000/\text{mm}^3$ até o dia 6 do pós-parto.[2] [18] Um fenômeno de rebote pode ocorrer, em que, às vezes, as contagens plaquetárias atingem níveis $>800,000/\text{mm}^3$.

Em 20% das pacientes, a bilirrubina total pode permanecer elevada por até 31 meses após o parto, apesar da normalização das enzimas hepáticas.[68]

As pacientes geralmente deixam os cuidados de obstetrícia após 6 semanas e qualquer acompanhamento necessário deve ser realizado pelo médico não obstétrico da paciente.

Instruções ao paciente

Deve-se aconselhar as pacientes a garantirem os cuidados pré-natais em qualquer gravidez futura e se certificarem que seus obstetras estejam cientes da história de síndrome HELLP prévia.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
coagulação intravascular disseminada	curto prazo	alta
<p>Ocorre em até 21% das pacientes.</p> <p>Trombocitopenia ($<100 \times 10^3/L$ [$<100,000/\text{microlitro}$]), elevações de tempo de protrombina (≥ 14 s), aumento de produtos de degradação do fibrinogênio (≥ 40 mg/L [40 microgramas/mL]) e diminuição do fibrinogênio (<8.82 micromoles/L [<300 mg/dL]) são diagnósticos.</p> <p>Deve ser suspeitada em qualquer paciente com sangramento anormal e/ou estudos de coagulação anormais. O tratamento é de suporte, com transfusão de sangue, plasma fresco congelado, crioprecipitado e plaquetas, como indicado para correção de anormalidades de coagulação.</p> <p>Frequentemente associada com descolamento da placenta.</p>		
descolamento de placenta	curto prazo	alta
<p>Ocorre em 16% das pacientes. Deve ser suspeitada em casos de sangramento vaginal, dor abdominal e estado fetal não tranquilizador. Pode preceder ou ocorrer após o desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada. Hemograma completo e estudos de coagulação devem ser verificados em qualquer pacientes com suspeita de descolamento.</p>		
insuficiência renal aguda	curto prazo	média
<p>Ocorre em 2% a 8% dos pacientes, embora no passado tenha-se relatado ocorrer em até 20% de pacientes em algumas séries.[60]</p> <p>Oligúria (<1.5 mL/kg/hora) seguida de elevação na creatinina sérica faz o diagnóstico. Em casos mais graves, pode haver também desequilíbrios eletrolíticos e acidose metabólica. Até mesmo em casos de progressão de necrose tubular aguda, com o parto e cuidados de suporte adequados, a condição é reversível em 80% dos casos. No entanto, a taxa de recuperação é de apenas 20% em mulheres com patologia renal preexistente.</p> <p>A insuficiência renal materna geralmente piora pós-parto, antes de haver melhora, e deve-se manter estado de atenção clínica.[61]</p> <p>O aumento em dobro da creatinina sérica em 48 horas sugere progressão para necrose cortical renal bilateral e necessidade de diálise. Pacientes com insuficiência renal aguda devem ser monitoradas rigorosamente durante a administração de sulfato de magnésio para evitar toxicidade.</p> <p>Sequelas em longo prazo são possíveis; no entanto, 2 pequenos estudos englobando um total de 33 mulheres afetadas não encontraram diferenças na função renal em 5 anos de acompanhamento.[62] [63]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
edema pulmonar	curto prazo	média
<p>Ocorre em 6% das pacientes.</p> <p>Deve-se suspeitar quando a paciente se queixa de dispneia, dor torácica ou dificuldades respiratórias. Os sinais podem incluir saturação baixa de oxigênio, taquipneia e estertores basais na ausculta pulmonar. Deve-se administrar oxigênio para manter uma saturação de oxigênio acima de 94%. A diurese é geralmente necessária; no entanto, essas pacientes estão intravascularmente esgotadas e uma diurese agressiva não guiada apresenta o risco de hipovolemia significativa. Mulheres com pré-eclâmpsia grave e insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas (disfunção hepática, creatinina sérica >1.36 mg/dL, hipertensão refratária e edema pulmonar) devem receber terapia de reposição de fluidos guiada por um cateter na artéria pulmonar em unidade de terapia intensiva.^[64] A síndrome do desconforto respiratório agudo pode também agravar a evolução da síndrome HELLP.</p>		
hematoma hepático	curto prazo	baixa
<p>Ocorre em aproximadamente 1% das pacientes.</p> <p>Geralmente envolve o lobo hepático direito. Os sintomas incluem dor epigástrica intensa ou no quadrante superior direito, náuseas e vômitos. Hematócrito baixo, transaminases >500 UI/L e sinais de coagulopatia podem estar associados. Uma ultrassonografia do quadrante superior direito, uma tomografia computadorizada ou uma ressonância magnética devem servir para confirmar a presença de um hematoma. Cuidados são de suporte na maior parte dos casos, com administração de hemoderivados para correção de anemia e coagulopatia. Se a dor da paciente cessar abruptamente e uma hipotensão se desenvolver, deve-se suspeitar de ruptura capsular. Essa é uma emergência cirúrgica que requer laparotomia exploratória imediata e/ou radiografia intervencionista.^[65]</p>		
hipoglicemia (<3.9 mmol/L [<70 mg/dL])	curto prazo	baixa
<p>Indicador de glicogenólise hepática reduzida e insuficiência hepática terminal. Pode causar coma e ser fatal.</p>		
ascite	curto prazo	baixa
<p>Pode se desenvolver em casos de síndrome HELLP que piora significativamente pós-parto. Deve ser diferenciada de sangramento intra-abdominal. A ascite volumosa indica alto potencial de complicações cardiopulmonares logo após o parto.^[66]</p>		

Prognóstico

A taxa de mortalidade materna é de 1% a 2%, mas pode variar dependendo da localidade e acesso a cuidados clínicos. Em 32 séries publicadas envolvendo 2346 pacientes com síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia) tratadas no mundo todo entre 2001 e 2011, houve 77 óbitos (3.3%), 53 acidentes vasculares cerebrais (AVCs) e 178 casos de insuficiência renal aguda.^[11] Um plano de tratamento envolvendo uso agressivo de corticosteroides, sulfato de magnésio e prevenção de hipertensão sistólica grave não foi sistematicamente fornecido a essas pacientes.

O risco de recorrência é relativamente baixo (2% a 6%), embora em algumas populações a recorrência seja 15% a 20%. No entanto, até 20% a 40% das pacientes normotensas com história anterior de síndrome

HELLP terão alguma forma de pré-eclâmpsia em uma gravidez subsequente. Essa taxa aumenta para 75% para aquelas com distúrbios hipertensos subjacentes.[23] [24] [25] [26] Atualmente, não há intervenção eficaz para prevenir a recorrência da síndrome HELLP.

Um estudo de controle de caso usando o UK Obstetric Surveillance System incluiu os achados de 129 pacientes com síndrome HELLP e 81 pacientes com síndrome HELLP parcial. Nesse estudo, 95% das pacientes entraram em trabalho de parto em 48 horas. Pacientes com síndrome HELLP tiveram probabilidade significativamente maior de precisar de hemoderivados e de ter morbidade materna grave (13%), se comparadas a mulheres com síndrome HELLP parcial (1%).[59]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Hypertension in pregnancy: diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2011

América do Norte

Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy

Publicado por: Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

Última publicação em:
2014

Diretrizes de tratamento

Europa

Hypertension in pregnancy: diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2011

América do Norte

Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy

Publicado por: Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

Última publicação em:
2014

Artigos principais

- Martin JN Jr, Blake PG, Perry KG Jr, et al. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:1500-1509.
- Martin JN Jr, Brewer JM, Wallace K, et al. HELL syndrome and composite major maternal morbidity: importance of Mississippi classification system. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26:1201-1206.
- Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, et al. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:1373-1384.
- Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003 Jul;102(1):181-92.
- Martin JN Jr, Owens MY. Preeclampsia-eclampsia y síndrome de HELLP. In: Romero Arauz JF, Tena Alavez G, Jimenez Solis GA, eds. *Preeclampsia - enfermedades hipertensivas del embarazo* [in Spanish]. Mexico: McGraw Hill; 2012.
- Sibai BL, Ramadan MK, Chari RS, et al. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:125-129.
- Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD004659. [Texto completo](#)
- Martin JN Jr, Owens MY, Keiser SD, et al. Standardized Mississippi Protocol treatment of 190 patients with HELLP syndrome: slowing disease progression and preventing new major maternal morbidity. *Hypertens Pregnancy.* 2012;31:79-90.
- Martin JN Jr. Milestones in the quest for best management of patients with HELLP syndrome (microangiopathic hemolytic anemia, hepatic dysfunction, thrombocytopenia). *Int J Gynaecol Obstet.* 2013;121:202-207.
- Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, et al. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol.* 2005;105:246-254.
- Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 2004;103:981-991.
- O'Brien JM, Barton JR. Controversies with the diagnosis and management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2005;48:460-477.

Referências

1. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:1000-1006.
2. Martin JN Jr, Blake PG, Perry KG Jr, et al. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:1500-1509.
3. Martin JN Jr, Magann EF, Blake PG, et al. Severe preeclampsia/eclampsia with HELLP syndrome in 454 pregnancies: comparative analysis using the 3-class system of classification. 1993 SMFM meeting abstract. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:386.
4. Martin JN Jr, Brewer JM, Wallace K, et al. Hellp syndrome and composite major maternal morbidity: importance of Mississippi classification system. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26:1201-1206.
5. Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, et al. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:1373-1384.
6. Brewer JM, Martin JN Jr, Canizaro A, et al. HELLP syndrome(s) and severe preeclampsia differentiation according to maternal outcomes: class 1 HELLP syndrome trumps all others. Abstract 773: 2012 SMFM meeting, Dallas, Texas, February 2012. *Amer J Obstet Gynecol* 2012;206:S341.
7. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009;9:8. [Texto completo](#)
8. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003 Jul;102(1):181-92.
9. Ducarme G, Bernuau J, Luton D, et al. Liver and preeclampsia [in French]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010;29:e97-e103.
10. Keiser SD, Owens MY, Parrish MR, et al. HELLP syndrome with and without eclampsia. *Am J Perinatol.* 2011;28:187-194.
11. Martin JN Jr, Owens MY. Preeclampsia-eclampsia y síndrome de HELLP. In: Romero Arauz JF, Tena Alavez G, Jimenez Solis GA, eds. *Preeclampsia - enfermedades hipertensivas del embarazo* [in Spanish]. Mexico: McGraw Hill; 2012.
12. Kawabata L, Nakai A, Takeshita T. Prediction of HELLP syndrome with assessment of maternal dual hepatic blood supply by using Doppler ultrasound. *Arch Gynecol Obstet.* 2006;274:303-309.
13. Darby M, Martin JN Jr, Mitchell SQ, et al. Liver bleeding in patients with HELLP syndrome: pathogenesis and implications for preventive therapy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013;123:7-9.
14. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;166:117-123.
15. Wallace K, Martin JN Jr, Tam Tam K, et al. Seeking the mechanism(s) of action for corticosteroids in HELLP syndrome: SMASH study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:380:e1-e8.

16. Mihiu D, Costin N, Mihiu CM, et al. HELLP syndrome: a multisystemic disorder. *J Gastrointest Liver Dis.* 2007;16:419-424.
17. Strand S, Strand D, Seufert R, et al. Placenta-derived CD95 ligand causes liver damage in hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Gastroenterology.* 2004;126:849-858.
18. Martin JN Jr, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:914-934.
19. van Runnard Heimel PJ, Kavelaars A, Heijnen CJ, et al. HELLP syndrome is associated with an increased inflammatory response, which may be inhibited by administration of prednisolone. *Hypertens Pregnancy.* 2008;27:253-265.
20. Miranda ML, Macher HC, Muñoz-Hernández R, et al. Role of circulating cell-free DNA levels in patients with severe preeclampsia and HELLP syndrome. *Am J Hypertens.* 2013;26:1377-1380.
21. Reimer T, Rohrmann H, Stubert J, et al. Angiogenic factors and acute-phase proteins in serum samples of preeclampsia and HELLP patients: a matched-pair analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26:263-269.
22. Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, et al. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. The Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Nov;177(5):1003-10.
23. Sibai BL, Ramadan MK, Chari RS, et al. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:125-129.
24. Chames MC, Haddad B, Barton JR, et al. Subsequent pregnancy outcome in women with a history of HELLP syndrome at ≤ 28 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1504-1507.
25. van Pampus MG, Wolf H, Mayruhu G, et al. Long-term follow-up in patients with a history of (H)ELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy.* 2001;20:15-23.
26. Habli M, Eftekhari N, Wiebracht E, et al. Long-term maternal and subsequent pregnancy outcomes 5 years after hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201:385;e1-e5.
27. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD004659. [Texto completo](#)
28. Coomarasamy A, Papaioannou S, Gee H, et al. Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2001;98:861-866.
29. Sibai BM. Prevention of preeclampsia: a big disappointment. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:1275-1278.
30. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med.* 2010;362:1282-1291. [Texto completo](#)

31. Rodger MA, Paidas M, McLintock C, et al. Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. *Obstet Gynecol.* 2008;112:320-324.
32. Martin JN Jr, Thigpen BD, Rose CH, et al. Maternal benefit of high-dose intravenous corticosteroid therapy for HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:830-834.
33. Martin JN Jr, Owens MY, Keiser SD, et al. Standardized Mississippi Protocol treatment of 190 patients with HELLP syndrome: slowing disease progression and preventing new major maternal morbidity. *Hypertens Pregnancy.* 2012;31:79-90.
34. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:311-316.
35. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;142:159-167.
36. Tomsen TR. HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) presenting as generalized malaise. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:1876-1878.
37. Owens MY, Martin JN Jr, Wallace K, et al. Postpartum thrombotic microangiopathic syndrome. *Transfus Apher Sci.* 2013;48:51-57.
38. Sibai BM. Imitators of severe pre-eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33:196-205.
39. Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB, et al. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:389-395.
40. George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2006;354:1927-1935.
41. Martin JN Jr, Bailey AP, Rehberg JF, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:98-104.
42. Hebisch G, Bernasconi MT, Gmuer J, et al. Pregnancy-associated recurrent hemolytic uremic syndrome with fetal thrombotic vasculopathy in the placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:1265-1266.
43. Egerman RS, Witlin AG, Friedman SA, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in pregnancy: review of 11 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:950-956.
44. Appenzeller S, Souza FH, Wagner Silva de Souza A, et al. HELLP syndrome and its relationship with antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:517-523.
45. Chien PF, Arnott N, Gordon A, et al. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *BJOG.* 2000;107:196-208.

46. Martin JN Jr (ed). The 2015 compendium for HELLP syndrome: from bench to bedside. New York: Nova Science Publishers; 2015.
47. Martin JN Jr. Milestones in the quest for best management of patients with HELLP syndrome (microangiopathic hemolytic anemia, hepatic dysfunction, thrombocytopenia). *Int J Gynaecol Obstet*. 2013;121:202-207.
48. Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, et al. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol*. 2005;105:246-254.
49. Vigil-De Gracia P. Maternal deaths due to eclampsia and HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;104:90-94.
50. Nassar AH, Adra AM, Chakhtoura N, et al. Severe preeclampsia remote from term: labor induction or elective cesarean delivery? *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:1210-1213.
51. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol*. 2004;103:981-991.
52. Basaran A, Basaran M, Sen C. Choice of glucocorticoid in HELLP syndrome - dexamethasone versus betamethasone: revisiting the dilemma. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25:2597-2600.
53. Katz L, Amorim M, Souza JP, et al. COHELLP: collaborative randomized controlled trial on corticosteroids in HELLP syndrome. *Reprod Health*. 2013;10:28. [Texto completo](#)
54. Vidaeff AC, Carroll MA, Ramin SM. Acute hypertensive emergencies in pregnancies. *Crit Care Med*. 2005 Oct;33(suppl 10):S307-12.
55. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion no. 514: emergent therapy for acute-onset, severe hypertension with preeclampsia or eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2011;118:1465-1468.
56. Elatrous S, Nouira S, Ouane Besbes L, et al. Short-term treatment of severe hypertension of pregnancy: prospective comparison of nicardipine and labetalol. *Intensive Care Med*. 2002;28:1281-1286.
57. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ*. 2003;327:955-960. [Texto completo](#)
58. O'Brien JM, Barton JR. Controversies with the diagnosis and management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 2005;48:460-477.
59. Fitzpatrick KE, Hinshaw K, Kurinczuk JJ, et al. Risk factors, management, and outcomes of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome and elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstet Gynecol*. 2014;123:618-627.
60. Yildirim G, Gungorduk K, Gul A, et al. HELLP syndrome: 8 years of experience from a tertiary referral center in western Turkey. *Hypertens Pregnancy*. 2012;31:316-326.

61. Drakeley AJ, Le Roux PA, Anthony J, et al. Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:253-256.
62. Sibai BM, Ramadan MK. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:1682-1690.
63. Jacquemyn Y, Jochens L, Duiker E, et al. Long-term renal function after HELLP syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 2004;57:117-120.
64. Gilbert WM, Towner DR, Field NT, et al. The safety and utility of pulmonary artery catheterization in severe preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1397-1403.
65. Rinehart BK, Terrone DA, Magann EF, et al. Preeclampsia-associated hepatic hemorrhage and rupture: mode of management related to maternal and perinatal outcome. *Obstet Gynecol Surv.* 1999;54:196-202.
66. Woods JB, Blake PG, Perry KG Jr, et al. Ascites: a portent of cardiopulmonary complications in the preeclamptic patient with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Obstet Gynecol.* 1992;80:87-91.
67. Martin JN Jr, Files JC, Blake PG, et al. Postpartum plasma exchange for atypical preeclampsia-eclampsia as HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:1107-1125.
68. Knapen MF, van Altena AM, Peters WH, et al. Liver function following pregnancy complicated by the HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynecol.* 1998;105:1208-1210.

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
	10,00
Numerais de 5 dígitos	
	1000
Numerais de 4 dígitos	
	0.25
Numerais < 1	

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web atualizada pela última vez em: Jan 04, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

James N. Martin, Jr, MD, FACOG, FAGOS, FAHA, F(H)RCOG

Professor of Obstetrics and Gynecology

Vice Chair for Research and Academic Development, Director of the Divisions of Maternal-Fetal Medicine and Research, University of Mississippi Medical Center, Jackson, MI

DIVULGAÇÕES: JNM Jr is a maternal-foetal medicine consultant and obstetrician gynaecologist to Mississippi Blue Cross Blue Shield and the Mississippi Perinatal Quality Collaborative. He is a member of several American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) committees including the Global Operations Advisory Group, Compensation, and the Telehealth WorkGroup, chair of the ACOG 2018 Task Force on Pregnancy and Heart Disease, and a member of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Non-communicable Diseases Committee. He is a teacher, lecturer, and speaker about HELLP syndrome for the ACOG, Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FLASOG) and Mexican Federation of Colleges of Obstetrics and Gynecology (FEMECOG). JNM Jr is also an author of a number of references cited in this topic.

// Reconhecimentos:

Dr James N. Martin Jr would like to gratefully acknowledge Dr Marium G. Holland and Dr Alex C. Vidaeff, the previous contributors to this topic. MGH declares that she has no competing interests. ACV is an author of a number of references cited in this topic.

// Colegas revisores:

Jerome Yankowitz, MD

Professor and Director

Division of Maternal-Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, IA

DIVULGAÇÕES: JY declares that he has no competing interests.

Deirdre Murphy, MD, MRCOG

Professor of Obstetrics

Trinity College, University of Dublin, Consultant Obstetrician, Coombe Women and Infants University Hospital, Dublin, Ireland

DIVULGAÇÕES: DM declares that she has no competing interests.