

Síndrome HELLP

Protocolos Febrasgo

Obstetrícia – nº 9 – 2018



DIRETORIA DA FEBRASGO

2016 / 2019

César Eduardo Fernandes

Presidente

Corintio Mariani Neto

Diretor Administrativo/Financeiro

Marcos Felipe Silva de Sá

Diretor Científico

Juvenal Barreto B. de Andrade

Diretor de Defesa e Valorização
Profissional

Alex Bortotto Garcia

Vice-Presidente

Região Centro-Oeste

Flavio Lucio Pontes Ibiapina

Vice-Presidente

Região Nordeste

Hilka Flávia Barra do E. Santo

Vice-Presidente

Região Norte

Agnaldo Lopes da Silva Filho

Vice-Presidente

Região Sudeste

Maria Celeste Osório Wender

Vice-Presidente

Região Sul



COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM HIPERTENSÃO NA GESTAÇÃO – 2016 / 2019

Presidente

Ricardo de Carvalho Cavalli

Vice-Presidente

Sérgio Hofmeister de Almeida Martins Costa

Secretário

Leandro Gustavo de Oliveira

Membros

Angélica Lemos Debs Diniz
Edson Viera da Cunha Filho
Francisco Lazaro Pereira de Souza
Henri Augusto Korkes
Ione Rodrigues Brum
José Geraldo Lopes Ramos
Maria Laura Costa do Nascimento
Mário Dias Corrêa Junior
Nelson Sass

Síndrome HELLP

Nelson Sass¹

Henri Augusto Korkes²

Leila Katz³

Descritores

Síndrome de hellp; Pré-natal; Mortalidade materna; Mortalidade fetal; Pré-eclâmpsia

Como citar?

Sass N, Korkes HA, Katz L. Síndrome HELLP. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. (Protocolo FEBRASGO - Obstetrícia, no. 9/Comissão Nacional Especializada em Hipertensão na Gestação).

Introdução

A síndrome HELLP é uma forma de pré-eclâmpsia (PE) cuja disfunção endotelial manifesta-se pela ativação da coagulação e pela disfunção hepática, detectadas através de exames laboratoriais, sendo possível apresentar-se clinicamente com pressão arterial normal e/ou sem proteinúria.⁽¹⁾ É definida pelo acrônimo que sintetiza a presença de hemólise (**H**), elevação de enzimas hepáticas (**E**levated **L**iver **E**nzymes) e plaquetopenia (**L**ow **P**latelets).

Apresenta uma frequência estimada de até 20% entre pacientes com PE, porém variações podem ser decorrentes de diferentes critérios diagnósticos adotados. Entre esses, a possibilidade da HELLP parcial, ou seja, a presença de apenas um ou dois dos

¹Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

²Departamento de Obstetrícia, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

³Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

*Este protocolo foi validado pelos membros da Comissão Nacional Especializada em Hipertensão na Gestação e referendado pela Diretoria Executiva como Documento Oficial da Febrasgo. Protocolo Febrasgo de Obstetrícia nº 9, acesse: <https://www.febrasgo.org.br/protocolos>

critérios de definição. Na edição mais recente da classificação Internacional de Doenças (CID-10),⁽²⁾ não há um item específico para a HELLP, sendo possível incluir essas situações como pré-eclâmpsia grave no código O14.1. A exemplo da PE, quanto mais precoce se instala (antes de 34 semanas), maior a gravidade do quadro clínico e dos riscos maternos e fetais.^(3,4)

No que diz respeito à HELLP parcial, a identificação de anormalidades laboratoriais em pacientes com PE é bastante comum. Diante dessa constatação, não há razões aceitáveis para antecipar o parto baseado exclusivamente neste parâmetro, principalmente em idades gestacionais prematuras. Por sua vez, é recomendável cautela de forma a não subestimar essa situação, pois a alteração laboratorial inicial pode sinalizar um quadro em evolução, muitas vezes, imprevisível.

Aspectos etiopatogênicos

Como já mencionado, a síndrome HELLP caracteriza-se por uma situação peculiar na qual predomina a disfunção endotelial. Seu diagnóstico é, em essência, laboratorial e expressa comprometimento universal do organismo materno:⁽⁵⁾

- Hemólise: a vasoconstrição presente na doença instalada danifica o endotélio vascular formando uma matriz de fibrina que prejudica a dinâmica da circulação das hemácias na microcirculação. E essas sofrem modificações estruturais e emergem da circulação formas anômalas, tais como esquizócitos e equinócitos, identificadas no esfregaço de sangue periférico e indicativas de anemia hemolítica microangiopática, um marco da síndrome.
- Elevação de enzimas hepáticas: a alteração enzimática hepática deve-se à lesão de hepatócitos por obstrução dos sinusoides

com fibrina. As dificuldades circulatórias levam à congestão e distensão da cápsula de Glisson (causa da dor em hipocôndrio direito), podendo ocorrer necrose periportal, focos hemorrágicos difusos ou confluentes com capacidade de formação de hematomas de grandes proporções que podem se manter restritos em posição subcapsular ou romper para a cavidade gerando hemorragias catastróficas e usualmente fatais.

- **Plaquetopenia:** as lesões endoteliais ativam as plaquetas, induzindo sua agregação, a formação de trombos e a liberação de aminas vasoativas que agravam o vaso espasmo. O consumo exacerbado das plaquetas não consegue ser compensado pela medula óssea, desse modo, resultando em plaquetopenia. Acrescenta-se, ainda, que a ativação da coagulação pode progredir para a instalação de coagulação intravascular disseminada e quadros hemorrágicos de difícil controle.

Diagnóstico e quadro clínico

A expressão clínica da HELLP pode ser discreta, muitas vezes, confundindo-se com sintomas comuns da gravidez. De maneira geral, as pacientes apresentam-se com queixas de mal-estar pouco definido, náuseas, cefaleia, icterícia e dor epigástrica e/ou em hipocôndrio direito. Essas últimas características são marcantes e devem ser valorizadas. Muitas pacientes não apresentam hipertensão arterial nem proteinúria, fazendo com que a hipótese de PE seja descartada. Por sua vez, pacientes com quadro típico de PE ou mesmo eclâmpsia apresentam, comumente, alterações laboratoriais típicas da HELLP.

Um aspecto aqui deve ser ressaltado: todas as gestantes com idade gestacional acima de 20 semanas que procuram assistência

com queixa de dor em hipocôndrio direito, eventualmente, associada com vômitos, devem ser consideradas elegíveis para o diagnóstico de HELLP e devidamente investigadas.

Os parâmetros laboratoriais adotados para a definição diagnóstica seguem os critérios clássicos sugeridos por Sibai et al.⁽⁶⁾ hemólise (sugerido por: bilirrubinas totais > 1,2 mg/dl; esfregaço de sangue periférico com formas anômalas de hemácias ou DHL > 600 U/L), disfunção hepática (transaminases > 70 UI - ou o dobro do valor do valor normal do método usado) e plaquetopenia (contagem de plaquetas < 100.000/mm³).

Considerar a hipótese de HELLP síndrome será um passo importante para evitar a evolução para casos muito graves. A presença de trombocitopenia em uma paciente com PE é um sinal laboratorial de alerta. Muitas pacientes são avaliadas e dispensadas em vista de sintomas inespecíficos antes da definição diagnóstica, perdendo-se oportunidades preciosas para o diagnóstico precoce que permite a adoção de medidas efetivas para redução dos riscos maternos e perinatais.

A trombocitopenia é a principal e mais precoce modificação laboratorial encontrada, sendo que alteração do tempo de protrombina, tempo parcial da tromboplastina e fibrinogênio apenas irão ocorrer em fases avançadas, ou seja, quando a queda das plaquetas vai além de 30.000/mm³. Nestas ocasiões a paciente pode apresentar quadro típico de CIVD, com hemorragia difusa (petéquias, sangramento gengival, hematúria, hematêmese, sangramento nos locais de punção), além dos riscos nos procedimentos operatórios (episiotomia, cesárea).

O comprometimento hepático mostra-se, inicialmente, com a elevação das enzimas, mas, clinicamente, chama atenção a presença

de icterícia, podendo progredir para situações dramáticas de grave disfunção comprometendo o equilíbrio metabólico, agravando as condições de coagulação do sangue, acarretando elevação da bilirrubina, podendo culminar com a formação de hematoma subcapsular que pode, eventualmente, romper-se de forma espontânea.

Com relação aos problemas renais, a hemólise e o acúmulo de bilirrubina são responsáveis pela síndrome hemolítico-urêmica, que pode ser agravada pela redução da pressão arterial decorrente de quadros hemorrágicos, responsáveis pela instalação de insuficiência renal aguda e conseqüente elevação das concentrações plasmáticas de ureia e creatinina. Valores de creatinina plasmáticas superiores a 1,1 mg/dl devem ser interpretados como insuficiência renal grave.⁽⁷⁾

Ainda que seja destacado o comprometimento de órgãos-alvo específicos, o dano endotelial é universal, assim, acarretando o comprometimento funcional de múltiplos órgãos. Dessa forma, muitas pacientes exibem desconforto respiratório ou mesmo edema pulmonar decorrente dos danos instalados nos capilares perialveolares, edema e hemorragias cerebrais e problemas no território placentário que podem culminar com o descolamento da placenta.

Um estudo brasileiro⁽⁸⁾ que avaliou o perfil clínico e laboratorial de pacientes com HELLP atendidas em unidade de terapia intensiva documentou que as principais complicações encontradas foram: oligúria (47%), necessidade de hemotransfusão (33%), hemorragias (34%), insuficiência renal aguda (20%), edema agudo de pulmão (7%) e óbito materno (4%). Essas informações ressaltam a necessidade do diagnóstico precoce e do encaminhamento dessas pacientes para centros terciários em tempo oportuno. Dessa forma, a pesquisa laboratorial de plaquetopenia, hemólise e alterações hepáticas deve ser recomendada para todas as pacientes com PE.

Diagnóstico diferencial

Várias entidades clínicas podem confundir o diagnóstico, dentre as quais, destacam-se hepatites virais agudas, colecistite aguda, pancreatite, lúpus, fígado gorduroso da gestação, púrpura trombocitopênica, síndrome hemolítico-urêmica e choque séptico ou hemorrágico. Acrescente-se ainda a possibilidade de arboviroses como a febre amarela e a dengue hemorrágica, entre outras.

Aspectos terapêuticos

No estágio atual do conhecimento, não é possível afirmar que existam medidas terapêuticas efetivas, com exceção da antecipação do parto. Ainda assim essa decisão enfrenta desafios frente aos riscos maternos e perinatais, especialmente quando diante de idades gestacionais precoces em que o parto antecipado pode resultar no agravamento das condições maternas e comprometimento do recém-nascido, incluindo a decretação de sua morte. Frente a tantos dilemas clínicos e éticos, as decisões precisam ser apoiadas por critérios mais objetivos possíveis.

Para situações em que a conduta conservadora pode ser adotada de forma a otimizar as condições de assistência materna (programar a remoção para centro especializado) ou qualificar o prognóstico fetal através da administração de corticoides, um modelo preditor para desfechos maternos graves pode ser muito útil. Para tanto, o modelo PIERS, do inglês, *Preeclampsia Integrated and Estimated Risks*, desenvolvido por Von Dadelszen et al.⁽⁹⁾ pode ser adotado, levando em conta que na calculadora de risco parâmetros importantes na definição da HELLP têm peso considerável para a predição de desfechos adversos em 48 horas. Para sistematizar a assistência, protocolos devem ser criados nos diferentes serviços

com objetivo de racionalizar uma sequência de passos de forma a reduzir os riscos maternos.⁽¹⁰⁾

Nem todas as pacientes com HELLP síndrome apresentam-se hipertensas ou com comprometimento cerebral sugestivo de eclâmpsia. Nessas pacientes não há evidências que apoiem o uso rotineiro de hipotensores ou de sulfato de magnésio. Por sua vez, muitas pacientes exibem quadro clássico de emergência hipertensiva e sinais cerebrais. Para estas, o uso de hipotensor de ação rápida como a hidralazina ou nifedipina e o sulfato de magnésio para prevenir eclâmpsia ou impedir sua recorrência são formalmente indicados.

Com relação ao uso de corticoides para o controle materno, revisão sistemática⁽¹¹⁾ não identificou evidências suficientes para sua recomendação rotineira. Porém uma metanálise mais recente⁽¹²⁾ conclui que esta ação aumenta a contagem de plaquetas e melhora os níveis de TGP, reduzindo o tempo de permanência hospitalar e necessidades de transfusão, não se associando com redução de morbidade geral ou de mortalidade materna.

Um estudo brasileiro⁽¹³⁾ que incluiu 105 púérperas não identificou diferença significativa em termos de recuperação da contagem de plaquetas, enzimas hepáticas, necessidade de hemoderivados e mortalidade ou morbidade materna. Neste ensaio foi utilizada doses de 10,0 mg EV de dexametasona a cada 12 horas, por 4 dias. Neste estudo, os casos foram inclusos independentemente da gravidade definida pela contagem de plaquetas. Dessa forma, ainda persistem dúvidas se, na dependência da gravidade, algum grupo poderia ser mais beneficiado por esta ação terapêutica.

Para responder a esta questão, encontra-se em andamento um ensaio clínico randomizado multicêntrico brasileiro (COHELLP)⁽¹⁴⁾

que inclui apenas pacientes com HELLP classe I de Martin, cujo objetivo é verificar o possível impacto na recuperação da contagem plaquetária no período puerperal das pacientes. Sendo assim, o uso de corticoides parece não ser ainda consensual em todos os protocolos assistenciais. Porém, considerando o nível de evidência atual, parece ser razoável que seja utilizado em pacientes graves com contagem inferior a 50.000 plaquetas/mm³, principalmente nos locais de atendimento onde a disponibilidade de sangue e de plaquetas não é adequada.

Conduta obstétrica

Não há razões aceitáveis para postergar o parto em pacientes com idade gestacional superior a 34 semanas. Nesses casos, o preparo do colo uterino com misoprostol ou, ainda, com sonda de Foley pode resultar em parto vaginal, sendo este considerado um desfecho altamente positivo em termos de redução dos riscos maternos. A conduta conservadora pode ser adotada nos casos com idade gestacional inferior a 34 semanas, em que a utilização do corticoide antenatal representa uma redução consistente nos riscos neonatais. Entretanto a qualificação fetal nunca poderá estar à frente dos riscos maternos.

Parto, anestesia e planejamento cirúrgico

A via de parto preferencial será a vaginal. Porém elementos de conduta devem ser respeitados de forma a justificar a indicação de cesárea. Os principais serão as condições fetais avaliadas por métodos biofísicos (ultrassom e *Doppler*), apresentações anômalas do feto em idades gestacionais inferiores a 34 semanas e presença de duas ou mais cicatrizes de cesáreas. Casos graves sem contraindicação ao parto vaginal devem receber preparo do colo

o mais rápido possível. Para essas pacientes, a episiotomia não deve ser realizada em vista dos riscos de hemorragias e formação de hematomas no local. Da mesma forma, o parto instrumental, em especial com fórceps, deve ser realizado apenas em situações especiais.

Quanto ao tipo de anestesia, a contagem de plaquetas será elemento essencial para a esta decisão. A raquidiana e a peridural estão contraindicadas nos casos com menos de 100.000 plaquetas/mm³, em vista do risco de hemorragia e/ou hematomas nestes espaços que podem resultar em problemas neurológicos. Para estas circunstâncias, está indicada a anestesia geral.

Em vista dos riscos de hemorragia durante a cesárea, em pacientes com plaquetas abaixo de 50.000/mm³, recomenda-se a transfusão de plaquetas, precedendo o início do ato operatório, seguindo as doses preconizadas de uma unidade para cada 10 Kg de peso.⁽¹⁵⁾ Cumpre destacar que a transfusão de plaquetas está indicada para todas as pacientes com trombocitopenia grave (< 20.000 plaquetas), mesmo sem sangramento e independente do tipo de parto planejado. No tocante à incisão uterina, diante de idades gestacionais muito precoces, a incisão de segmento corporal pode ser necessária para facilitar a extração fetal e reduzir os riscos de hemorragia materna. Nestas pacientes, devido às alterações intrínsecas dessa síndrome, não é raro ocorrer atonia uterina. Para prevenir esta situação, a paciente deve receber 10 UI intramuscular ou EV de ocitocina imediatamente após a extração fetal. Caso a situação persista, considerar o uso de misoprostol via retal (600 microgramas). Eventualmente, a sutura hemostática de B-Lynch pode controlar a situação e evitar a realização de histerectomia puerperal.

Assistência ao puerpério

As primeiras 72 horas do período pós-parto são extremamente críticas em vista da possibilidade da piora da situação materna decorrente do consumo de plaquetas e fatores de coagulação. Essa piora é mais acentuada após cesariana. Neste período é recomendável manter a paciente em uma unidade de tratamento intensivo ou sob vigilância judiciosa da equipe assistencial. Deve-se acompanhar a evolução clínica e laboratorial até que haja melhora da função hepática e tendência à elevação da contagem de plaquetas. O controle laboratorial deve ser feito a cada 24 horas e será realizado por hemograma com plaquetas, DHL, transaminases hepáticas e creatinina plasmática. A diurese deve ser controlada e mantida acima de 25 ml/hora. Caso presente, a pressão arterial deve ser mantida abaixo de 150/100 mmHg. Da mesma forma, caso pertinente, o sulfato de magnésio deverá ser mantido por pelo menos 24 horas. A diurese espontânea acima de 25ml/hora e normatização gradativa dos exames laboratoriais sinaliza para a remissão do processo.

Prevenção e aconselhamento futuro

Não há prevenção primária para síndrome HELLP. O uso de ácido acetilsalicílico (AAS) em baixas doses e de suplementação de cálcio são recomendações semelhantes para redução nos riscos de PE. A melhor prevenção ainda é antecipar-se ao quadro, diagnosticando precocemente e, assim, amenizando a gravidade e as complicações da doença.

As pacientes que tiveram síndrome HELLP devem ser alertadas sobre o risco de recorrência da doença em gravidez subsequente, devendo ser orientadas para o uso de AAS e reposição de cálcio, além de seguimento pré-natal em centro de referência, iniciando o acompanhamento o mais precoce possível. Em tais situações, cabe

às equipes assistenciais projetar retornos diferenciados de forma a identificar o mais precocemente possível a instalação da doença e adotar medidas efetivas em tempo oportuno.

Recomendações finais

1. Considerar a hipótese diagnóstica de HELLP frente à sintomatologia sugestiva, não esperar hipertensão e proteinúria (PE) para fazer o diagnóstico.
2. Avaliar cuidadosamente as condições fetais através de perfil biofísico e *Doppler*. Realizar maturação pulmonar, se feto entre 24 e 34 semanas, e sulfato de magnésio para neuroproteção se feto entre 24 e 32 semanas.
3. Programar o parto de acordo com a gravidade do quadro materno e as condições fetais. Este nunca deverá ser postergado com o intuito de melhorar a qualificação fetal frente a uma situação materna grave.
4. Controlar os níveis pressóricos e prevenir quadros de eclâmpsia com sulfato de magnésio.
5. Manter plaquetas acima de 50.000/mm³ para cesárea e de 20.000/mm³ para parto normal. Solicitar reserva de plaquetas e/ou de concentrado de hemácias de forma antecipada.
6. Orientar a paciente sobre riscos futuros e possibilidade de recorrência.

Referências

1. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;142(2):159-67.
2. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID 10. Décima Revisão. Versão 2008 [Internet]. São Paulo: CBCD; 2008. vol. 1. [citado 2018 Out 28] Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>

3. Martin JN Jr, Macann EF, Blake PG, Martin RM, Pwry KG Jr, Roberts WE. Analysis of 454 pregnancies with severe preeclampsia/eclampsia HELLP syndrome using the 3 class system of classification [abstract]. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(1):386.
4. Martin JN Jr, Blake PG, Perry KG Jr, McCaul JF, Hess LW, Martin RW. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(6 Pt 1):1500–9.
5. Benedetto C, Marozio L, Tancredi A, Picardo E, Nardolillo P, Tavella AM, et al. Biochemistry of HELLP syndrome. *Adv Clin Chem.* 2011;53:85–104.
6. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155(3):501–9.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122–31.
8. Katz L, Amorim MM, Miranda GV, Pinto e Silva JL. Perfil clínico, laboratorial e complicações de pacientes com síndrome HELLP admitidas em uma unidade de terapia intensiva obstétrica. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008 ;30(2):80–6.
9. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté AM, et al.; PIERS Study Group. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet.* 2011;377(9761):219–27.
10. Magann EF, Martin JN Jr. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42(3):532–50.
11. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD008148.
12. Mao M, Chen C. Corticosteroid Therapy for Management of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count (HELLP) Syndrome: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit.* 2015;21:3777–83.
13. Katz L, de Amorim MM, Figueiroa JN, Pinto e Silva JL. Postpartum dexamethasone for women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(3):283.e1–8.
14. Katz L, Amorim M, Souza JP, Haddad SM, Cecatti JG; COHELLP Study Group. COHELLP: collaborative randomized controlled trial on corticosteroids in HELLP syndrome. *Reprod Health.* 2013;10(1):28.
15. Ramos JG, Sass N, Costa SH. Preeclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017;39(9):496–512.

febrasgo
Federação Brasileira das
Associações de Ginecologia e Obstetrícia

