

SÍNDROME HELLP E SUA ABORDAGEM: UMA REVISÃO LITERÁRIA

AUTORES

ROCHA, Áfia. Pacífico
CARVALHO, Fernanda. Paula de
REIS, Gabriel Corado da Silva.

Discentes da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

GABRIEL, Sthefano Atique

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

RESUMO:

A Síndrome HELLP é um transtorno específico da gestação caracterizado por hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia. É observada em 0,5% a 0,9% das gestações, sendo sua fisiopatologia pouco conhecida, apesar de possuir grandes indícios. Existem vários fatores que podem estar associados, como genéticos, imunológicos e até mesmo ambientais. Sua epidemiologia quase não é discutida, mas é bastante relevante devido ao alto índice de morbimortalidade materna. A base do tratamento para Síndrome HELLP é a interrupção da gravidez, mas é possível sua ocorrência mesmo após o parto. Este artigo tem como objetivo analisar a síndrome HELLP, com direcionamento maior para sua fisiopatologia, diagnóstico e tratamento, realizando assim uma revisão bibliográfica narrativa para melhor conhecimento e discussão do conteúdo.

:

PALAVRAS-CHAVE

Hemólise; enzimas hepáticas; HELLP; plaquetopenia; gestação.

ABSTRACT:

HELLP Syndrome is a specific pregnancy disorder characterized by hemolysis, elevation of liver enzymes and thrombocytopenia. It is observed in 0.5% to 0.9% of pregnancies, and its pathophysiology is little known, despite having great evidence. There are several factors that can be associated, such as immunological, genetic and even environmental. Its epidemiology is hardly discussed, but it is quite relevant due to the high rate of maternal morbidity and mortality. The basis of treatment for HELLP Syndrome is termination of pregnancy, but it is possible to occur after delivery. This article aims to analyze the HELLP syndrome in general, with a greater focus on its pathophysiology, diagnosis and treatment, thus conducting a narrative bibliographic review for better knowledge and discussion of the content.

KEYWORDS: Hemolysis; liver enzymes; HELLP; thrombocytopenia; gestation.

1 INTRODUÇÃO

As síndromes hipertensivas da gestação, incluindo a hipertensão crônica e todo o seu espectro da pré-eclâmpsia, complicam cerca de 7% das gestações. Uma das formas mais graves de pré-eclâmpsia, agravando o prognóstico materno, é a síndrome HELLP. HELLP é um acrônimo utilizado para descrever a condição em que uma paciente com pré-eclâmpsia ou eclâmpsia cursa com hemólise (hemolysis), aumento das enzimas hepáticas (elevated liver enzymes) e plaquetopenia (low platelets).

A pré-eclâmpsia, eclâmpsia e a Síndrome HELLP, não possuem fisiopatologia totalmente conhecidas até o momento. Porém, diante da fisiologia gestacional e as alterações que ocorrem nessas patologias, algumas hipóteses foram criadas para justificar a ocorrência dessas doenças. Uma das hipóteses mais discutidas e aceitas é que durante o desenvolvimento embrionário no processo de placentação, que se inicia com a invasão do blastocisto no endométrio, ocorre a união das células trofoblásticas que formam um grande sincício que se prolifera até dar origem às vilosidades, essas podem estar suspensas ou ancoradas. As células dessas últimas migram para a decidua dando origem ao trofoblasto extraviloso, o qual forma uma “capa” citotrofoblástica ao redor do ovo, que também migra para decidua e se diferencia em trofoblasto intersticial e trofoblasto endovascular.

Esse processo de invasão intravascular acontece em dois estágios denominados ondas. A primeira onda alcança apenas o segmento decidual nas artérias espiraladas ocorrendo entre 8 e 10 semanas da gestação, com substituição da camada muscular da sua porção decidual pelas células do trofoblasto. Já a segunda onda, ocorre até a 24ª semana, essa invasão atinge a porção intramiometrial do vaso, levando ao desaparecimento total da túnica muscular lisa arterial e das células endoteliais maternas que serão substituídas por citotrofoblastos extravilosos. Dessa forma, os vasos diminuem sua resistência e se tornam insensíveis aos elementos vasoativos, permitindo a perfusão facilitada da camada intervilar (Wang et al., 2018/ Rezende, 2016).

Com a invasão trofoblástica e a posterior interação entre o tecido fetal e o sistema imune materno acontecerá uma importante ativação de leucócitos na circulação periférica materna e adesão das plaquetas circulantes ao endotélio lesionado -no terceiro trimestre, ocasionando uma destruição aumentada dessas, gerando uma plaquetopenia característica da síndrome. Na Síndrome HELLP ocorre uma hemólise microangiopática, por conta da circulação de fragmentos de células vermelhas, levando à lesão íntima vascular, acarretando o depósito de fibrina nos sinusóides hepáticos, gerando uma necrose hemorrágica multifocal, caracterizando a principal hipótese para explicar o quadro laboratorial da síndrome. A deposição de fibrina nos pequenos vasos causa as lesões em órgãos-alvos. A partir disso, decorrem-se os sinais e sintomas da síndrome.

O diagnóstico precoce da Síndrome HELLP poderá intervir em desfechos desfavoráveis a mãe e ao feto. Acredita-se que ela seja uma agravante da pré-eclâmpsia, apesar de não estar relacionada a níveis elevados de pressão arterial. O diagnóstico é obtido de forma laboratorial, já que os seus sintomas clínicos podem variar em cada gestante. Além disso, algumas gestantes podem ter sintomas semelhantes à uma síndrome viral, e alguns dos mais comuns que a paciente pode apresentar são dor no quadrante superior direito, náuseas e vômitos (VANELLI et al, 2017). Dessa forma, a forma mais adequada de se diagnosticar essa síndrome é por meio de exames complementares. Assim, o diagnóstico é tido pela tríade necessária para estabelecer a síndrome: hemólise (se caracteriza através da anemia hemolítica microangiopática, evidenciada pela alteração na morfologia dos eritrócitos, em que eles se fragmentam causando dano endotelial e depósito de fibrina), elevação das enzimas hepáticas (aspartato transaminase maior que 70 UI/L, mas não existe um consenso quanto a esse valor. Assim, é recomendado seguir a referência do laboratório associado à outras alterações) e plaquetopenia (a diminuição do número de plaquetas, abaixo de 100.000 mm³. Porém, existe a classificação de Mississipi, utilizada para avaliação

da gravidade das gestantes com Síndrome HELLP. As pacientes foram separadas de acordo com o nível plaquetário: -Classe 1: plaquetas abaixo de 50.000 por mm³; -Classe 2: plaquetas entre 50.000 a 100.000 por mm³; -Classe 3: plaquetas acima de 150.000 por mm³).

Enquanto a pré-eclâmpsia o público é tipicamente nulíparas jovens, a síndrome HELLP geralmente acomete múltiparas com idade mais avançada. Além disso, as pacientes com síndrome HELLP geralmente são brancas e com mau passado obstétrico¹.

A Síndrome HELLP é observada em 0,5% a 0,9% de todas as gestações. Pode ser detectada em seus estágios iniciais, em que as mulheres se queixam de dor epigástrica ou no quadrante superior direito, história de desconforto há vários dias, náuseas e outros sintomas semelhantes aos virais. A hipertensão pode estar ausente em 20% dos casos e leve em 30% dos casos².

Pacientes com síndrome HELLP apresenta risco aumentado de complicações maternas, como: hemorragia cerebral, descolamento de retina, ruptura hematoma-hepática, insuficiência renal aguda, coagulação intravascular disseminada, descolamento de placenta e, às vezes, morte materna³.

Atualmente, o único tratamento definitivo para a síndrome HELLP é o parto e remoção dos vilos coriônicos. Está assentado que uma resolução mais rápida de processo é desejável, para diminuir as possíveis morbidades associadas e os altos custos hospitalares. Nenhum tratamento específico está disponível, uma vez que a fisiopatologia exata da doença continua desconhecida. Varias modalidades experimentais foram propostas para tratar ou reverter a fisiopatologia da síndrome HELLP. Infelizmente, poucos ensaios clínicos controlados foram realizados para testar a eficácia da maioria das intervenções, de forma que não existem nível 1 que permitem recomendá-las na prática clínica diária¹.

2 OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivo explorar a fisiopatologia da síndrome HELLP e suas manifestações clínicas e tratamento, destacando a importância do diagnóstico e tratamento precoces nestes casos, além de correlacionar achados e conduta clínica com dados da literatura e contribuir com o aprofundamento sobre o conhecimento deste quadro clínico.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um trabalho cujo método é realizar uma revisão bibliográfica de publicações para descrever e discutir o desenvolvimento do quadro clínico da síndrome HELLP, analisando artigos de revista científica e livros.

Os artigos científicos foram encontrados por meio de uma busca realizada nas bases de dados: SciELO, LILACS, pubmed, Google acadêmico, utilizando-se dos descritores “hellerp” “syndrome” “physiopathology” “hemolise” “plaquetopenia” “gestação” “síndrome hipertensiva específica da gravidez”. Foram utilizados artigos publicados entre os anos de 2001 a 2016, nos idiomas português e inglês.

Foi realizada seleção dos artigos e trabalhos do interesse e 12 referências foram utilizadas para este estudo, selecionados de acordo com conteúdo que continham, identificando aspectos relevantes para construção deste trabalho.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síndrome HELLP é comumente associada a um desfecho materno-fetal desfavorável. A taxa de mortalidade materna pode alcançar 24%. Associa-se, também, ao maior risco materno de coagulação intravascular disseminada (CIVD), insuficiência renal aguda descolamento prematuro de placenta, ruptura de

cápsula hepática associada a hematoma subcapsular. Dentre outras complicações estão a síndrome da angústia respiratória do adulto, sepse e o acidente vascular encefálico. A mortalidade perinatal varia de 8 a 37%, intimamente relacionada às complicações maternas.⁽⁴⁾

É de grande importância avaliar o momento certo e a melhor via de parto, pois este é o único modo de cessar os efeitos da doença. Dessa forma, a avaliação da estabilidade materna e fetal torna-se essencial, já que a conduta em relação às pacientes pode variar de expectante até a indução do parto dependendo da idade gestacional e estabilidade materna. Cabe ser elevado que em gestações que alcançaram 34 semanas, a conduta mais prudente é a de indução ao parto e, em relação às que ainda não alcançaram, tem-se conduta conservadora como uma opção, ressaltando uso de corticoides para maturação pulmonar fetal, já que existem evidências que mostram melhora dos índices de mortalidade neonatal nesses casos, contanto que haja condições para esse tipo de conduta (Souza et al., 2009).

A hemólise, uma das principais características da doença é causada por uma anemia hemolítica microangiopática (MAHA). A fragmentação dos glóbulos vermelhos causada pela passagem em alta velocidade através do endotélio danificado parece representar a extensão do envolvimento de pequenos vasos com lesão íntima, disfunção endotelial e deposição de fibrina. A elevação das enzimas hepáticas pode refletir o processo hemolítico, assim como o envolvimento do fígado. A hemólise contribui substancialmente para os níveis elevados de LDH, enquanto os níveis aumentados de asparato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALAT) se devem principalmente a lesões hepáticas. Existem vários fatores que contribuem para a trombocitopenia na gravidez, dentre eles estão: trombocitopenia gestacional (59%), púrpura trombocitopênica imunológica (PTI) (11%), pré-eclâmpsia (10%) e HELLP síndrome (12%) . A diminuição da contagem de plaquetas na síndrome HELLP se deve ao aumento do consumo. Elas são ativadas e aderem às células endoteliais vasculares danificadas, resultando em aumento da renovação das plaquetas com vida útil mais curta.

A síndrome HELLP pode ter como diagnóstico diferencial a hepatite viral, colangite e outras doenças agudas. Outras condições menos comuns, mas sérias que podem mimetizar HELLP, incluem fígado gorduroso agudo da gravidez (AFLP), síndrome urêmica hemolítica (SHU), púrpura trombocitopênica trombótica (TTP) e lúpus eritematoso sistêmico (LES). Essas condições estão associadas a alta mortalidade materna e podem causar guinchos a longo prazo. Eles podem ser confundidos com uma síndrome HELLP e uma avaliação diagnóstica cuidadosa é necessária, pois sua terapia é bastante diferente. Os sinais clínicos de AFLP variam e há uma sobreposição significativa nas características clínicas e bioquímicas com a síndrome HELLP. AFLP ocorre normalmente entre a 30ª e a 38ª semanas de gestação com uma história de mal-estar, anorexia, náuseas, vômitos, epigástrica média ou dor abdominal superior direita, cefaléia e icterícia de 1 a 2 semanas. A hipertensão e a proteinúria geralmente estão ausentes. Um exame adicional revela hemoconcentração, acidose metabólica, insuficiência hepática aguda e coagulação intravascular disseminada de baixo grau (DIC) com contagem de PLT normal ou moderadamente subnormal, tempo de protrombina prolongado (PT) e tempo de tromboplastina parcial (PTT), fibrinogênio sérico baixo e concentrações de antitrombina. Os exames de sangue anormais também incluem leucocitose, níveis aumentados de creatinina, ácido úrico, amônio e enzimas hepáticas, como fosfatase alcalina, AST, ALAT e bilirrubina. A hipoglicemia e o prolongamento do tempo de protrombina podem distinguir AFLP da síndrome HELLP. O exame de ultrassom do fígado pode revelar aumento da ecogenicidade em casos graves de AFLP. A tomografia computadorizada (TC) pode mostrar atenuação diminuída ou difusa no fígado. A biópsia hepática é recomendada como o procedimento padrão para confirmar o diagnóstico, mas requer uma função hemostática aceitável. Sangramento gastrointestinal, insuficiência renal aguda e pancreatite podem complicar a AFLP.

As complicações maternas mais comuns e graves são o descolamento da placenta e o sangramento pós-parto grave subsequente. A perda visual permanente bilateral associada à retinopatia (tipo Pursher) é uma complicação oftálmica rara durante a gravidez. Na literatura, há vários relatos de casos de sangramento cerebral associado à síndrome HELLP. As complicações neurológicas com risco de vida da síndrome HELLP são raras, mas incorporam grande hemorragia cerebral ou do tronco cerebral, trombose e infartos ou edema cerebral complicado por hérnia cerebral. O hematoma da ferida e a infecção são fenômenos frequentes em mulheres com a síndrome HELLP submetidas a cesariana.

Em geral, existem três opções principais para o tratamento de mulheres com pré-eclâmpsia grave e síndrome HELLP. Esses incluem: 1) Parto imediato, que é a escolha primária na 34ª semana de gestação ou mais tarde. 2) Parto em 48 horas após avaliação, estabilização do quadro clínico materno. Entre 27 e 34 semanas de gestação, essa opção parece apropriada e racional para a maioria dos casos. 3) O manejo expectante (conservador) por mais de 48–72 horas pode ser considerado em mulheres grávidas antes das 27 semanas de gestação. Nessa situação, o tratamento com corticosteroides é frequentemente usado pensando-se também na maturação pulmonar fetal, mas os regimes variam consideravelmente.

Na maioria das mulheres com síndrome HELLP, as contagens de plaquetas continuam a diminuir imediatamente após o parto, com tendência de aumento no terceiro dia. Cerca de 30% das síndromes HELLP se desenvolvem após o nascimento; a maioria nas primeiras 48 horas. No entanto, o tempo de início pode variar de algumas horas a 7 dias após o parto. Em mulheres com síndrome HELLP pós-parto, o risco de insuficiência renal e edema pulmonar é significativamente aumentado em comparação com aquelas com início pré-natal. Uma vez que a administração pós-parto precoce de altas doses de corticoides pode acelerar a recuperação, sua administração de rotina é altamente recomendada (10 mg de dexametasona a cada 12 horas).

No entanto, um estudo randomizado mostrou que o uso adjuvante de dexametasona intravenosa para pacientes no pós-parto com pré-eclâmpsia grave não reduziu a gravidade ou a duração da doença. Além disso, o benefício da dexametasona na síndrome HELLP pós-parto não foi verificado em um estudo randomizado controlado com placebo em 105 mulheres com síndrome HELLP pós-parto. Não houve diferença na morbidade materna, tempo de internação hospitalar, necessidade de esquema de resgate ou uso de hemoderivados entre os grupos, nem com relação ao padrão de contagem de plaquetas, recuperação, AST, LDH, hemoglobina ou diurese. Esses achados não apoiaram o uso de dexametasona no puerpério para recuperação de mulheres com HELLP. (6)

Mulheres com síndrome HELLP que demonstram elevação progressiva da bilirrubina ou creatinina por mais de 72 horas após o parto podem se beneficiar da troca de plasma com plasma fresco congelado. No caso de hemólise contínua, trombocitopenia e hipoproteïnemia persistentes, eritrócitos pós-parto e substituição de trombócitos, assim como suplementação de albumina, são regimes de tratamento padrão.

Evidencia-se, ainda, que o tratamento com corticoides anteparto, no parto e puerpério também possui efeito de melhora na recuperação de plaquetas e enzimas hepáticas da paciente, estando associado a melhorias nos marcadores biológicos como a AST (aminotransaminase aspartato soro), ALT (alamina transaminase), contagem de plaquetas e LDH (desidrogenase láctica) (Yang Li, 2016). Todavia, a corticoterapia não demonstrou diferenças efetivas nos resultados de maturação pulmonar e morte neonatal, quando comparados partos de gestantes com síndrome HELLP e gestantes sem a doença. (5)

É de suma importância a avaliação da melhor via de parto, pois este é o único modo de cessar os efeitos da doença, que se tem conhecimento. Assim, a avaliação da estabilidade maternofetal é essencial, pois a conduta em relação às gestantes pode variar de expectante até a indução do parto dependendo da idade gestacional e

estabilidade materna. Já em gestações que estão contidas em 34 semanas ou mais, a conduta mais difundida é a de indução ao parto e, em relação às que ainda não alcançaram, tem-se conduta conservadora como uma opção, preconizando-se o uso de corticoides para maturação pulmonar fetal, já que existem evidências que mostram melhora dos índices de mortalidade neonatal nesses casos, contanto que haja condições para esse tipo de conduta.

5 CONCLUSÃO

Considerando que a síndrome HELLP é uma grave intercorrência, de início súbito, com elevada taxa de morbimortalidade materno fetal e maior chance de recidiva em futura gestação é recomendada a orientação adequada para início precoce de pré-natal. Assim, na assistência pré-natal a gestante que já sofreu síndrome HELLP, as consultas devem ser frequentes, com monitorização periódica laboratorial em busca de alterações que possam diagnosticar precocemente um possível quadro da síndrome. O diagnóstico precoce e a intervenção imediata são os principais pontos na abordagem da síndrome HELLP, já que podem diminuir a morbimortalidade materno fetal.

Esta revisão veio ressaltar a importância do manejo adequado da Síndrome HELLP, compreendendo a sua fisiopatologia, diagnóstico e tratamento, já que ela traz risco a gestante devido à alta possibilidade de complicações como hemorragia cerebral e insuficiência renal. Sabe-se que, apesar de existirem hipóteses muito consistentes, os mecanismos fisiopatológicos ainda não são amplamente conhecidos, o que explica a razão das pacientes com pré-eclâmpsia evoluírem para a Síndrome HELLP. Além disso, seu diagnóstico depende de métodos laboratoriais e, quando diagnosticadas, o único tratamento realmente efetivo é a retirada do feto, apesar de estar surgindo novas possibilidades de tratamento. Até o momento, não se encontrou uma forma de realmente efetiva e segura de intervenção dessa síndrome, além da retirada do feto. Portanto, deve ser levado em conta que ainda há muito que se esclarecer sobre o manejo da Síndrome HELLP, havendo a necessidade de mais estudos sobre como ocorre sua evolução e um tratamento realmente eficaz, para que essa doença seja compreendida e sua morbimortalidade diminuída.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Álvarez Sánchez, A. Z., Álvarez Ponce, V. A., & Martos Benítez, F. D. (2016). **Caracterización de las pacientes con síndrome HELLP**. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología, 42(4), 443–450.

Belghiti J, Kayem G, Tsatsaris V, Goffinet F, Sibai BM, Haddad B. **Benefits and risks of expectant management of severe preeclampsia at less than 26 weeks gestation: the impact of gestational age and severe fetal growth restriction**. Am J Obstet Gynecol 2011; 205 (5): 465 e1-6.

Brasil, **Ministério da Saúde/Secretaria de Políticas de Saúde/Área Técnica de Saúde da Mulher**. Manual dos Comitês de Mortalidade Materna, 2a Edição. Brasília; 2002.

De La Rubia, J., Pérez, F., & Navarro, A. (2001). **HELLP syndrome**. Medicina Clínica, 117(2), 64–68. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(01\)72014-3](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(01)72014-3)

Haram, K., Svendsen, E. & Abildgaard, U. **The HELLP syndrome: Clinical issues and management**. Uma revisão. BMC Pregnancy Childbirth 9, 8 (2009). <https://doi.org/10.1186/1471-2393-9-8>

Pereira, Bruno; Linhares M.M., Gabriel; Severo M.M., Isabele; Serre L.G., Jaqueline; Dutra, Mateus; Quintão A., Rayanne; Crvalho, J. (2019). **No Title Síndrome Hellp:uma revisao de literatura**. Revista Da Faculdade de Medicina de Teresópolis- Vol.3/N.02, 126(1), 1–7.

Katz, L., Amorim, M. M. R. de, Miranda, G. V., & Pinto e Silva, J. L. (2008). **[Clinical and laboratorial profile and complications of patients with HELLP syndrome admitted in an obstetric intensive care unit]**. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia: Revista Da Federação Brasileira Das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia, 30(2), 80–86. <https://doi.org/10.1590/s0100-72032008000200006>

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

Montenegro CAB, Rezende Filho J. **Obstetrícia Fundamental**, 11ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

NERY, I.S. et al. **Perfil Epidemiológico e Obstétrico de gestantes com Síndrome Hellp**. Cogitare Enfermagem: vol. 19, n.1, pag. 147-52, 2014. Disponível em < <http://revistas.ufpr.br/cogitare/article/viewFile/35973/22181>

Souza, R. De, Grochowski, R. A., Alves, C., Junior, M., Groppi, B., & Rezende, L. (2009). **Diagnóstico e conduta na Síndrome Hellp**. Rmmg, 19, 30–33.

Vanelli CM, Camargo IT, Ribas, JLC. **Síndrome HELLP: fisiopatologia e acompanhamento laboratorial**. Rev. Saúde e Desenv. 2017 Jan; 11(6):32-6.

Liao AW, Fittipaldi FS, Lin LH, Bernardes LS, Bortoloyyo MRFL, Pereira PP et al. **Doença hipertensiva específica da gestação**. In: Zugaib M, Francisco RPV, editores. Zugaib Obstetrícia. Barueri: Manole; p. 632-665.