

LEILA KATZ

**USO DA DEXAMETASONA EM PUÉRPERAS
COM SÍNDROME HELLP: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO CONTROLADO COM PLACEBO**

Tese de Doutorado

ORIENTADOR: Prof. Dr. JOÃO LUIZ PINTO E SILVA

**Unicamp
2007**

LEILA KATZ

**USO DA DEXAMETASONA EM PUÉRPERAS
COM SÍNDROME HELLP: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO CONTROLADO COM PLACEBO**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Tocoginecologia, área de Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. JOÃO LUIZ PINTO E SILVA

**Unicamp
2007**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

M366u	Martins, Leila Katz Dias Uso da dexametasona em puéperas com Síndrome Hellp: ensaio clínico randomizado controlado com placebo / Leila Katz Dias Martins. Campinas, SP: [s.n.], 2007. Orientador: João Luiz de Carvalho Pinto e Silva Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. 1. Dexametasona. 2. Síndrome Hellp. 3. Puerpério. I. Silva, João Luiz de Carvalho Pinto e. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.
-------	--

Título em inglês : Postpartum dexamethasone for women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial

Keywords: • Dexamethasone
 • Hellp Syndrome
 • Postpartum Period

Titulação: Doutor em Tocoginecologia
Área de concentração: Tocoginecologia

Banca examinadora: Prof Dr João Luiz de Carvalho Pinto e Silva
 Prof Dr José Guilherme Cecatti
 Profa. Dra. Mary Angela Parpinelli
 Prof Dr José Carlos Peraçoli
 Prof Dr Francisco Edson de Lucena Feitosa

Data da defesa: 31 - 08 - 2007

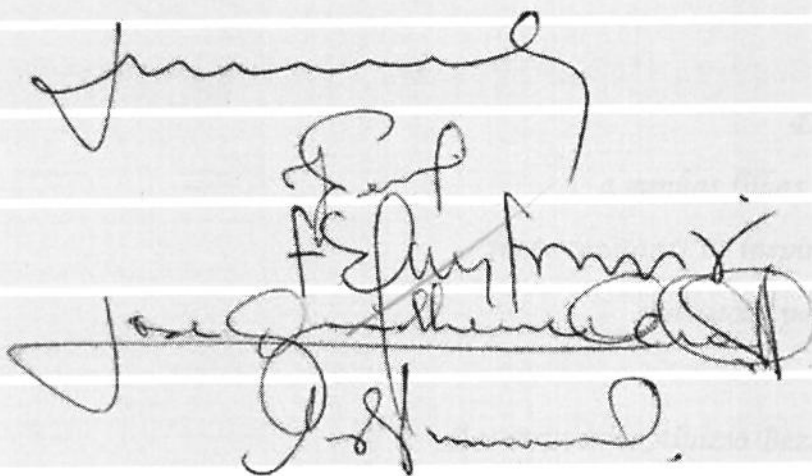
BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluna: LEILA KATZ

Orientador: Prof. Dr. JOÃO LUIZ PINTO E SILVA

CO-ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. MELANIA RAMOS DE AMORIM

Membros:

The image shows four handwritten signatures in black ink. The signatures are written in a cursive style. The first signature is at the top, followed by two more signatures in the middle, and a fourth signature at the bottom. The signatures are somewhat overlapping and difficult to read precisely, but they appear to be the names of the members of the exam board.

Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 31/08/2007

*Dedico essa tese
a minhas filhas Sara e Maria,
fonte constante de inspiração e alegria,
motivação para continuar...*

*Aos meus avós Aluizio Bezerra Coutinho,
Henriqueta Amazonas Bezerra Coutinho
e Maria Katz, que tiveram papel fundamental,
cada um a seu modo, moldando quem sou*

*E a todas as pacientes que num ato de altruísmo
concordaram em participar do estudo.*

Agradecimentos

A meus pais, Frederico Jayme Katz e Silvia Katz, sempre presentes, for good times and for the bad, sem vocês, não teria tido inspiração para começar e nem forças para terminar.

A Melania, minha eterna Orientadora, médica, amiga, comadre e companheira de todas as horas, que essa convivência continue por todas as nossas existências.

Ao meu orientador, Prof. João Luiz Pinto e Silva, sempre paciente, porém sabendo cobrar de forma delicada e engraçada, colocando-me no caminho certo e me possibilitando terminar essa etapa.

Aos colegas do IMIP, por serem sempre prestativos e interessados no andamento do estudo e pela compreensão nas horas em que precisei me ausentar.

A Mércia Veras, pela inestimável ajuda na obtenção das medicações para o estudo.

Ao Prof. José Natal Figueiroa, pela análise estatística.

A Giselly Miranda, estudante e amiga, pela ajuda na coleta de dados.

A Márcio Belo, amigo que sempre me acolheu como irmão nas estadias em Campinas.

A George Aragão, pelo apoio e incentivo, pelo carinho e também pelos puxões de orelha, te amo, meu pianista.

A todas as pacientes e familiares que, concordando em participar do estudo, contribuíram com o conhecimento científico.

“ O dia é curto, o trabalho é muito.

Não cabe a nós terminar a tarefa,

Mas nem por isso podemos desistir de começar.”

(Do Rabino Tarfon, no Talmud)

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	xv
Resumo	xvii
Summary	xix
1. Introdução	21
1.1. Síndrome HELLP: o escopo do problema	21
1.2. Fisiopatologia	22
1.3. Critérios Diagnósticos	23
1.4. Diagnóstico Diferencial	26
1.5. Epidemiologia e Prognóstico	27
1.6. Quadro Clínico	28
1.7. Repercussões Maternas e Neonatais	29
1.8. História Natural	30
1.9. Tratamento	31
1.10. Corticoterapia na Síndrome HELLP	33
2. Objetivos	41
2.1. Objetivo Geral	41
2.2. Objetivos Específicos	41
3. Sujeitos e Método	43
3.1. Local do Estudo	43
3.2. Período do Estudo	43
3.3. População do Estudo	44
3.4. Desenho do Estudo	44
3.5. Tamanho da Amostra	44
3.6. Critérios e Procedimentos para Seleção dos Sujeitos	45
3.6.1. Critérios de Inclusão	45
3.6.2. Critérios de Exclusão	45
3.7. Variáveis de Análise	46
3.7.1. Variáveis Dependentes	46
3.7.2. Variável Independente	46
3.7.3. Variáveis de Controle	46
3.8. Procedimentos para Seleção das Pacientes	47
3.9. Procedimentos adotados para preparação e administração da dexametasona e do placebo	48
3.9.1. Procedimentos para administração da solução (dexametasona ou placebo) ...	50
3.10. Definição de termos e variáveis	50

3.11. Procedimentos para seguimento das pacientes e critérios de suspensão da medicação.....	56
3.11.1. Seguimento das pacientes.....	56
3.11.2. Critérios de suspensão	57
3.11.3. Conduta a ser adotada na persistência ou piora do quadro de síndrome HELLP.....	58
3.12. Critérios para descontinuação do uso ou do estudo	58
3.13. Procedimentos para a coleta de dados	59
3.13.1. Instrumento de coleta.....	59
3.13.2. Controle da qualidade das informações	59
3.13.3. Coleta dos dados	59
3.14. Quebra do sigilo acerca dos grupos (A e B).....	60
3.15. Processamento dos Dados.....	60
3.16. Análise dos Dados	61
4. Publicações	63
4.1. Artigo 1	63
4.2. Artigo 2.....	87
5. Discussão	119
6. Conclusões.....	133
7. Referências Bibliográficas.....	135
8. Anexos	145
8.1. Anexo 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	145
8.2. Anexo 2 – Ficha de coleta dos dados.....	146
8.3. Anexo 3 – Lista de checagem.....	149
8.4. Anexo 4 – Parecer do Comitê de Ética.....	150
8.5. Anexo 5 – Descrição dos Óbitos.....	151

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

ALT	– Alanina aminotransferase
AST	– Aspartato aminotransferase
BD	– Bilirrubina direta
BI	– Bilirrubina indireta
BT	– Bilirrubina total
CID	– Código internacional de doenças
DHL	– Desidrogenase láctica
ECR	– Ensaio clínico randomizado
HAS	– Hipertensão arterial sistêmica
HELLP	– Hemólise/elevação de enzimas hepáticas/plaquetopenia
Hg	– Hemoglobina
IG	– Idade gestacional
IMIP	– Instituto Materno-Infantil de Pernambuco
IRA	– Insuficiência renal aguda
IV	– Intravenoso
PAD	– Pressão arterial diastólica
PAS	– Pressão arterial sistólica
TP	– Tempo de protrombina
UTI	– Unidade de terapia intensiva

Resumo

Objetivo: o objetivo desse estudo foi determinar a efetividade de dexametasona pós-parto em pacientes com síndrome HELLP. **Desenho do Estudo:** um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego foi conduzido envolvendo 105 mulheres com síndrome HELLP, randomicamente alocadas para utilizar dexametasona (n=56) ou placebo (n=49), após o parto. O tratamento (dexametasona 10mg ou placebo) foi administrado a cada 12 horas, intravenoso por quatro dias, realizando-se uma análise de acordo com a intenção de tratar. As variáveis analisadas foram duração da hospitalização, morbidade materna e comportamento de parâmetros clínicos e laboratoriais. Os dados foram analisados utilizando-se o χ^2 ou teste exato de Fisher, sendo considerado significativo um valor de $p < 0,05$. O comportamento das variáveis clínicas durante e após o tratamento foi avaliado por ajuste de modelos lineares. **Resultados:** os grupos foram homogêneos não havendo diferença significativa entre suas características biológicas e clínicas e laboratoriais ao ingressar no estudo. A média de tempo de internação (10 dias) foi semelhante entre os dois grupos, bem como as morbidades maternas tanto quando analisadas de forma global, como para cada complicação de forma isolada. O esquema de resgate foi usado em 12,5% das pacientes que receberam dexametasona e em

18,8% das que usaram placebo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao uso de hemoderivados. Modelos de ajuste linear foram usados, não havendo diferença significativa entre os grupos, considerando o padrão de recuperação da contagem plaquetária ($p = 0,84$), AST ($p = 0,59$), DHL ($p = 0,647$), hemoglobina ($p=0,43$) e diurese ($p = 0,31$). **Conclusão:** os resultados desse ECR não dão suporte ao uso de dexametasona no puerpério para recuperação de pacientes com síndrome HELLP.

Palavras-chave: ECR; dexametasona; síndrome HELLP; puerpério.

Summary

Objective: The purpose of this study was to determine the effectivity of postpartum dexamethasone in patients with HELLP syndrome. **Study Design:** A prospective, randomized, double-blind trial was conducted including 105 women with HELLP syndrome who were assigned randomly to treatment (n=56) or placebo (n=49) groups, after delivery. The treatment (dexamethasone 10mg or placebo) was administered every 12 hours for four days and an intention to treat analysis was carried out. The analysis variables were duration of hospitalization, maternal morbidity, and the behavior of laboratorial and clinical parameters. Data were analyzed by X^2 or Fisher's exact tests, considering significant a value of $p<0.05$. Behavior of laboratorial and clinical variables during and after treatment was evaluated by linear model adjustments. **Results:** Before treatment, no significant difference was observed between the two groups. Mean duration of hospitalization (10 days) was the same in both groups. Maternal morbidity did not differ between groups, considering each complication or when analyzed globally. Rescue scheme was used in 12.5% of the dexamethasone and 18.8% in the placebo group. The use of blood products was not statistically different between groups. Linear model adjustments were used and there was no significant difference between groups

considering the pattern of recovery of platelet count ($p = 0.84$), AST ($p = 0.59$), LDH ($p = 0.647$), hemoglobin ($p=0.43$) and diuresis ($p = 0.31$). **Conclusions:** The results of this RCT do not support the use of dexamethasone in the puerperium for recovery of patients with HELLP syndrome.

Key-words: RCT; dexamethasone; HELLP syndrome; postpartum.

1. Introdução

1.1. Síndrome HELLP: o escopo do problema

As síndromes hipertensivas da gestação, incluindo a hipertensão crônica e todo o espectro da pré-eclâmpsia, complicam cerca de 7% das gestações (ACOG, 1996; Levine *et al.*, 1997; Dawson *et al.*, 2002). 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*). O termo foi introduzido por Weinstein, em 1982, remetendo, foneticamente, à palavra “*HELP*” (socorro, em inglês), uma alusão à gravidade do distúrbio e à necessidade de intervenção imediata (Weinstein, 1982).

Desde 1982, numerosas investigações foram realizadas no sentido de aprofundar o conhecimento da fisiopatologia dessa entidade, de forma a se delinear a melhor modalidade terapêutica (Maggann e Martin, 1999). Atualmente,

a síndrome HELLP é considerada uma forma atípica sistêmica da pré-eclâmpsia/eclâmpsia, caracterizada por disfunção hepática, anemia hemolítica microangiopática difusa e trombocitopenia (Isler, 1999).

1.2. Fisiopatologia

Até agora, o mecanismo fisiopatológico da síndrome HELLP não foi totalmente compreendido (Meccaci *et al.*, 2001). O estresse oxidativo parece, no entanto, representar um papel central (Giannubilo *et al.*, 2005).

Em todo o espectro da pré-eclâmpsia/eclâmpsia, evidencia-se vasoconstricção, aumento do tônus vascular, agregação plaquetária e alteração da proporção tromboxano/prostaciclina. Todas essas alterações, culminam em lesão microvascular disfunção endotelial e trofoblástica (Maggann e Martin, 1999).

O fígado parece ter um papel central e de destaque na patogênese dessa doença. Alguns autores têm proposto a explicação de que a síndrome HELLP seria uma doença imunológica, desencadeada pela placenta, ou mais precisamente pela má placentação, tendo o fígado como órgão-alvo, enquanto as outras alterações da síndrome seriam decorrentes desse quadro (Martin *et al.*, 2003).

O envolvimento hepático nessas pacientes decorre da deposição de fibrina nos sinusóides hepáticos, ocluindo o fluxo sangüíneo nos sinusóides, o que pode acarretar necrose. A lesão hepática clássica associada à síndrome HELLP é a necrose periportal ou necrose parenquimatosa focal. Pode haver formação de hematoma e dissecação da cápsula hepática (Maggann e Martin, 1999). A

presença de distensão hepática é a responsável pela dor epigástrica das pacientes (Killam *et al.*, 1975).

Modificações estruturais e funcionais na vasculatura hepática já foram demonstradas por estudo com Doppler, estando o fluxo sanguíneo hepático diminuído. Essas alterações acontecem de forma precoce, precedendo o diagnóstico da doença (Kawabata *et al.*, 2006).

Um dos critérios diagnósticos de síndrome HELLP é a presença de anemia hemolítica microangiopática (Suresh, 1998), que tem sua expressão no esfregaço de sangue periférico pela presença de eritrócitos fragmentados. Essa fragmentação resulta de sua passagem em alta velocidade através do endotélio lesado e dos vasos estreitados pela vasoconstrição. O grau e a quantidade dessas alterações eritrocitárias, no entanto, não se correlacionam com a gravidade de acometimento dos diversos órgãos (Maggann e Martin, 1999).

A plaquetopenia que ocorre na síndrome HELLP parece decorrer da diminuição do tempo de vida das plaquetas, por liberação de ácido araquidônico e outras substâncias vasoativas, causando vasoconstrição e vasoespasmo e acelerando sua agregação e destruição (Maggann e Martin, 1999).

1.3. Critérios Diagnósticos

Apesar de mais de duas décadas de sua descrição e de uma grande quantidade de estudos sobre essa doença, existe ainda considerável discussão em relação ao seu diagnóstico. Essa discórdia diz respeito principalmente à falta de

uniformidade dos critérios utilizados e de suas subclasses, que não são rigorosos e variam entre investigadores em um mesmo país e entre países (Barton e Sibai, 2004).

Os critérios diagnósticos atualmente empregados para Síndrome HELLP foram definidos em 1990 por Sibai, com o objetivo de padronizar os testes utilizados para sua caracterização (Quadro 1).

Quadro 1. Critérios Diagnósticos De Síndrome HELLP

Hemólise	Esfregaço anormal do sangue periférico (esquistocitose, anisocitose, equinocitose, poiquilocitose) Bilirrubina total > 1.2 mg% DHL > 600 U/l
Elevação das enzimas hepáticas	AST > 70 U/l DHL > 600 U/l
Plaquetopenia	Contagem de plaquetas < 100.000/mm ³

(Sibai, 1990)

A proposta de Sibai (1990) era de que a síndrome HELLP só fosse considerada quando todos os critérios diagnósticos fossem preenchidos.

Em 1990, Martin e colaboradores criaram um outro sistema de classificação da síndrome HELLP, baseado no registro mais baixo da contagem de plaquetas, apresentado no Quadro 2.

Quadro 2: Síndrome HELLP – Classificação de Martin

Classe	Contagem de plaquetas
Classe 1	$\leq 50.000/\text{mm}^3$
Classe 2	$>50.000/\text{mm}^3 \leq 100.000/\text{mm}^3$
Classe 3	$>100.000/\text{mm}^3$

(Martin et al., 1990)

Esse sistema de classificação tem importância principalmente prognóstica e deveria ser empregado para avaliação das pacientes após o diagnóstico firmado pelos critérios de Sibai (Maggann e Martin, 1999).

Diversas críticas em relação ao rigor desses critérios diagnósticos foram feitas (Audibert *et al.*, 1996), e muitos estudiosos passaram a utilizar o conceito de síndrome HELLP parcial ou incompleta, ou seja, pacientes apresentando uma ou mais, porém não todas as alterações laboratoriais consideradas como critérios diagnósticos da síndrome (Sibai, 2004 a; Barton e Sibai, 2004). Considerando que a doença é progressiva e que mulheres que apresentam alguns critérios diagnósticos podem progredir para o quadro completo quando não interrompida a gestação (Barton e Sibai, 2004).

O valor do diagnóstico da doença parcial ou incompleta foi questionado por alguns autores, que encontraram prognóstico semelhante comparando mulheres com síndrome “incompleta” e pacientes com pré-eclâmpsia (Audibert *et al.*, 1996). Outros consideram que existe morbimortalidade aumentada em pacientes com a síndrome incompleta quando comparadas com as pacientes com pré-eclâmpsia, mesmo que em menor grau que as pacientes com o quadro completo (Martin *et al.*, 2003). Além disso, o diagnóstico de quadros intermediários foi reiterado quando foram descritos quadros de ruptura hepática em pacientes com a classe 3 de Martin (Martin *et al.*, 2006).

1.4. Diagnóstico Diferencial

Várias doenças podem mimetizar o quadro clínico e laboratorial da síndrome HELLP (Maggann e Martin, 1999). Devido a essa semelhança clínica e laboratorial, até mesmo os profissionais mais experientes podem enfrentar desafios para caracterizar seu diagnóstico (Sibai, 2004b) (Quadro 3).

Quadro 3: Síndrome HELLP – Diagnóstico Diferencial

Microangiopatias trombóticas • Púrpura trombocitopênica trombótica/ Síndrome hemolítico-urêmica • Anemias hemolíticas induzidas por drogas • Anemias hemolíticas induzidas por sepse
Desordens de consumo do fibrinogênio • Esteatose hepática aguda da gestação • Induzida por sepse • Induzida por hemorragia grave ou hipovolemia grave
Desordens do tecido conjuntivo • Lúpus eritematoso sistêmico
Doença renal primária
Miscelânea

(Maggann e Martin, 1999)

O diagnóstico exato é mais provável no quadro inicial das doenças, quando se podem utilizar exames laboratoriais para fazer a sua diferenciação. No curso da doença, o quadro tardio é tão semelhante que o diagnóstico diferencial pode ser muito difícil ou mesmo impossível (Maggann e Martin, 1999).

1.5. Epidemiologia e Prognóstico

A síndrome HELLP é uma doença rara, relatando-se um a seis casos em cada mil gestações (Abraham *et al.*, 2001; Vigil de Gracia, 2001) e em dois a 19% das gestações associadas a distúrbios hipertensivos (Thiagarajah *et al.*, 1984; Sibai *et al.*, 1986; Martin e Stedman, 1991; Sibai *et al.*, 1993).

A incidência de síndrome HELLP é muito variável e influenciada por idade, paridade e duração da pré-eclâmpsia (Suresh, 1998; Williams e Wilson, 1999; Haddad *et al.*, 2000; Goodwin e Mercer, 2005). Quando a paciente tem eclâmpsia, essa associação chega a 30%-50% (Martin e Stedman, 1991).

Enquanto a pré-eclâmpsia e a eclâmpsia afetam tipicamente nulíparas jovens, a síndrome HELLP geralmente acomete multíparas com idade mais avançada (Maggann e Martin, 1999; Meccaci *et al.*, 2001; Goodwin e Mercer, 2005). Além disso, as pacientes com síndrome HELLP geralmente são brancas e com mau passado obstétrico (Suresh, 1998; Goodwin e Mercer, 2005).

Óbitos relacionados a essa condição clínica têm sido constantemente relatados, com uma frequência que varia de 1% a 24% (Sibai, 1990; Romero Arauz *et al.*, 2001; Basavilvazo Rodriguez *et al.*, 2003). A mortalidade atinge as cifras mais altas quando o atendimento a essas gestantes é prestado longe de centros terciários (Sibai, 1990). Por outro lado, a mortalidade perinatal pode chegar a 30%-40% (Maggann e Martin, 1999). No Instituto Materno Infantil De Pernambuco - IMIP, a mortalidade materna fica em torno de 5% e a perinatal em torno de 30% (Santos *et al.*, 2004).

1.6. Quadro Clínico

A síndrome HELLP já foi descrita ocorrendo desde a metade do segundo trimestre até vários dias pós-parto. A entidade é pouco freqüente antes das 25 semanas (Haddad *et al.*, 2000), porém em circunstâncias clínicas especiais como na doença trofoblástica gestacional, já foi diagnosticada até mesmo com idade gestacional de 17 semanas (Sherer *et al.*, 2006).

Segundo Maggann e Martin (1999), um terço dos casos ocorre na gestação, e destes 10% apresentam idade gestacional abaixo de 27 semanas, 20% têm idade gestacional acima de 37 semanas e 70% ocorrem entre 27 e 37 semanas.

As pacientes portadoras da Síndrome HELLP podem ter a apresentação clínica de dor epigástrica, náuseas, vômitos e a sensação de “doença” (Vigil de Gracia *et al.*, 1996). Esse quadro clínico é por alguns autores considerado como fator de risco para a síndrome, quando os sintomas estão presentes na admissão de uma paciente com pré-eclâmpsia (Maggann e Martin, 1999).

Em alguns casos, esses sintomas podem ser não-específicos, assemelhando-se a uma síndrome viral (Sibai *et al.*, 1993). Mal-estar pode estar presente em até 90% das pacientes antes da apresentação clínica e laboratorial da doença (Suresh, 1998). Náuseas com ou sem vômitos, dor epigástrica e dor no quadrante superior direito do abdome ocorrem em 30 a 90% das pacientes com síndrome HELLP (Sibai *et al.*, 1993; Vigil de Gracia *et al.*, 2001).

Aumento excessivo de peso e aumento na pressão arterial são comumente encontrados, embora essas alterações possam estar ausentes. A ausência de níveis pressóricos elevados não pode levar à exclusão da hipótese diagnóstica de síndrome HELLP, já que as alterações laboratoriais compatíveis com síndrome HELLP podem algumas vezes ser o primeiro sinal da doença (Maggann e Martin, 1999).

A maioria das pacientes com síndrome HELLP apresentará os critérios clínicos da pré-eclâmpsia na ocasião do diagnóstico da síndrome: hipertensão e proteinúria. A gravidade da síndrome HELLP, entretanto, não guarda qualquer correlação com a gravidade desses achados (Martin *et al.*, 1991; Sibai *et al.*, 1993; Martin *et al.*, 1999).

1.7. Repercussões Maternas e Neonatais

A morbimortalidade materna é diretamente proporcional à gravidade do processo da síndrome HELLP (Sibai *et al.*, 1986, Martin *et al.*, 1990). Pacientes com síndrome HELLP cursam com maior risco de óbito materno por insuficiência renal, coagulopatia de consumo, síndrome do desconforto respiratório do adulto, edema pulmonar, edema cerebral, hematoma hepático roto ou não, descolamento prematuro de placenta normalmente inserida, hemorragia de sistema nervoso central e choque hipovolêmico (Vigil de Gracia *et al.*, 1996; Maggann e Martin, 1999).

Em relação ao prognóstico neonatal, Magann *et al.* (1994a) sugeriram que a sobrevivência neonatal é influenciada predominantemente pela idade gestacional e não pela presença ou ausência da síndrome HELLP. Desta forma,

o risco neonatal nos casos de síndrome HELLP seria consequência da doença de base (pré-eclâmpsia/eclâmpsia) e da prematuridade.

Por outro lado, estudos mais recentes têm demonstrado que a presença de síndrome HELLP pode aumentar a morbidade de recém-nascidos quando comparados a outros com idade gestacional semelhante sem a doença (Kim *et al.*, 2006).

1.8. História Natural

A síndrome HELLP pode se apresentar com uma fase inicial de instalação lenta, seguida de uma deterioração acelerada, ou como um quadro já de instalação aguda e grave desde o princípio (Maggann e Martin, 1999). A história natural da síndrome HELLP é caracterizada por uma deterioração do processo no pós-parto, com um nadir da doença entre 24 e 36 horas pós-parto, seguida de uma recuperação gradual (Martin *et al.*, 1990).

Em um estudo se delineou a história natural da doença e seu padrão de progressão e regressão. Os autores analisaram os padrões de comportamento da contagem plaquetária, das enzimas hepáticas e da DHL na admissão, no parto e nos primeiros dias do puerpério. Como conclusão se demonstrou que a doença é um processo dinâmico, e como reflexo os valores laboratoriais mudam constantemente (Martin *et al.*, 1991).

A doença parece ter o seu pico de intensidade 24 a 48 horas após o parto e a rapidez da recuperação dependerá de uma série de fatores, incluindo a fase da doença em que se verificou a interrupção da gravidez. Um pequeno

grupo de pacientes parece cursar com uma doença multisistêmica tão grave, que nem mesmo o término da gravidez em tempo hábil parece garantir sua recuperação (Martin *et al.*, 1991).

Ainda nesse estudo, verificou-se que ocorria uma queda na contagem plaquetária e um aumento de DHL, com maior intensidade no primeiro dia pós-parto e persistindo até o segundo dia pós-parto, quando uma modificação em direção à normalização começava. Uma tendência crescente da contagem plaquetária tornava-se então aparente até no máximo o quarto dia pós-parto. As plaquetas e a DHL apresentavam comportamentos paralelos e inversamente proporcionais. Os autores observaram que as pacientes com síndrome HELLP classe 1 apresentavam um intervalo maior até a resolução completa das anormalidades laboratoriais.

É fundamental conhecer esses padrões para avaliar o efeito de tratamentos para pacientes com a doença. Como existe no puerpério uma tendência à piora e logo a seguir, tendência natural à melhora do quadro, cabe diferenciar quanto do quadro de regressão da doença está ocorrendo devido ao parto, e quanto devido ao tratamento instituído.

1.9. Tratamento

Como uma variante da pré-eclâmpsia grave, o único tratamento definitivo para a síndrome HELLP é o parto e a remoção dos vilos coriônicos (Maggann e Martin, 1999). A condução e o tratamento da síndrome HELLP representam atualmente um dos maiores desafios da Obstetrícia (Vigil de Gracia *et al.*, 1997).

Resolução mais rápida do processo, principalmente da trombocitopenia, é desejável para diminuir as possíveis morbidades associadas e os custos hospitalares decorrentes (Vigil de Gracia *et al.*, 1997; Yalcin *et al.*, 1998).

Nenhum tratamento específico está disponível, uma vez que a fisiopatologia exata da doença continua desconhecida (Thiagarajah *et al.*, 1984; Yalcin *et al.*, 1998, Suresh, 1998). Por isso, historicamente, o tratamento vinha se limitando ao controle pressórico, à profilaxia das convulsões e à interrupção da gravidez (O'Brien *et al.*, 2002).

Algumas estratégias terapêuticas foram, então, propostas, tanto no contexto de se estabelecer uma conduta conservadora, defendida por alguns autores (Sibai *et al.*, 1986; Magann *et al.*, 1994a), como para acelerar a recuperação pós-parto em pacientes com síndrome HELLP (Magann *et al.*, 1994b ; Martin *et al.*, 1997).

Várias modalidades experimentais foram propostas para tratar ou reverter a fisiopatologia da síndrome HELLP (Sibai, 1990). Dentre essas modalidades, devemos ressaltar: expansão plasmática, repouso, cristalóides, albumina, agentes antitrombóticos, aspirina em baixas doses, heparina, agentes imunossupressores, infusão de plasma fresco congelado, plasmaférese e diálise.

Infelizmente, nenhum ensaio clínico controlado foi realizado para testar a efetividade da maioria das intervenções para tratamento da síndrome HELLP, de forma que não existem evidências nível I que permitam recomendá-las na prática clínica diária. A maioria dos estudos representa pequenas séries de casos

avaliando os desfechos maternos depois de uma determinada terapêutica (Martin *et al.*, 1990; Sibai *et al.*, 1993; Martin *et al.*, 1995; Mecacci *et al.*, 2001).

1.10. Corticoterapia na Síndrome HELLP

Por mais de duas décadas, corticosteróides vêm sendo utilizados para aceleração da maturidade pulmonar fetal, reduzindo a morbimortalidade em gestações pré-termo (Magann *et al.*, 1994a).

Alguns relatos de casos ou séries de casos registrando prolongamento da gestação, estabilização e até mesmo regressão das características laboratoriais da síndrome HELLP após administração de corticóide foram inicialmente publicados na literatura internacional (Heyborne *et al.*, 1990; Magann *et al.*, 1995; Heller e Elliot, 1997; Dreyfus *et al.*, 1999; Schlembach *et al.*, 2000).

Aventou-se a possibilidade de que na síndrome HELLP o corticóide levaria a diminuição da adesão plaquetária, redução da eliminação plaquetária pelo baço, ação direta endotelial e finalmente aumento da ativação plaquetária (Magann *et al.*, 1994a).

Assim, surgiu a teoria de que o corticóide poderia melhorar a condição materna na síndrome HELLP, permitindo estabilização do quadro clínico e laboratorial e adiando a interrupção até que a paciente estivesse em condições clínicas e local ideal para interrupção. Seria, portanto, benéfico para o binômio materno-fetal (Magann *et al.*, 1994a).

Além disso, surgiu a hipótese de que a corticoterapia aceleraria a recuperação da paciente no puerpério, o que possivelmente diminuiria a morbidade das pacientes e também custos hospitalares (Magann *et al.*, 1994b; Vigil de Gracia *et al.*, 1997; Yalcin *et al.*, 1998).

Em 1997, Martin e colaboradores em um estudo retrospectivo, avaliaram o efeito da terapia com corticóide pós-parto em pacientes com síndrome HELLP. Foram comparadas 43 pacientes com síndrome HELLP que no puerpério, foram tratadas com dexametasona, e 237 pacientes similares que não receberam a terapia. Observou-se significativo aumento da contagem das plaquetas e redução da DHL no grupo que recebeu dexametasona, que também evoluiu com menor permanência hospitalar e menor necessidade de monitorização invasiva e ventilação mecânica assistida (Martin *et al.*, 1997).

Em 1999, um estudo avaliou 93 pacientes com síndrome HELLP na idade gestacional entre 24 e 34 semanas, que receberam corticóide para aceleração da maturidade pulmonar fetal. Três diferentes esquemas de corticoterapia antenatal foram utilizados e os autores analisaram a função hepática e a contagem plaquetária antes e depois da aplicação de cada um. Encontraram melhora na contagem plaquetária e função hepática com os três esquemas utilizados, porém o esquema mais eficaz foi o que utilizou a betametasona (Tompkins e Thiagarajah, 1999).

Diferentes dosagens e esquemas de corticóide foram comparados em um estudo publicado por O'Brien *et al.* (2000), que também incluíram pacientes que não receberam corticóide. Para cada um dos valores laboratoriais analisados,

as pacientes que receberam corticosteróides mostraram melhora, em relação à deterioração encontrada no grupo que não utilizou a droga. O benefício foi mais evidente quando se utilizaram doses maiores de dexametasona.

Poucos ensaios clínicos randomizados (ECR) foram publicados avaliando o papel da corticoterapia na síndrome HELLP. Esta proposta terapêutica representa até o momento grau de recomendação B, baseando-se em evidências nível IIa ou IIb (Gomes, 2001).

Em um ECR publicado em 1994, envolvendo 25 pacientes com síndrome HELLP, classes 2 ou 3, entre 24 e 37 semanas de gestação, as pacientes foram randomizadas para receber 10mg de dexametasona intravenosa pré-parto a cada 12 horas ou não receber qualquer tipo de corticóide. A corticoterapia era feita até o parto e então suspensa. Observou-se que o débito urinário médio e a contagem plaquetária foram significativamente maiores no grupo que recebeu corticoterapia em relação ao grupo controle, enquanto os valores de DHL e transaminases diminuíram significativamente no grupo da corticoterapia (Magann *et al.*, 1994a).

O mesmo grupo publicou, também em 1994, um ECR avaliando a corticoterapia no puerpério. Foram randomizadas 40 puérperas com diagnóstico de síndrome HELLP para imediatamente pós-parto receberem dexametasona intravenosa ou não receber qualquer tipo de corticóide. Os autores encontraram no grupo que utilizou o corticosteróide mais rápida regressão da plaquetopenia e queda de enzimas hepáticas (DHL e AST), com melhor controle pressórico e aumento do débito urinário (Magann *et al.*, 1994b).

Em 1997, Vigil-De Gracia publicou um ECR envolvendo 34 pacientes com síndrome HELLP que foram randomizadas para receber no puerpério dexametasona (n=17) ou nenhuma medicação (n=17). Os autores encontraram significativo aumento da contagem plaquetária após 30 horas no grupo que utilizou corticóide. Não houve diferença entre os grupos em relação a pressão arterial, débito urinário, DHL, AST ou ALT desde o momento da administração até 72 horas após o corticóide (Vigil de Gracia *et al.*, 1997).

Um outro estudo realizado foi o de YALCIN *et al.*, publicado em 1998. Foram incluídas nesse estudo 30 pacientes com síndrome HELLP, que após o parto foram randomizadas para receberem dexametasona ou não receberem qualquer medicação esteróide. Após o início da terapia com corticóide, observou-se que a pressão arterial média e o nível sérico de AST diminuíram e a contagem plaquetária e o débito urinário aumentaram de forma significativa, quando comparados com o do grupo controle.

Isler e colaboradores, em 2001, publicaram um ensaio clínico randomizado avaliando o papel da corticoterapia na síndrome HELLP. Compararam a administração intravenosa de dexametasona (n=19) e a administração intramuscular de betametasona (n=21). Entre as pacientes que receberam dexametasona observou-se melhor controle pressórico, aumento do débito urinário e queda mais acentuada de transaminases. Houve uma tendência a um maior aumento da contagem plaquetária no grupo da dexametasona sem, no entanto, atingir significância estatística. Os autores concluíram que a dexametasona era superior à betametasona para o tratamento de pacientes com síndrome HELLP, chamando a atenção, porém,

para o fato de o estudo não incluir um grupo controle. Finalizaram o artigo afirmando que existe um cenário pronto para a realização de um grande estudo multicêntrico, placebo-controlado, para as vantagens da terapia com corticosteróides em pacientes com síndrome HELLP.

Uma revisão sistemática disponível na Biblioteca Cochrane resumiu as evidências pertinentes aos efeitos da corticoterapia sobre o prognóstico materno e perinatal na síndrome HELLP (Matchaba e Moodley, 2004). Apesar da melhora nos parâmetros laboratoriais encontrada para o tratamento com dexametasona em relação tanto ao placebo como à betametasona e alguns efeitos clínicos como redução da pressão arterial e melhora da diurese no tratamento com dexametasona quando comparado à betametasona, não houve diferenças significativas em relação à mortalidade materna e perinatal e aos desfechos maternos primários (hematoma hepático subcapsular, edema agudo de pulmão, insuficiência renal e descolamento prematuro da placenta). Os revisores concluíram que as evidências são insuficientes para determinar se a terapia adjuvante com corticosteróides na síndrome HELLP reduz a morbimortalidade materna e perinatal.

Nesta revisão, os autores também sugeriram a realização de um grande ensaio clínico multicêntrico, visando reunir um número suficiente de pacientes, para determinar o real efeito da corticoterapia antenatal e pós-natal com o objetivo de melhorar os desfechos maternos na síndrome HELLP. Destacaram que, como os corticosteróides são relativamente baratos, caso sua eficácia fosse comprovada, poderiam representar uma intervenção custo-efetiva para o tratamento da síndrome HELLP.

Após a publicação da revisão da Cochrane, novos estudos foram publicados avaliando a corticoterapia na síndrome HELLP.

Em 2005, foi publicado um estudo retrospectivo português avaliando o efeito da corticoterapia com dexametasona em gestantes com síndrome HELLP. O grupo que recebeu a dexametasona apresentou um maior tempo entre admissão e parto, melhora da dor epigástrica e dos exames laboratoriais (contagem plaquetária, enzimas hepáticas e DHL). A frequência de cesarianas foi semelhante nos dois grupos, porém o grupo que utilizou dexametasona apresentou maior frequência de anestesia regional. Não houve diferença entre os grupos em relação às complicações maternas e mortalidade perinatal (Nunes *et al.*, 2005).

Um pequeno ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, envolvendo 20 pacientes com síndrome HELLP diagnosticada antes e depois do parto foi realizado (Bouchnak *et al.*, 2005). A corticoterapia (dexametasona 10mg de 12/12h, por dois dias) era iniciada no puerpério, avaliando-se os parâmetros biológicos da síndrome e as complicações maternas. O estudo sugere que a correção da plaquetopenia foi mais rápida no grupo que utilizou a dexametasona, sem efeito, no entanto, nas complicações.

Em outro ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, avaliou-se o uso de prednisolona em gestantes com síndrome HELLP (van Runnard Heimel *et al.*, 2006). Os autores encontraram que o intervalo entre a randomização e o parto foi semelhante nos dois grupos, porém o número de exacerbações da

sintomatologia da doença foi menor e a recuperação da contagem plaquetária foi mais rápida no grupo que recebeu o corticosteróide.

O maior ensaio clínico publicado com objetivo de avaliar a corticoterapia na síndrome HELLP foi o de Fonseca (Fonseca *et al.*, 2005). Trata-se do maior ensaio clínico duplamente mascarado, placebo-controlado, realizado até a presente data avaliando tal intervenção. Nesse ECR foram incluídas 126 pacientes, das quais 62 haviam utilizado corticóide e 64 placebo. Não houve diferença entre os grupos em relação ao tempo de internamento hospitalar, em relação ao tempo de recuperação dos parâmetros laboratoriais ou clínicos e em relação às complicações e necessidade de hemotransfusão. Esses resultados persistiram mesmo após análise estratificada em relação ao estado gestacional ou puerperal. Os autores, no entanto, encontraram nas pacientes com plaquetopenia mais importante (classe I de Martin) uma recuperação mais rápida da contagem plaquetária no grupo que utilizou dexametasona e uma tendência a um menor tempo de hospitalização nesse mesmo grupo. Os autores concluem que não se pode recomendar o uso de dexametasona no tratamento da síndrome HELLP, porém recomendam a realização de novos ensaios clínicos para avaliar o potencial benefício da corticoterapia no subgrupo de pacientes mais graves.

Pelo exposto, observamos que as controvérsias em relação à corticoterapia na síndrome HELLP persistem e é nesse cenário que se insere nossa proposta de realizar um ensaio clínico randomizado, triplamente mascarado, para avaliar a eficácia do uso da dexametasona pós-parto para aceleração da recuperação pós-parto da Síndrome HELLP.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Determinar a efetividade do uso de dexametasona para acelerar a recuperação pós-parto em pacientes com síndrome HELLP.

2.2. Objetivos Específicos

Artigo 1

Em pacientes com síndrome HELLP submetidas a um ensaio clínico realizado com finalidade de avaliar a eficácia da corticoterapia em pacientes com síndrome HELLP, descrever:

- Características clínicas (idade, paridade, idade gestacional da admissão e no diagnóstico da síndrome HELLP, classificação do distúrbio hipertensivo, classificação da síndrome HELLP).
- Parâmetros laboratoriais na época do diagnóstico da síndrome HELLP

(hematimetria, contagem de plaquetas, DHL, transaminases e bilirrubinas).

- Parâmetros clínicos na época do diagnóstico da síndrome HELLP (pressão arterial e diurese/hora).
- Frequência de complicações (manifestações hemorrágicas, hemotransfusão, oligúria, insuficiência renal aguda e edema agudo de pulmão) e óbito.

Artigo 2

Em pacientes com síndrome HELLP recebendo dexametasona ou placebo no pós-parto, comparar:

- Os parâmetros laboratoriais durante e após o tratamento (hematimetria, contagem de plaquetas, DHL, transaminases e bilirrubinas).
- A diurese durante e após o tratamento.
- A frequência de complicações maternas: edema agudo de pulmão, hemorragias, insuficiência renal e óbito.
- A necessidade de esquema de resgate terapêutico durante o período de observação.
- O tempo transcorrido entre a primeira dose da medicação (dexametasona ou placebo) e o egresso (alta ou óbito).

3. Sujeitos e Método

3.1. Local do Estudo

O estudo foi realizado no Instituto Materno-Infantil de Pernambuco (IMIP) – em Recife. A instituição é uma Maternidade-Escola, possuindo serviço de residência médica e presta assistência integral à saúde da mulher, englobando serviços de nível primário, secundário e terciário.

No IMIP são assistidos por mês cerca de 400 partos, sendo que 90% destes se constitui de partos em uma população de alto risco obstétrico. O IMIP dispõe de uma Unidade de Terapia Intensiva para pacientes obstétricas. Esta unidade recebe as pacientes com pré-eclâmpsia e eclâmpsia antes ou após o parto para realização de profilaxia ou terapia com sulfato de magnésio, controle dos níveis pressóricos e rastreamento da síndrome HELLP.

3.2. Período do Estudo

O estudo foi realizado de agosto de 2005 a novembro de 2006.

3.3. População do Estudo

Puérperas portadoras de síndrome HELLP internadas no serviço. Esta população foi selecionada das pacientes internadas na UTI obstétrica do serviço, que atende por mês cerca de 80 pacientes. Destas, aproximadamente 80% são portadoras de distúrbios hipertensivos durante o ciclo grávido-puerperal, sendo que 46% apresentam alterações compatíveis com a síndrome HELLP (Amorim *et al.*, 2006).

3.4. Desenho do Estudo

Realizou-se um ensaio clínico randomizado, triplamente-mascarado, controlado por placebo.

3.5. Tamanho da Amostra

Para o cálculo do tamanho da amostra, considerou-se a contagem de plaquetas, utilizando-se a fórmula para diferença de médias (Friedman, 1998):

$$2N = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times \sigma^2}{\delta^2}$$

Considerando-se o desvio-padrão em torno de 20.000/mm³ para a contagem de plaquetas em pacientes com síndrome HELLP (Amorim *et al.*, 1998), uma diferença também de 20.000/mm³ entre os dois grupos (dexametasona e placebo), para um erro alfa de 5% e um poder de 80%, seriam necessárias 84 pacientes (42 em cada grupo) para evidenciar esta diferença.

Prevendo-se eventuais diferenças ou perdas pós-randomização, este número foi arredondado em torno de 20%, para 100 pacientes, e foram preparadas 150 caixas contendo dexametasona ou placebo, seguindo a lista de randomização.

3.6. Critérios e Procedimentos para Seleção dos Sujeitos

Independente do tratamento pré-parto, pacientes com diagnóstico de síndrome HELLP foram randomizadas para receber, no puerpério, dexametasona 10mg IV de 12/12 horas ou placebo por quatro dias.

3.6.1. Critérios de Inclusão

- Puérperas com diagnóstico de síndrome HELLP.

3.6.2. Critérios de Exclusão

- Uso de dexametasona para síndrome HELLP antes do parto ou antes da chegada à UTI.
- Usuárias crônicas de corticosteróides.
- Pacientes portadoras de condições crônicas alterando os parâmetros laboratoriais da síndrome HELLP, como por exemplo, hepatopatas crônicas ou portadoras de púrpura.
- Pacientes sem condições de consentir e que não tivessem acompanhantes para consentir na participação no estudo.

3.7. Variáveis de Análise

3.7.1. Variáveis Dependentes

- Parâmetros laboratoriais (hematimetria, contagem de plaquetas, DHL, transaminases, bilirrubina total).
- Parâmetros clínicos: pressão arterial e diurese horária.
- Complicações maternas: edema agudo de pulmão, manifestações hemorrágicas, insuficiência renal e óbito.
- Necessidade de hemoderivados.
- Necessidade de esquema de resgate de corticóide.
- Tempo transcorrido entre a primeira dose (dexametasona ou placebo) e o egresso (alta ou óbito).

3.7.2. Variável Independente

- Uso de dexametasona ou placebo.

3.7.3. Variáveis de Controle

- Idade.
- Paridade.
- Peso.
- Percentual de cor branca.
- Diagnóstico de admissão (eclâmpsia ou pré-eclâmpsia grave pura ou superposta) e classificação da síndrome HELLP (completa ou incompleta).
- Idade gestacional no diagnóstico da síndrome HELLP e no parto.

- Corticoterapia antenatal para maturidade pulmonar fetal.
- Via de parto.
- Pressão arterial, contagem plaquetária, DHL e AST séricos na época do diagnóstico da síndrome HELLP.

3.8. Procedimentos para Seleção das Pacientes

Quando o diagnóstico de síndrome HELLP era feito antes do parto, as pacientes foram abordadas no pós-parto imediato, ao chegarem à UTI.

Quando o diagnóstico de síndrome HELLP foi feito no puerpério, as pacientes foram abordadas no momento do diagnóstico.

Aplicou-se uma lista de checagem (Apêndice 3) para verificar os critérios de inclusão e exclusão e, caso as pacientes preenchessem os parâmetros de elegibilidade, eram entrevistadas pela pesquisadora ou pelo plantonista da unidade obstétrica. Caso concordassem em participar, assinavam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1).

Por motivos éticos foram excluídas pacientes que estavam em coma ou em condição clínica muito grave cujo estado não oferecesse condições para consentir com a participação e sem acompanhante para fazê-lo.

O fluxograma de captação e acompanhamento das pacientes é apresentado na Figura 1 (Consort, 2005).

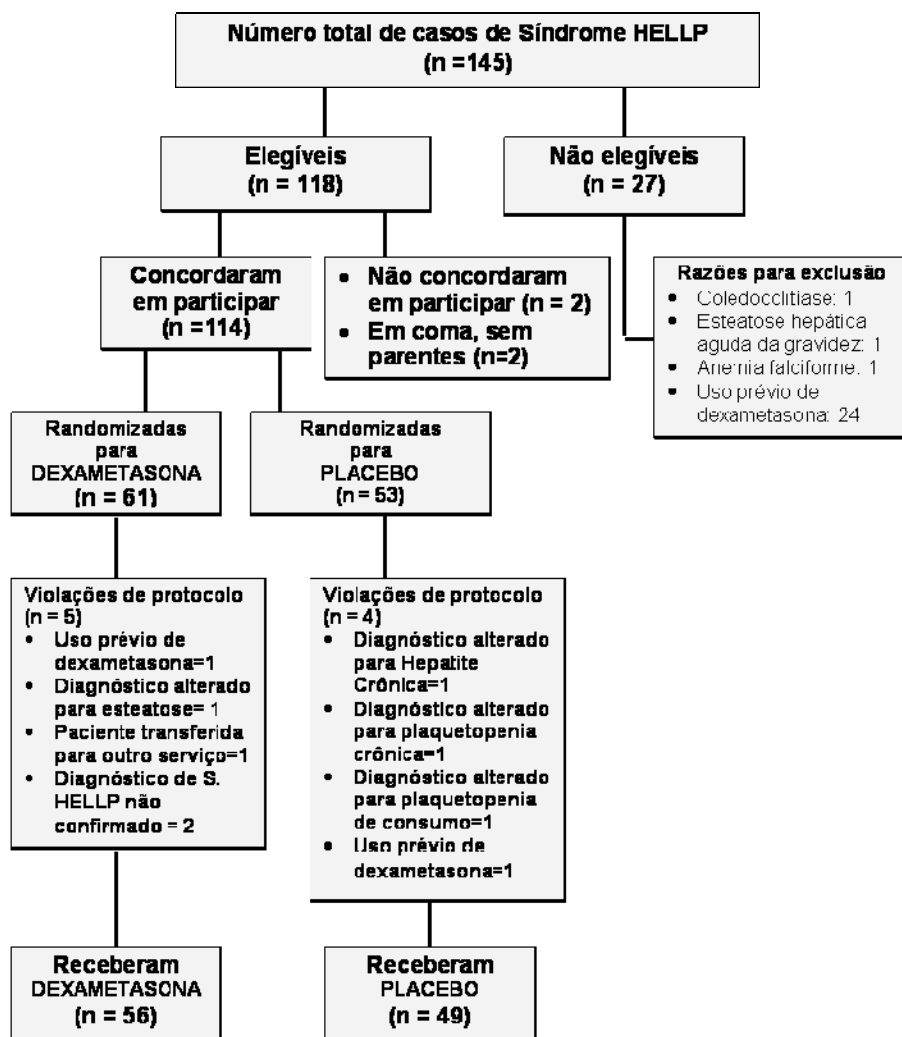


Figura 1. Fluxograma de captação das pacientes (Consort, 2005).

3.9. Procedimentos adotados para preparação e administração da dexametasona e do placebo

Foram utilizados para administração intravenosa dois tipos de solução (A e B), contendo um DEXAMETASONA e o outro, apenas água destilada (sem o princípio ativo), similares em aspecto, volume, coloração e pH, em ampolas de 10mg (2ml) e aspecto do líquido que continham. Todas as ampolas de dexametasona e de água destilada foram fornecidas pelo IMIP.

Para fins de mascaramento, as ampolas foram pintadas de esmalte escuro, ocultando-se o rótulo, acondicionadas em caixas de papelão (cada caixa contendo oito ampolas), e cada caixa foi numerada (de um a 150) seguindo a distribuição da dexametasona ou do placebo de acordo com a lista de números randômicos. A lista foi previamente gerada em computador (programa Epi-Table, Epi-Info 6.04b) e fornecida pelo estatístico ao farmacêutico do IMIP responsável pelo mascaramento e preparo das caixas. Esse processo foi realizado de forma que as caixas contendo oito ampolas com rótulo ocultado ficaram indistinguíveis. Apenas o farmacêutico responsável tinha o conhecimento do teor de cada solução, informação esta a que não tiveram acesso durante a coleta de dados nem o pesquisador nem os médicos envolvidos na condução dos casos.

Esses números serviram como identificação para cada caso. A lista de números randômicos identificava apenas como A ou B cada número, tendo o farmacêutico responsável sorteado qual preparado (princípio ativo ou placebo) era A ou B para então proceder à numeração das ampolas. Assim, somente este profissional tinha conhecimento da composição de cada ampola, cujo conteúdo permaneceu desconhecido dos pesquisadores, do médico-assistente e das pacientes. Garantiu-se, portanto, a ocultação da alocação.

As caixas de medicamentos foram estocadas no setor de terapia intensiva do serviço, sob a responsabilidade da enfermeira-chefe, que também não tinha conhecimento de seu conteúdo. Na medida em que as pacientes foram sendo admitidas no estudo, uma caixa foi destinada para cada uma delas, partindo sucessivamente do menor número para o maior.

3.9.1. Procedimentos para administração da solução (dexametasona ou placebo)

Para cada paciente incluída no estudo, foi separada uma caixa numerada do produto contendo oito ampolas de 2ml.

A ampola (dexametasona ou placebo) foi administrada através de injeção intravenosa do conteúdo de uma ampola a cada 12 horas, durante quatro dias.

3.10. Definição de termos e variáveis

- ***Pré-eclâmpsia grave:*** eclâmpsia e hipertensão arterial sistêmica crônica agravada pela gestação – foram utilizadas as definições descritas no (National High Blood Pressure Education Program Working Group On High Blood Pressure In Pregnancy, 2000).
- ***Pré-eclâmpsia:*** caracteriza-se pela associação de hipertensão e proteinúria, desenvolvendo-se durante a gravidez, em mulher previamente normotensa, *em geral* depois de 20 semanas de gestação.
- ***Pré-eclâmpsia grave:*** qualquer um dos seguintes sinais ou sintomas:
 - PAS $\geq$ 160 mmHg e/ou PAD $\geq$ 110 mmHg (persistindo após repouso de 30 minutos em decúbito lateral esquerdo)
 - Proteinúria igual ou superior a 2g/ 24 horas ou 3+ ou mais na fita
 - Manifestações visuais e cerebrais
 - Cefaléia, obnubilação, torpor e coma
 - Turvação visual, escotomas, diplopia e amaurose
 - Sinais e sintomas de iminência de eclâmpsia
 - Creatinina > 1,2 mg%

- Achados característicos da síndrome HELLP (qualquer um isolado, ou seu conjunto)
 - Edema Agudo de Pulmão ou cianose
 - Oligúria (menor que 400 ml/24 horas)
 - Achados fundoscópicos: papiledema, exsudatos, hemorragia
- **Eclâmpsia:** ocorrência de convulsões que não podem ser atribuídas a outras causas em mulheres com pré-eclâmpsia.
- Hipertensão agravada pela gestação: ocorrência em mulheres previamente hipertensas de:
- Surgimento de proteinúria ($\geq 300\text{mg}/24$ horas) em mulheres com hipertensão diagnosticada antes de 20 semanas de gestação e sem proteinúria.
 - Aumento súbito de proteinúria.
 - Aumento súbito e inesperado da pressão arterial em mulheres com hipertensão bem controlada previamente.
 - Síndrome HELLP.
- **Síndrome HELLP:** presença de hemólise, elevação das enzimas hepáticas e diminuição do número de plaquetas (Sibai, 1990).
- Conforme os critérios de Sibai (Quadro 1):
- Foi caracterizado como hemólise a presença de esfregaço anormal do sangue periférico (esquistocitose, anisocitose, equinocitose, poiquilocitose) associado ao aumento da bilirrubina total sérica ($> 1.2 \text{ mg\%}$) ou aumento do DHL ($> 600 \text{ U/l}$).
 - Chamamos de aumento das enzimas hepáticas quando a dosagem sérica de AST era maior que 70 U/l ou o DHL sérico era maior que 600U/l

- Plaquetopenia foi considerada sempre que a contagem plaquetária foi inferior a 100.000/mm³.
- **Síndrome HELLP completa:** presença de todos os critérios diagnósticos de Sibai para síndrome HELLP (Santos *et al.*, 2004).
- **Síndrome HELLP incompleta ou parcial:** presença de uma ou mais, porém não todas as alterações laboratoriais (Santos *et al.*, 2004).
- **Idade:** idade em anos completos no dia da inclusão no estudo.
- **Cor:** cor da pele da paciente, classificada a partir de autodefinição como branca, negra, parda, amarela ou outras. Caso a paciente não estivesse em condições de definir sua cor, era solicitado ao acompanhante que o fizesse.
- **Número de gestações:** número de gestações da paciente, conforme informação desta ou de seus familiares.
- **Paridade:** número de partos (nascimento após 20 semanas ou peso do recém-nascido maior ou igual a 500 gramas), conforme informação da paciente ou de seus familiares.
- **Idade Gestacional na admissão:** número de semanas de gestação no momento da admissão à UTI obstétrica, caso essa fosse admitida ainda gestante, calculada pela data da última menstruação ou por ultra-sonografia, expressa em semanas completas.
- **Idade Gestacional no parto:** número de semanas de gestação no momento do parto, calculada pela data da última menstruação ou por ultra-sonografia, ou considerando-se ainda os dados da avaliação somática do recém-nascido pelo método de Ballard (Ballard *et al.*, 1991) ou Capurro (Capurro *et al.*, 1978).

- ***Época do diagnóstico da síndrome HELLP:*** época no qual foi dado o diagnóstico da síndrome HELLP, podendo ser pré-parto ou pós-parto.
- ***IG no diagnóstico:*** número de semanas de gestação no momento do diagnóstico de síndrome HELLP, caso o diagnóstico tenha sido pré-parto, calculada pela data da última menstruação ou por ultra-sonografia.
- ***Tempo entre parto e diagnóstico:*** tempo transcorrido em dias do parto ao diagnóstico de síndrome HELLP, caso o diagnóstico tenha sido dado no pós-parto.
- ***Corticoterapia antenatal (aceleração da maturidade pulmonar fetal):*** administração de corticoterapia antenatal com intuito de aceleração da maturidade pulmonar fetal.
- ***Corticoterapia antenatal (para HELLP):*** administração de corticoterapia antenatal com intuito melhora clínica da paciente no caso de síndrome HELLP diagnosticada pré-parto.
- ***D0:*** momento do diagnóstico da síndrome HELLP.
- ***D1:*** momento do estudo em que foi avaliada condição a clínica da paciente e colhidos exames, correspondendo a 24 horas após o início da terapia (dexametasona ou placebo).
- ***D2:*** momento do estudo em que foi avaliada condição a clínica da paciente e colhidos exames, correspondendo a 48 horas após o início da terapia (dexametasona ou placebo).
- ***D3:*** momento do estudo em que foi avaliada condição a clínica da paciente e colhidos exames, correspondendo a 72 horas após o início da terapia (dexametasona ou placebo).

- **D4:** momento do estudo em que foi avaliada condição a clínica da paciente e colhidos exames, correspondendo a 96 horas após o início da terapia (dexametasona ou placebo).
- **HB:** valor da dosagem de hemoglobina colhida em sangue venoso expressa em mg/dl (considerado normal o valor acima de 11 mg/dl).
- **Plaquetas/mm³:** correspondendo ao valor da contagem de plaquetas/mm³ em sangue periférico (considerado normal o valor acima de 100.000/mm³).
- **Desidrogenase láctica (DHL):** correspondendo ao valor da dosagem sérica de desidrogenase láctica em mg% (considerado normal o valor menos que 600mg%).
- **Aspartato aminotransferase (AST):** correspondendo ao valor da dosagem sérica de aspartato aminotransferase total em mg% (considerado normal o valor menor que 70mg%).
- **Alanina aminotransferase (ALT):** correspondendo ao valor da dosagem sérica de alanina aminotransferase total em mg% (considerado normal o valor menor que 70mg%).
- **Bilirrubina total (BT):** valor da dosagem sérica de bilirrubina total em mg% (considerado normal o valor menor que 1,2mg%).
- **Bilirrubina direta (BD):** valor da dosagem sérica de bilirrubina direta em mg% (considerado normal o valor menor que 1,2mg%).
- **Bilirrubina indireta (BI):** ao valor da dosagem sérica de bilirrubina total em mg% (considerado normal o valor menor que 1,2mg%).
- **Pressão Arterial Sistólica (PAS)** – variável numérica contínua, expressa em milímetros de mercúrio (mmHg), determinada pelo aparecimento do primeiro som de Korotkoff (National High Blood Pressure Education Program Working Group On High Blood Pressure In Pregnancy 2000).

- **Pressão Arterial Diastólica (PAD)** – variável numérica contínua expressa em milímetros de mercúrio (mmHg), determinada pelo desaparecimento da bulha cardíaca (quinto som de Korotkoff) (National High Blood Pressure Education Program Working Group On High Blood Pressure In Pregnancy 2000).
- **Diurese:** volume de diurese apresentado pela paciente expresso em ml/h, foram considerados sempre os registros das últimas seis horas.
- **Edema agudo de pulmão:** diagnosticado com base em achados clínicos (presença de taquidispnéia, cianose, taquicardia e estertores finos) na vigência de hipertensão arterial ou de doença cardíaca previamente diagnosticada (Santos *et al.*, 2004).
- **Manifestações hemorrágicas:** petéquias, equimoses, gengivorragia, hematúria, sangramento exagerado por pontos de punção venosa e/ou manipulação, sangramento por ferida operatória (sangramento profuso ou formação de hematoma), sangramento para sistema nervoso ou sangramento genital (loquiação aumentada) de acordo com a avaliação do médico assistente.
- **Insuficiência renal aguda:** correspondendo à presença de débito urinário menor que 400ml em vinte e quatro horas associada com elevação súbita de uréia e creatinina plasmáticas (creatinina $\geq 1,2\text{mg\%}$) (Santos *et al.*, 2004).
- **Oligúria:** correspondendo à presença de débito urinário menor que 25ml/h (Santos *et al.*, 2004).
- **Óbito materno:** a morte de uma mulher durante a gestação ou dentro de um período de 42 dias após o término da gestação, independentemente da duração ou da localização da gravidez, devida a qualquer causa relacionada com ou agravada pela gestação ou por medidas tomadas

em relação a ela, porém não devidas a causas acidentais ou incidentais (CID 10).

- **Esquema de resgate:** utilização de ampolas de dexametasona intravenosa em pacientes que não apresentavam melhora dos exames laboratoriais ou pioravam no curso da droga e por isso, tinham o esquema do estudo (dexametasona ou placebo) suspenso. Também foi adotado em pacientes que, após os quatro dias persistiam com níveis muito alterados dos exames laboratoriais.
- **Tempo de hospitalização:** tempo em dias decorrido do início da utilização da medicação (dexametasona) ou placebo até o egresso (alta ou óbito).

3.11. Procedimentos para seguimento das pacientes e critérios de suspensão da medicação

3.11.1. Seguimento das pacientes

- As pacientes durante o período de observação foram submetidas a rigoroso controle pressórico (a cada duas horas, nas primeiras 24 horas e a seguir a cada quatro horas) e do débito urinário (avaliada diurese espontânea ou por sonda vesical de demora). Foram realizados exames laboratoriais a intervalos regulares de 24 horas (hemograma, coagulograma, função renal e hepática) durante o tratamento e 24 horas e 48 horas após sua suspensão.
- Conforme rotina do serviço, todas as pacientes receberam sulfato de magnésio para profilaxia ou tratamento das convulsões eclâmpticas, consistindo de dose de ataque de 6g por via intravenosa (IV) e a seguir 1-2g IV/hora, até 24 horas depois do parto ou da última crise convulsiva (Zuspan, 1966). Também receberam profilaxia do tromboembolismo com

heparina na dose de 10.000 UI, por via subcutânea, a cada 12 horas, desde a chegada à UTI até estarem deambulando (Santos *et al.*, 2004).

- Captopril na dose de 25mg por via oral foi administrado para tratamento dos picos hipertensivos ($PAS \geq 180\text{mmHg}$ e/ou $PAD \geq 120\text{mmHg}$). Outras medicações hipotensoras foram iniciadas (nifedipina, alfa-metildopa, hidroclorotiazida, propranolol) caso a pressão arterial persistisse elevada, a critério do médico-assistente.
- Tratamento da oligúria (abaixo de 25ml/hora) consistiu na administração de solução de ringer lactato 500ml em uma hora, com monitorização rigorosa para evitar hiperidratação e risco de edema agudo de pulmão. Na persistência da oligúria, sem sinais de sobrecarga hídrica, prosseguia-se a administração de ringer lactato e, se depois de 1.000ml não houvesse resposta, obtinha-se a dosagem de uréia, creatinina e, de acordo com os níveis de pressão venosa central (PVC), poderia se administrar furosemida na dosagem de 20mg IV (dose inicial).

3.11.2. Critérios de suspensão

Com a finalidade de padronizar o número de ampolas usadas e facilitar a comparação entre os grupos, no presente estudo foi utilizado um número fixo de ampolas (oito).

Considerando que a rotina do serviço na época do desenho do estudo consistia em manter a dexametasona nos casos de síndrome HELLP por pelo menos 48 horas, até que houvesse melhora dos exames laboratoriais (Santos *et al.*, 2004), o que era geralmente significa três dias de tratamento, decidimos por prolongar por mais um dia, para garantir que não houvesse falhas por tempo insuficiente do tratamento.

3.11.3. Conduta a ser adotada na persistência ou piora do quadro de síndrome HELLP

- Quando a paciente apresentava piora do quadro (queda da contagem plaquetária e/ou aumento das enzimas hepáticas, transaminases, bilirrubina e DHL) durante a administração das ampolas, era suspensa a droga que vinha sendo administrada (placebo ou dexametasona) e iniciado o uso de dexametasona na dosagem habitualmente utilizada no serviço (10mg IV a cada 12 horas) por dois dias. Este mesmo esquema passou a ser adotado caso a paciente não apresentasse melhora do quadro (persistência sem piora) após as oito ampolas do estudo (quatro dias).
- A paciente em questão foi considerada como pertencente ao grupo em que foi randomizada, independente deste uso posterior de dexametasona (análise do tipo intenção de tratar), anotando-se nesses casos a necessidade de “tratamento de resgate”.

3.12. Critérios para descontinuação do uso ou do estudo

Critérios para descontinuação do uso individual – previram-se as seguintes situações que poderiam acarretar a exclusão da paciente do estudo.

- Recusa da paciente em prosseguir o estudo
- Efeitos colaterais incomodando a paciente
- Reações inesperadas graves

Critérios para descontinuação do estudo – implicando no término do recrutamento de pacientes.

- Reações inesperadas graves – efeitos ligados aos medicamentos empregados ameaçando a vida das pacientes ou levando a incapacidade

(Estavam previstas, porém não aconteceram no presente estudo)

3.13. Procedimentos para a coleta de dados

3.13.1. Instrumento de coleta

Foi utilizado um formulário padrão, pré-codificado para entrada de dados em computador (Apêndice 2).

3.13.2. Controle da qualidade das informações

Adotou-se uma lista de checagem com os critérios de inclusão e exclusão (Apêndice 3). Os formulários das pacientes incluídas no estudo foram preenchidos com novos dados diariamente pelos médicos assistentes e pela estudante envolvida na pesquisa e conferidos pela pesquisadora. Após o término do preenchimento dos formulários, estes foram revisados buscando-se possíveis incongruências ou informações ausentes. Os dados incongruentes ou inexistentes foram pesquisados nos prontuários arquivados e corrigidos nos formulários.

3.13.3. Coleta dos dados

A coleta dos dados foi feita diariamente pelos médicos assistentes, anotando-se os dados nos formulários que eram diariamente revisados pela pesquisadora, depois do seu preenchimento completo.

3.14. Quebra do sigilo acerca dos grupos (A e B)

Ao término da coleta dos dados e depois da digitação e análise univariada, o farmacêutico responsável quebrou parcialmente o sigilo, identificando os números de cada grupo (A, B). Essa informação foi adicionada a cada formulário e ao banco de dados gerado em computador.

A análise bivariada, no entanto, foi inicialmente realizada sem que se soubesse o que cada uma dessas letras significava (dexametasona ou placebo). O sigilo total somente foi quebrado ao final da análise estatística, depois de elaborados tabelas e gráfico, para então identificar cada grupo.

3.15. Processamento dos Dados

Todos os dados obtidos dos formulários preenchidos foram digitados em um banco de dados criado em Epi-Info 3.3.2 para Windows. A digitação desses dados foi feita pela pesquisadora, e refeita por uma estudante bolsista em outra ocasião, obtendo-se ao final uma listagem para correção de eventuais erros de digitação.

Quando se constatarem inconsistências ou ausência de dados por ocasião da revisão e da digitação, foram consultados os formulários arquivados correspondentes, de acordo com o número de registro das pacientes. Não sendo estes suficientes para elucidar quaisquer dúvidas, recorreu-se aos prontuários das pacientes.

Ao término da entrada de todos os formulários nos dois bancos de dados, realizou-se a revisão final, comparando-se as duas listagens e completando-se os dados ausentes pelos processos acima mencionados ou ainda, eliminando dados incongruentes, caso existentes. O banco de dados definitivo foi então utilizado para análise estatística, sendo ainda submetido a testes de consistência e limpeza das informações.

3.16. Análise dos Dados

A análise dos dados foi realizada utilizando-se o programa de domínio público Epi-Info 3.3.2 para Windows e o programa Stata versão 9.

Foi testada a randomização da amostra avaliando-se a idade materna, idade gestacional na admissão, paridade, peso, época do diagnóstico da síndrome HELLP, utilização de corticoterapia antenatal para aceleração da maturidade pulmonar fetal, e parâmetros laboratoriais encontrados no diagnóstico de síndrome HELLP, observando-se a homogeneidade dos grupos.

Variáveis nominais foram comparadas utilizando-se o teste de χ^2 ou testes exato de Fisher. Foi considerado significativo um erro alfa menor que 0,05. Para análise, as pacientes foram sempre consideradas pertencentes ao grupo original ao qual pertencia na randomização, independente da saída do estudo ou modificação de conduta adotada (análise da intenção de tratar).

Medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis foram calculadas a cada momento do tratamento, as variáveis paramétricas como média e

desvio-padrão. Com objetivo de comparar o comportamento das variáveis durante e após o tratamento, os parâmetros clínicos e laboratoriais foram analisados através do ajuste de modelos lineares, levando-se em consideração a dependência das observações realizadas ao longo do tempo. Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 0,05. Para a DHL foi feita uma transformação logarítmica para que a distribuição resultante fosse mais compatível com a distribuição de Gauss. Para a bilirrubina, o coeficiente de Spearman foi obtido para cada paciente, em cada momento e para comparação entre os grupos foi usado o teste de Mann–Whitney.

4. Publicações

4.1. Artigo 1

**Federação Brasileira das
Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia**

Endereço Executivo - RBGO
Av. Camêlo Branco, 3000 - 6º andar
Ribeirão Preto - SP - CEP: 14090-000
Tel.: (16) 662-3333 Fax.: (16) 662-6666

FEBRASGO

Secretaria Executiva
Av. das Américas, 6446 sala 711
Rio de Janeiro - RJ - CEP: 21246-001
Tel.: (21) 2467-8336 Fax.: (21) 2466-6133



Ribeirão Preto, 29 de maio de 2007

Ilma. Sra.

Dra. Leila Katz

Prezada Doutora,

Recebemos a versão revisada do trabalho “*Perfil clínico e laboratorial de pacientes com síndrome Hellp internadas na UTI obstétrica do IMIP*”, protocolado sob nº 3000. Informamos que o mesmo foi aceito para publicação, devendo ser impresso no Fascículo 6 do Volume 29 da Revista Brasileira de Ginecologia Obstetrícia.

Atenciosamente,

Jurandyr Moreira de Andrade

Editor Científico da RBGO

Perfil clínico, laboratorial e complicações de pacientes com síndrome HELLP admitidas em uma unidade de terapia intensiva obstétrica

**Clinical, laboratorial profile and complications of patients with HELLP syndrome
admitted in an obstetric intensive care unit**

Leila Katz ¹

Melania Maria Ramos de Amorim ²

Giselly Veríssimo Miranda ³

João Luiz Pinto e Silva ⁴

¹ Coordenadora da UTI Obstétrica do IMIP, Mestre em Saúde Materno-Infantil pelo Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira (IMIP) e aluna do Doutorado em Tocoginecologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

² Professora do Programa de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil do IMIP e Professora Adjunta Doutora de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)

³ Aluna da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e bolsista do Projeto Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) – CNPq – IMIP

⁴ Professor Titular de Obstetrícia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Correspondência:

Leila Katz

Rua Frei Matias Tevis, nº280, Sala 418

Bairro Ilha do Leite

Recife – PE

CEP 50.720-625

e-mail: katzleila@yahoo.com.br

Fonte de auxílio: CNPq – Bolsa de Iniciação Científica (PIBIC)

Resumo

Objetivo: descrever o perfil clínico, laboratorial e complicações de pacientes com síndrome HELLP internadas em UTI obstétrica e incluídas em um ensaio clínico randomizado para avaliar a eficácia do uso da dexametasona. **Métodos:** o presente estudo corresponde a uma análise secundária de um estudo realizado no Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP) entre agosto de 2005 a novembro de 2006. A amostra foi composta de puérperas com diagnóstico de síndrome HELLP (pré ou pós-parto), que não fossem usuárias crônicas de corticosteróides, ou portadoras de doenças crônicas que pudessem alterar os parâmetros laboratoriais da doença. Pacientes muito graves ou que não tivessem condições de consentir em participar também não foram incluídas no estudo. As variáveis analisadas foram: idade, paridade, idade gestacional na admissão e na interrupção da gestação, época do diagnóstico de síndrome HELLP, classificação da síndrome HELLP (completa ou incompleta), pressão arterial e diurese na admissão. Os exames laboratoriais avaliados no momento do diagnóstico da síndrome HELLP analisados foram: hemoglobina, contagem de plaquetas e dehidrogenase lática, transaminases e bilirrubinas séricas. Analisaram-se ainda as complicações apresentadas: oligúria, insuficiência renal aguda, manifestações hemorrágicas, necessidade de hemotransfusão, edema agudo de pulmão, o tempo de internamento hospitalar e óbito. Para a análise estatística foram utilizado o programa Epi-Info 3.3.2. **Resultados:** foram avaliadas 105 pacientes. A idade variou de 14 a 49 anos, com média de 26,7. Em relação à paridade, 56 pacientes (53,8%) eram primigestas. O diagnóstico da síndrome HELLP foi feito no período pré-parto em 46 pacientes (43,8%) com idade gestacional média de 32,4 semanas. Entre as complicações encontraram-se manifestações hemorrágicas em 35 pacientes (33,3%), oligúria em 49 (46,7%) e os critérios de IRA se aplicaram em 21 (20%) dos casos.

Hemotransfusão foi necessária em 35 (33,3%) das pacientes. Sete (6,7%) apresentaram edema agudo de pulmão. Quatro mulheres evoluíram para o óbito, correspondendo a 3,8% dos casos. O tempo médio entre o diagnóstico da síndrome HELLP e egresso (alta ou óbito) foi de 10,3 dias, variando de um a 33 dias. **Conclusões:** a síndrome HELLP é uma doença grave, que cursa com elevada morbimortalidade materna. Dentre as complicações mais encontradas destacam-se a oligúria e as manifestações hemorrágicas, com freqüente indicação de hemotransfusão. A letalidade foi de 3,8%.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia, Síndrome HELLP, Prognóstico, Complicações, UTI Obstétrica.

Abstract

Purpose: To describe the clinical and laboratorial profile of HELLP Syndrome patients admitted at the Obstetric ICU and included in a randomized clinical trial (RCT) to evaluate the efficacy of dexamethasone in this clinical setting. **Methods:** The present study is a secondary analysis of a randomized clinical trial design to evaluate the efficacy of dexamethasone in patients with HELLP Syndrome. This sample of patients was composed of patients in the puerperium, with the diagnosis of HELLP Syndrome (diagnosis made before or after delivery) who were not chronic corticosteroid users and not carriers of any chronic disease which could modify HELLP Syndrome's laboratorial parameters. Patients who were too critical or whose condition did not allow them to consent to participate were not included. Data was extracted from the formularies used in the RCT. For analysis were considered: age, parity, gestational age at admission and delivery, time of diagnosis (before or after delivery), HELLP syndrome classification (partial or complete), arterial blood pressure, and diuresis at admission. Among laboratorial findings hemoglobin, platelet count, liver enzymes, LDH and serum bilirubin were analyzed. Complications presented by the patients were also analyzed as well as need of blood transfusions and duration of hospitalization. Analysis was made in the Epi-Info 3.3.2 program. **Results:** One hundred and five patients were analysed. Age varied from 14 to 49 years (mean of 26.7). Regarding parity, 56 patients (53.8%) were primiparas. Analyzing the timing of the diagnosis, 46 patients (43.8%) had the diagnosis before delivery. The mean gestational age in these patients was 32.4 weeks. Among complications hemorrhagic manifestations were observed in 35 patients (33.3%), oliguria was present in 49 patients (46.7%) and criteria for acute renal failure were seen in 21 (20%) of the cases. Hemotransfusions were necessary in 35 (33.3%) patients. Seven patients (6.7%) had pulmonary edema and

four patients died, corresponding to 3.8% of the cases. The mean time from diagnosis of HELLP Syndrome and discharge or death was 10.3 days, varying from 1 to 33 days.

Conclusions: HELLP syndrome is an ominous diagnosis, which implicates in elevated maternal morbidity and/or mortality. Among complications, oliguria and hemorrhagic manifestations were the most common findings and hemotransfusions were frequently required. Lethality reached 3.8%.

Keywords: Pre-eclampsia, HELLP Syndrome, Prognosis, Complications, Obstetric ICU.

Introdução

As síndromes hipertensivas da gestação, incluindo a hipertensão crônica e todo o espectro da pré-eclâmpsia, complicam cerca de 7% das gestações ¹. 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) ².

Enquanto a pré-eclâmpsia e a eclâmpsia afetam tipicamente nulíparas jovens, a síndrome HELLP geralmente acomete múltiparas com idade mais avançada ^{3,4}. Além disso, as pacientes com síndrome HELLP geralmente são brancas e com mau passado obstétrico ⁵.

A associação da síndrome HELLP ao diagnóstico já existente de pré-eclâmpsia/ eclâmpsia aumenta a sua morbimortalidade ^{2, 6}. Óbitos relacionados a esta condição clínica têm sido constantemente relatados, com frequência variando entre 1% e 24% ⁶. A mortalidade atinge cifras ainda mais altas quando o atendimento a essas gestantes é feito fora de centros terciários ⁶. Por outro lado, a mortalidade perinatal pode chegar a 40% ⁴. Entre nós a mortalidade materna foi registrada em torno de 5% e a perinatal em torno de 30% ⁷.

Atualmente, o único tratamento definitivo para a síndrome HELLP é o parto e a remoção dos vilos coriônicos ⁴. Está assentado que uma resolução mais rápida do processo é desejável, para diminuir as possíveis morbidades associadas e os altos custos hospitalares ⁸. Nenhum tratamento específico está disponível, uma vez que a fisiopatologia exata da doença continua desconhecida ⁹. Várias 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 evidências nível I que permitam recomendá-las na prática clínica diária.

O presente estudo objetiva realizar uma análise do perfil clínico e laboratorial das pacientes submetidas a um ensaio clínico realizado com finalidade de avaliar a eficácia da corticoterapia em pacientes com síndrome HELLP.

Métodos

Esta é uma análise secundária do perfil clínico e laboratorial das 105 pacientes de um ensaio clínico randomizado realizado na UTI Obstétrica do Instituto Materno-Infantil Prof. Fernando Figueira, em Recife-Pernambuco. O estudo estendeu-se de agosto de 2005 a novembro de 2006.

Foram incluídas pacientes puérperas com pré-eclâmpsia / eclâmpsia e diagnóstico de síndrome HELLP e excluídas as usuárias crônicas de corticosteróides, aquelas que se recusassem a participar do estudo e as portadoras de condições crônicas alterando os parâmetros laboratoriais da síndrome HELLP, como hepatopatas crônicas ou portadoras de púrpuras.

Hemólise	Esfregaço anormal do sangue periférico (esquistocitose, anisocitose, equinocitose, poiquilocitose) Bilirrubina total > 1.2 mg% DHL > 600 U/l
Elevação das enzimas hepáticas	AST > 70 U/l DHL > 600 U/l
Plaquetopenia	Contagem de plaquetas < 100.000/mm ³

Quadro 1: Critérios diagnósticos de síndrome HELLP (SIBAI, 1990) ⁶

Durante o internamento o internamento no IMIP, todas as pacientes com distúrbios hipertensivos associados à gestação foram submetidas a rastreamento laboratorial para

síndrome HELLP. O diagnóstico de síndrome HELLP foi firmado quando presentes alterações de qualquer um dos exames considerados como critérios diagnósticos por Sibai ⁶ (Quadro 1). A síndrome HELLP foi classificada como completa, incompleta, clínica ou laboratorial, de acordo com os critérios propostos por Santos et al. em 2004⁷.

As variáveis analisadas foram: parâmetros laboratoriais (hematimetria, contagem de plaquetas, DHL, transaminases, bilirrubina), clínicos (pressão arterial e diurese/hora à admissão), complicações maternas, como edema agudo de pulmão, manifestações hemorrágicas, insuficiência renal; necessidade de hemoderivados e óbito.

Foi elaborado um formulário padrão, pré-codificado para entrada de informações e todos os dados obtidos foram digitados em um banco de dados criado em Epi-Info 3.3.2., programa que também foi utilizado para análise estatística. Foram calculadas as medidas de tendência central e dispersão para as variáveis quantitativas e construídas tabelas de distribuição de frequência para as variáveis numéricas.

Durante o período do estudo foram admitidas na UTI obstétrica 145 pacientes, das quais 114 foram incluídas no estudo. Das pacientes excluídas por não preencherem os critérios de elegibilidade, apenas duas estavam em estado grave (coma) e sem acompanhante, impossibilitando o consentimento para participar do estudo. Houve nove perdas pós-randomização, resultando em um total de 105 pacientes.

Essas 105 pacientes corresponderam a 72,4% do total de casos de síndrome HELLP atendidos na instituição durante o estudo, constituindo uma amostra representativa desta população, uma vez que apenas dois casos foram excluídos em função da gravidade.

Resultados

A idade das pacientes variou de 14 a 49 anos, com média de 26,7 anos e desvio-padrão de 6,9. Em relação à paridade, 56 pacientes (53,8%) eram primigestas e a mediana de paridade foi um. A média da idade gestacional na admissão foi de 33,6 semanas com desvio-padrão de 4,2. Na interrupção da gestação, a idade gestacional média foi de 34 semanas. A frequência global de prematuridade foi de 71,9%.

Em relação aos distúrbios hipertensivos, 20 pacientes (19%) apresentaram eclâmpsia e nove (8,6%) apresentaram hipertensão crônica agravada pela gestação.

O diagnóstico da síndrome HELLP foi feito no período pré-parto em 46 pacientes (43,8%) como uma idade gestacional média de 32,4 semanas.

Todos os critérios de Sibai foram preenchidos em 44 mulheres, representando 41,9% das pacientes, classificadas, portanto, como síndrome HELLP completa e 61 (58,1%) preencheram um ou mais critérios, mas não todos, recebendo o diagnóstico de síndrome HELLP incompleta.

As características clínicas e laboratoriais das pacientes no momento do diagnóstico da Síndrome HELLP são apresentadas na Tabela 1.

Na admissão, a pressão arterial sistólica variou de 110 a 260 mmHg com média de 157 mmHg e a pressão arterial diastólica de 70 a 160 mmHg com média de 106 mmHg. Em relação à diurese/hora analisada, na admissão encontrou-se uma diurese média de 80ml/h, variando de zero (anúria, em cinco pacientes) a 400ml/h.

Em relação aos achados laboratoriais no diagnóstico da síndrome HELLP, encontrou-se plaquetopenia pelos critérios de Sibai em 74,2% das pacientes e pelos de Martin em 85,7%. A contagem plaquetária no diagnóstico variou de 13.000 a 286.000/mm³ com média de 92.839/mm³.

A média da AST (aspartato amino-transferase) foi de 189mg%, variando de 9mg% a 1950mg%, enquanto a média da ALT (aspartato alanino-transferase) foi de 183mg%, variando de 3mg% a 1015mg%.

A DHL (desidrogenase láctica) dosada na época do diagnóstico da síndrome HELLP variou de 161 a 9802mg%, com média de 1011mg%. A bilirrubina total variou de 0,2mg% a 13,5mg% com média de 1,2mg%.

Das 105 pacientes, 48 (45,7%) tinham DHL alterado (maior que 600mg%), 56 (53,3%) apresentaram $AST \geq 70mg\%$ e assim como 43 (40,9%) apresentaram $ALT \geq 70mg\%$, 25 pacientes (23,8%) tinham bilirrubina alterada (maior que 1,2mg%).

Em relação à hematimetria das pacientes, anemia foi observada em 40,9% das pacientes. A hemoglobina variou de 3,3 a 15g%, com média de 10g%.

Considerando-se qualquer tipo de complicação, 59% das pacientes (62) tinham pelo menos uma complicação. Entre as complicações (Tabela 2), observaram-se manifestações hemorrágicas em 35 pacientes (33,3%). As formas de hemorragia encontradas foram: hematoma de ferida operatória em 26 (24,8%), hemorragia por pontos de punção em seis (5,7%), hematúria em nove (8,6%), gengivorragia em duas pacientes (1,9%). A hemotransfusão foi necessária em 35 (33,3%) das pacientes.

Oligúria esteve presente em 49 (46,7%) das pacientes e os critérios de insuficiência renal aguda estiveram presentes em 21 (20%) dos casos. Sete (6,7%) dos casos evoluíram com edema agudo de pulmão. Quatro pacientes evoluíram para o óbito, o que correspondeu a 3,8% dos casos (Tabela 2).

Os quatro casos de óbito corresponderam a uma paciente com quadro de embolia pulmonar maciça, um caso de óbito secundário à IRA, um caso de óbito secundário a sepse e um caso em que a paciente foi admitida consciente, evoluindo rapidamente para coma

e morte em menos de 24 horas após a admissão. Foi formulada hipótese diagnóstica de hemorragia intracraniana nesse caso, que não pode ser confirmado pois a família não permitiu necropsia.

O tempo médio entre o diagnóstico da síndrome HELLP e egresso (alta ou óbito) foi de 10,3 dias, variando de um a 33 dias.

Discussão

A principal intenção deste estudo foi descrever o perfil clínico, laboratorial e as complicações de mulheres com diagnóstico de síndrome HELLP. A idade das pacientes em descrições na literatura varia de 24 a 30 anos, sendo de modo geral discretamente maior que a de mulheres com distúrbios hipertensivos sem a síndrome HELLP^{10,11}. De forma semelhante, nossas pacientes tinham idade variando de 14 a 49 anos com média de 26,7 anos, compatível com a média de idade descrita por estudos já publicados¹¹⁻¹⁴.

A frequência de eclâmpsia em nossa amostra foi de 19%, muito próxima da média de seis a 44,2%^{12,13} das pacientes com síndrome HELLP descritas por outros autores. Convém chamar a atenção que a UTI obstétrica do IMIP funciona como serviço de referência quaternário para todo o estado de Pernambuco. Desta forma, a amostra encontrada é selecionada pela gravidade e por uma frequência mais elevada do que a esperada para outros serviços.

Entre as 105 pacientes avaliadas, 56 pacientes (53,8%) eram primíparas e a mediana de paridade foi semelhante à descrita na literatura por alguns autores^{11,13,15}. Um percentual maior de não-primíparas em pacientes com síndrome HELLP, em relação a pacientes apenas com pré-eclâmpsia, é descrito pela maioria dos autores^{10,14}, coincidindo com faixa etária mais elevada, associação com hipertensão crônica e, possivelmente, com características distintas da doença dentro do espectro da pré-eclâmpsia/eclâmpsia.

Já foi descrito o aparecimento da síndrome HELLP desde o segundo trimestre da gestação até vários dias pós-parto⁴. O momento mais comum de seu aparecimento, entretanto, é tema de debate e controvérsia, relacionando-se à sua frequência e fisiopatologia. Enquanto alguns estudos descrevem apenas um terço dos diagnósticos sendo realizados antes do parto⁵, outros referem isso ocorre em até 92%¹⁶.

Neste estudo, encontramos o diagnóstico pré-parto em apenas 43,8% de nossas pacientes. Entretanto, é possível que grande parte dessas mulheres fossem já portadoras de síndrome HELLP antes do parto, porém o diagnóstico laboratorial não tenha sido feito a tempo, porque possuíam outras complicações indicando a imediata interrupção da gravidez. Assim, o diagnóstico pode ter sido realizado no pós-parto, porém o distúrbio originou-se durante a gravidez.

Quando o diagnóstico foi realizado pré-parto, 70% apresentaram idade gestacional entre 27 e 37 semanas 4, com idade gestacional média de 32,4 semanas, coincidindo com a encontrada por outros autores que apontam uma idade gestacional em torno de 30-34 semanas a época do diagnóstico¹²⁻¹⁴. A prematuridade representa, inequivocamente, uma das principais causas da morbimortalidade neonatal em casos de síndrome HELLP e reflete tanto a gravidade do processo, como a conduta médica de interrupção da gravidez. Tendo em vista que a única forma para resolução do processo pré-eclâmpsia-eclâmpsia é o parto, a prematuridade é inevitável, quando nos confrontamos com as formas graves e complicadas da doença.

Em relação à classificação da síndrome HELLP, observou-se que *41,9% das pacientes tinham diagnóstico da forma completa. Essa frequência é semelhante à encontrada em outros centros*¹⁷, em que se descreve 48,5% das pacientes preenchendo todos os critérios de Sibai⁶ para síndrome HELLP.

O valor de separar um diagnóstico de doença parcial ou incompleta tem sido questionado por vários autores que encontraram prognóstico semelhante quando se comparam mulheres com a síndrome “incompleta” e com pré-eclâmpsia sem HELLP¹⁷. Outros autores porém, encontraram morbimortalidade aumentada em pacientes com a síndrome incompleta, mesmo que inferior à de pacientes com o quadro completo⁷. Considerando que a doença tem caráter progressivo, adotamos em nosso serviço rigorosa rotina para seu rastreamento, o que pode levar ao diagnóstico em situação clínica mais precoce, com menor quantidade de exames laboratoriais alterados, explicando os resultados encontrados.

Em relação à média de pressão arterial sistólica e diastólica no diagnóstico, observamos que os níveis pressóricos encontrados nessas pacientes, de forma semelhante ao que descrevem outros autores, podem não se apresentar muito elevados, como erroneamente se pensa^{10,11,18}. Sibai refere que 30% das pacientes com síndrome HELLP apresentam níveis tensionais sugestivos de pré-eclâmpsia leve e que 10% podem até mesmo não apresentar hipertensão¹⁹.

Em relação à diurese/hora durante a admissão, encontramos média semelhante à descrita em outros estudos publicados (85-92ml/h)^{20,21}. Uma diurese horária menor foi encontrada por outros autores em um ensaio clínico avaliando a efetividade da corticoterapia para síndrome HELLP²², provavelmente em decorrência da maior gravidade do pequeno grupo incluído nesse estudo, que envolveu apenas 30 pacientes.

Em relação às características laboratoriais das pacientes, existem poucos trabalhos descritos na literatura descrevendo com detalhe os níveis dos exames encontrados.

A plaquetopenia foi encontrada em 74,2% das pacientes quando se utilizaram os critérios de Sibai (menos que 100.000 plaquetas/mm³) e em 85,7% adotando-se a classificação de Martin. Essa frequência foi similar àquela observada por estudos anteriores (75%)²³. A

contagem plaquetária média na admissão foi $92.745/\text{mm}^3$, superior à encontrada por Malvino ($67.604/$)²⁴ (Malvino *et al.*, 2005), e em 1996 por Helguera Martinez ($58.000/\text{mm}^3$)¹⁸.

Analisando os níveis de transaminases, resultados semelhantes foram descritos em outros estudos, sendo que a média da TGO, TGP e DHL no diagnóstico foram respectivamente 195,8 mg%, 137,3mg% e 1015 mg% em nosso estudo; 271 mg%, 209 mg% e 1444 mg% em um estudo argentino ²⁴ e 278mg%, 263mg% e 830mg% em um estudo mexicano ¹⁸. Por outro lado, encontramos uma bilirrubina total média relativamente baixa em relação a descrita na literatura que é em torno de 3 mg%¹⁸.

Em relação à maior contagem plaquetária e ao menor nível de bilirrubina encontrados nas pacientes, podemos conjecturar ter ocorrido uma predominância de níveis mais brandos da doença, devido ao rastreamento rigoroso e diagnóstico formulado em fases mais precoces.

É importante lembrar que, no presente estudo, apresentamos os exames colhidos no momento do diagnóstico da síndrome HELLP, critério nem sempre utilizado na literatura comparada. Algumas mulheres apresentaram em outros momentos de sua evolução piora efetiva dos exames. Para melhor aquilatar a gravidade clínica de cada caso e de suas alterações laboratoriais, seria mais razoável e fidedigno realizar avaliação ao longo de toda a internação e não de maneira pontual, como foi feito.

A anemia, observada em 40,9% das pacientes, é significativa e condizente com a relatada na literatura, uma vez que a sua detecção na forma hemolítica faz parte dos critérios diagnósticos. Os dados disponíveis sobre os níveis hematimétricos são escassos, mas levando em consideração a necessidade de hemotransfusão descrita na maioria dos estudos, provavelmente também se observa uma elevada frequência em outros relatos. Destaca-se que pacientes com pré-eclâmpsia apresentam geralmente hemoconcentração no período pré-parto, em função da hipovolemia por contração do volume plasmático, e

apresentam menor tolerância às perdas fisiológicas do parto²⁵. A queda dos parâmetros da hematimetria é comum no pós-parto, porém no pré-parto, deve alertar a equipe assistente para a possibilidade de síndrome HELLP.

As complicações ocorreram em 59% das pacientes. Dentre estas, as complicações hemorrágicas em suas diversas formas apresentaram elevada frequência: 34,3%. A frequência geral de complicações descrita na literatura varia de 24 a 38%^{4,12}.

Na literatura, não encontramos estudos que se referem a complicações hemorrágicas de forma mais ampla. Apenas as formas de hemorragia mais graves, como CIVD (coagulação intravascular disseminada) são descritas e quantificadas. Entre as principais formas de complicações hemorrágicas descritas, as mais citadas são as coagulopatias de consumo, os hematomas de ferida operatória, os hematomas subcapsulares (íntegro ou roto) e hemorragias intracranianas. O hematoma de ferida operatória é uma das mais frequentes, encontrada entre 14 a 26% dos casos descritos na literatura^{13,17} e em 25% das pacientes do nosso estudo.

A coagulopatia de consumo é encontrada em cerca de 1,7% a 38% dos casos^{12,15,16,17,19} semelhante à proporção de pacientes em nosso estudo que apresentavam gengivorragia (1,9%), hematúria (8,6%) e sangramento exagerado por pontos de punção (5,7%). Não foram pesquisados sistematicamente os marcadores específicos de coagulopatia, mas podemos inferir que provavelmente as pacientes que apresentaram tais manifestações (marcadores clínicos de coagulopatia) apresentariam alterações desses parâmetros laboratoriais, caso fossem avaliados.

Não encontramos casos de sangramento hepático; uma paciente da amostra evoluiu rapidamente para coma e óbito nas 24 horas após a admissão, podendo ter sido uma caso de hemorragia intra-craniana (diagnóstico não confirmado), porém há que se considerar

que esses são eventos raros, presentes em cerca de 1,5% dos casos¹⁷. O tamanho amostral certamente foi insuficiente para demonstrar sua ocorrência.

A necessidade de hemotransfusão, que reflete em parte essas complicações hemorrágicas, foi alta (33,3% das pacientes), condizente com a descrita na literatura, variando de 15% a 55%^{10,22,27,28}.

A oligúria em nosso estudo foi registrada em 46,7% das pacientes, enquanto em outros estudos uma menor proporção de pacientes com síndrome HELLP apresentavam oligúria, fração essa variando de 6% a 11%^{21,29}. A insuficiência renal aguda (presença de critérios laboratoriais) foi observada em 20% dos casos de síndrome HELLP, dados semelhantes aos descritos em estudos recentes em que a mesma situação foi observada em 13,5% a 25% dos casos^{10,16,23,29,30}. O comprometimento do fluxo sanguíneo renal é freqüente em casos de pré-eclâmpsia grave e síndrome HELLP, e o tratamento da oligúria é importante no sentido de evitar a progressão para insuficiência renal aguda.

Apesar da mais alta freqüência de oligúria, a freqüência de IRA é semelhante, o que nos permite concluir que apesar de as pacientes possivelmente terem chegado à UTI desidratadas e com fluxo sanguíneo renal diminuído, o adequado tratamento dessa condição evitou que surgissem mais casos de IRA do que esperado.

O edema agudo de pulmão é outra complicação que pode acometer as pacientes com síndrome HELLP. Na literatura observam-se freqüências de 2% a 14% entre pacientes com síndrome HELLP^{12,16,17,21}. Tal complicação esteve presente em 6,7% de nossas pacientes, compatível, portanto, com os dados encontrados mundialmente.

Corroborando os dados da literatura, que situam a mortalidade das pacientes entre 1% e 24%⁶, encontramos uma elevada mortalidade, correspondendo a 3,8% dos casos. Em estudo recente¹⁶ a mortalidade das pacientes com síndrome HELLP foi de 4,7%, enquanto

em um estudo espanhol realizado entre pacientes internadas em UTI, a mortalidade foi duas vezes maior²³.

Deve-se considerar que após o início das atividades da UTI obstétrica de nossa instituição, que serve de referência para todo o estado, é possível que exista uma seleção de casos mais graves para nossa unidade.

O tempo médio entre o diagnóstico da síndrome HELLP e o egresso (alta) foi de 10,3 dias, semelhante ao encontrado por outros autores estudando populações semelhantes^{21, 22}. O internamento prolongado é reflexo da gravidade da doença, implicando em necessidade de maior permanência hospitalar até a compensação do quadro.

Os resultados encontrados no presente corroboram os dados da literatura que caracterizam a síndrome HELLP como uma doença grave, que cursa com elevada morbimortalidade. Mulheres com esse quadro necessitam de cuidados intensivos e procedimentos especiais, aumentando a duração do internamento hospitalar e os custos com a saúde.

Referências

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in Pregnancy. Technical Bulletin No.: 219. Washington, DC: The College; 1996.
2. 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):159-167.
3. Williams KP, Wilson S. Ethnic variation in the incidence of HELLP syndrome in a hypertensive pregnant population. J Perinat Med. 1999, 25(6):498-501.

4. Maggann EF, Martin Jr JN. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. Clin Obstet Gynecol. 1999, 42(3):532-550.
5. Suresh MS. HELLP SYNDROME: An Anesthesiologist's Perspective Anesth Clin North Am. 1998, 16(2): 332-348.
6. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? Am J Obstet Gynecol. 1990, 162(2): 311-316.
7. Santos LC, Amorim MMR, Katz L, Albuquerque CJM. Terapia Intensiva em Obstetrícia. Rio de Janeiro: Medsi; 2004. Capítulo 5: 63-75.
8. Vigil-De Gracia PE, García-Cárceles E. Dexamethasone in the post-partum treatment of HELLP syndrome. Int J Gynecol Obstet. 1997, 59(3):17-22.
9. Yalcin OT, Sener T, Hassa H, Ozalp S, Okur A. Effects of postpartum corticosteroids in patients with HELLP syndrome. Int J Gynecol Obstet. 1998, 61(2):141-148.
10. Mecacci F, Carignani L, Cioni R, Parreti E, Mignosa M, Piccioli A. et al. Time course of recovery and complications of HELLP syndrome with two different treatments: heparin or dexamethasone. Thromb Res. 2001, 102(2):99-105.
11. Goodwin AA, e Mercer BM. Does maternal race or ethnicity affect the expression of severe preeclampsia? Am J Obstet Gynecol. 2005 193(3):973-978.
12. Haddad B; Barton JR; Livingston JC; Chahine R; Sibai BM Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2000; 183(2): 444-448.
13. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Maggann EF, Martin JN. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. Am J Obstet Gynecol. 1999, 181(4):924-928.

14. Vallejo Maroto I, Miranda Guisado ML, Stiefel Garcia-Junco P, Pamies Andreu E, Marengo ML, Castro de Gavilan D, Carneado de la Fuente J. Clinical and biological characteristics of a group of 54 pregnant women with HELLP syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2004;122(7):259-261.
15. Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180(6):1373-1384.
16. Romero Arauz JF, Lara Gonzalez AL, Ramos Leon JC, Izquierdo Puente JC. Maternal morbidity and mortality in HELLP Syndrome. *Ginecol Obstet Mex*. 2001, 69:189-193.
17. Audibert F; Friedman SA; Frangieh AY; Sibai BM Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 175(2): 460-464.
18. Helguera-Martinez AM, Tenorio-Maranon R, Vigil-de Gracia PE, Garcia-Caceres E. HELLP syndrome. Analysis of 102 cases. *Ginecol Obstet Mex*. 1996, 64:528-533.
19. Sibai BM, Taslami MM, El-Nazer A, Amon E et al. Maternal perinatal outcome associated with the syndrome hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1986, 155(3):501-507.
20. Isler CM, Barrilleaux PS, Magann EF, Bass JD, Martin JN Jr. A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(7):1332-1337.

21. Fonseca JE, Mendez F, Catano C, Arias F. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2005, 193(5):1591-1598.
22. Yalcin OT, Sener T, Hassa H., Ozalp S, Okur A. Effects of postpartum corticosteroids in patients with HELLP syndrome. *Int J Gynecol Obstet.* 1998; 61(2):141-148.
23. Basavilvazo Rodriguez A, Pacheco Perez C, Lemus Rocha R, Martinez Perez JM, Martinez Martinez A, Hernandez-Valencia M. Maternal and perinatal surgical complications in low platelet count for HELLP syndrome in severe preeclampsia-eclampsia in intensive care. *Ginecol Obstet Mex.* 2003, 71:379-386.
24. Malvino E, Munoz M, Ceccotti C, Janello G, Mc Loughlin D, Pawlak A, Desmery P, Lopez Gaston O. Maternal morbidity and perinatal mortality in HELLP syndrome. Multicentric studies in intensive care units in Buenos Aires area. *Medicina (B Aires).* 2005, 65(1):17-23.
25. Sibai BM. Hypertension. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL. *Normal and Problem Pregnancies*, 4th ed. Churchill Livingstone, 2002.
26. Briggs R, Chari RS, Mercer B, Sibai B. Postoperative incision complications after cesarean section in patients with antepartum syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP): does delayed primary closure make a difference? *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(4):893-896.
27. Martin Jr JN, Perry Jr KG, Blake PG, May WA, Moore A, Robinette L. Better maternal outcomes are achieved with dexamethasone therapy for postpartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1997, 177(5):1011-1017.

28. 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(6):1000-1006.
29. Gul A, Aslan H, Cebeci A, Polat I, Ulusoy S, Ceylan Y. Maternal and fetal outcomes in HELLP syndrome complicated with acute renal failure. *Ren Fail.* 2004, 26(5):557-562.
30. Martinez de Ita AL, Garcia Caceres E, Helguera Martinez AM, Cejudo Carranza E. Acute renal insufficiency in HELLP syndrome *Ginecol Obstet Mex.* 1998, 66:462-468.

Tabela 1 – Variação dos parâmetros clínicos e laboratoriais no apresentados por 105 pacientes no momento do diagnóstico de síndrome HELLP

<i>Parâmetro</i>	<i>Valor Mínimo</i>	<i>Valor Máximo</i>	<i>Média</i>
PAS (mmHg)	110	260	157
PAD (mmHg)	70	160	106
Diurese (mL/h)	0	400	80
HB (g/dL)	3,3	15	10
Contagem Plaquetária (/mm ³)	13.000	286.000	92.839
AST (mg%)	9	1950	189
ALT (mg%)	3	1015	183
DHL (mg%)	161	9802	1011
Bilirrubina total (mg%)	0,2	13,5	1,24

Tabela 2 – Frequência de complicações em 105 pacientes no momento do diagnóstico de síndrome HELLP

<i>Complicação</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Manifestações Hemorrágicas	35	33,3
Hematoma de Ferida Operatória	26	24,8
Hematoma por pontos de punção	6	5,7
Hematúria	9	8,6
Gengivorragia	2	1,9
Hemotransfusão	35	33,3
Oligúria	49	46,7
Insuficiência Renal Aguda	21	20
Edema Agudo de Pulmão	7	6,7
Óbito	4	3,8

**uma paciente pode apresentar mais de uma complicação*

4.2. Artigo 2

De: The American Journal of Obstetrics & Gynecology (ajog@rohoio.com)

Para: katzleila@yahoo.com.br

Data: Segunda-feira, 4 de Junho de 2007 23:38:00

Assunto: Submission Confirmation

06-05-2007

Dear Leila Katz Leila Katz:

This acknowledges the receipt of your submission entitled, "Postpartum dexamethasone for women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial," to the American Journal of Obstetrics and Gynecology.

If any items in the submission checklist were omitted, the submission will be considered incomplete and returned to you for resubmission. We appreciate your attention to these important details.

We will report the results of the manuscript review as soon as possible. Also, you may log onto <http://ees.elsevier.com/ajog> as an author for details on the processing of your manuscript or to view the new Journal format.

Authors submitting articles as of February 1, 2006 should be aware that the publication of their papers will be subject to the new Journal format. The full announcement can be viewed on our Homepage.

Thank you for your submission to the American Journal of Obstetrics and Gynecology.

Sincerely,

Tom Garite, MD	Moon Kim, MD
Editor-in-Chief	Editor-in-Chief

EDITORIAL OFFICE CONTACTS

West Office: Sandra Perrine perrine@ajog.phxcoxmail.com

East Office: Donna Stroud ajog@rohoio.com

Postpartum dexamethasone for women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial

Leila KATZ, MD, MSc ^a

Melania Maria Ramos de AMORIM, MD, PhD ^{a,b}

José Natal FIGUEIROA, MSc ^a

João Luiz PINTO E SILVA, MD, PhD ^c

^a Department of Obstetrics and Gynecology, IMIP, Recife, Pernambuco, Brazil

^b Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, University of Campina Grande, Campina Grande, Paraíba, Brazil

^c Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

Address for correspondence :

Leila Katz,

Rua Frei Matias Teves, nº 280, sala 418, Ilha do Leite, Recife-PE, Brazil

E-mail katzleila@yahoo.com.br

WORD COUNT: Abstract- 148 Text- 4.686

CONDENSATION

Postpartum dexamethasone does not improve the recovery, modify morbidity and/or mortality or shorten hospital stay of women with HELLP syndrome.

Abstract

Objective: The purpose of this study was to determine the effectiveness of postpartum dexamethasone in patients with HELLP syndrome. **Study Design:** A prospective, randomized, double-blind trial was conducted in which 105 women with HELLP syndrome were enrolled and assigned randomly to treatment or placebo groups following delivery. Treatment (dexamethasone-10mg iv or placebo) was given for 4 days. Duration of hospital stay, maternal morbidity, and laboratory and clinical parameters were evaluated. **Results:** There was no difference in maternal morbidity or mortality between the two groups, either when each complication was considered alone or when all the complications were analyzed together. There was also no difference in duration of hospitalization between the groups. There were no statistically significant differences in the need for rescue scheme or the use of blood products between the groups. Linear model adjustments showed no significant difference between groups with respect to the pattern of platelet count recovery, AST, LDH, hemoglobin or diuresis. **Conclusions:** These findings do not support the use of dexamethasone in the puerperium for recovery of patients with HELLP syndrome.

Key-words: RCT; dexamethasone; HELLP syndrome; postpartum.

Introduction

HELLP syndrome is one of the most severe forms of preeclampsia, and aggravates both maternal and perinatal prognosis^{1,3}. As a variant of severe preeclampsia, the only definitive treatment for the HELLP syndrome is delivery of the baby and removal of the chorionic villi².

No specific treatment is available, since the exact physiopathology of the disease remains unknown^{4,6}. For this reason, treatment has historically been limited to controlling blood pressure, prophylaxis against convulsions and resolution of pregnancy⁷.

Various experimental modalities have been proposed to treat or reverse the physiopathology of the HELLP syndrome; however, no controlled clinical trials (evidence level 1) have recommended their indication in daily clinical practice^{8,11}.

It has been suggested that corticoids may lead to a reduction in platelet adhesion, reduction in spleen platelet removal, a direct endothelial effect or rheological mechanism and finally an increase in platelet activation¹². Therefore, the administration of corticoids may lead to an improvement in the condition of women with HELLP syndrome by stabilizing clinical and laboratory status, thereby permitting pregnancy to be maintained until the patient is in the ideal clinical condition and location for delivery. This would be beneficial to both the mother and the fetus¹².

Also, interest has been shown in recent years with respect to the use of corticotherapy to accelerate maternal postpartum recovery. The benefit of faster and better recovery would result in fewer complications, less need for blood products and shorter duration of hospital stay^{13,14,15}.

Few randomized clinical trials have been published on corticotherapy in the HELLP syndrome, and the real efficacy of this therapy in the reduction of maternal

morbidity and mortality remains controversial^{5,12,14}. Several of the published studies pointing to the beneficial effect of this therapy were observational^{15,18} and the majority of clinical trials were not double-blind or placebo-controlled. On the other hand, a recently published clinical trial failed to confirm any significant effect of the use of dexamethasone on the clinical and laboratory parameters of the HELLP syndrome¹⁴.

A systematic review available in the Cochrane library summarized the evidence available with respect to the effects of corticotherapy on maternal and perinatal prognosis in the HELLP syndrome. Despite the improvement in laboratory parameters found following treatment with dexamethasone compared to both placebo and to betamethasone, as well as some clinical effects such as a reduction in arterial pressure and an improvement in diuresis following treatment with dexamethasone compared to betamethasone, no statistically significant differences were found in relation to maternal and perinatal mortality or to primary maternal outcome (subcapsular hepatic hematoma, acute pulmonary edema, renal failure and premature placental detachment). The reviewers concluded that there was insufficient evidence available to determine whether adjuvant therapy with corticosteroids is able to reduce maternal and perinatal morbidity and mortality in the HELLP syndrome¹⁹.

In view of the above, our objective was to carry out a randomized, double-blind clinical trial to evaluate the efficacy of the postpartum use of dexamethasone in accelerating postpartum recovery in the HELLP syndrome.

Methods

A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial was carried out in women in the postpartum period with HELLP syndrome hospitalized in the Professor

Fernando Figueira Institute for Maternal and Child Health Care (IMIP) in Recife, Brazil between August 2005 and November 2006. The study protocol was approved by the Institutional Review Board of the institute and by the National Commission for Ethics in Research of the Brazilian Ministry of Health, and all women provided informed consent before entering the study.

Sample size was calculated considering a mean difference in platelet count of $20,000/\text{mm}^3$ between the two groups (corticoid and placebo) with a standard deviation (SD) of $20,000/\text{mm}^3$, a power of 80% and significance level of 5%. The necessary sample size would, therefore, be 42 patients in each group; however, this number was increased by 20% to compensate for possible losses.

Diagnosis of the HELLP syndrome was made according to the criteria proposed by Sibai¹, which consists of hemolysis (abnormal peripheral blood smear, total bilirubin $> 1.2\text{mg}\%$ and lactate dehydrogenase [LDH] $>600\text{U/l}$), elevated liver enzymes (AST $>70\text{U/l}$) and thrombocytopenia ($< 100,000/\text{mm}^3$). Cases of the complete syndrome (in which all parameters are abnormal) and partial cases (in which one or more, but not all, parameters are abnormal) were included in the study³. Chronic users of corticosteroids and patients with chronic conditions affecting the laboratory parameters involved in the HELLP syndrome, such as chronic hepatopathies or patients with purpura, for example, were excluded from the study. Women receiving antepartum steroid therapy at < 34 weeks gestation to accelerate fetal lung maturity were not excluded but this was recorded as a variable for comparing the groups. Women who had received antenatal corticosteroids to treat the HELLP syndrome were excluded.

Patients were randomly allocated to the treatment or placebo groups. A table of random numbers generated by the Epi-Info computer software program, version 6.04d,

was used to prepare sealed boxes sequentially numbered from 1 to 150, each containing eight 2 mL ampoules of dexamethasone (10 mg) or placebo. These ampoules were prepared in the Pharmacy of IMIP and were indistinguishable in size, appearance, color and in the pH of the solution. The content of each box was unknown to the investigators, to the patients and to the assistant nurse who administered the medication. The code to the contents of each box remained blinded until data entry and univariate analysis were complete. For the bivariate analysis, the code was partially broken and the groups were identified as A or B. The group (dexamethasone or placebo) corresponding to the letters A and B was only revealed following completion of analysis.

All patients received an intravenous injection of one ampoule of either dexamethasone or placebo solution every 12 hours for 4 days. After this period, if clinical status and laboratory measurements returned to normal, treatment was stopped. If clinical or laboratory parameters failed to return to normal, the decision regarding whether or not to initiate treatment with dexamethasone was left to the attending physician's discretion. Moreover, during treatment, if progressive deterioration occurred in clinical status and in laboratory values, dexamethasone could be initiated in accordance with clinical criteria. These cases were considered as pertaining to the initial group to which they had been randomized irrespective of the posterior use of dexamethasone (intention to treat analysis).

According to routine procedure, all patients received magnesium sulphate in conformance with the Zuspan regimen ²⁰ for the prophylaxis or treatment of eclamptic convulsions, and this treatment was maintained for 24 hours following delivery or the last convulsion. Rigorous control of blood pressure and urinary output was carried out every two hours. Laboratory tests (full blood count, AST, ALT, LDH, bilirubin, urea

and creatinine) were repeated at regular 24-hour intervals during treatment and 24 and 48 hours after the end of treatment. All patients received heparin prophylactically for thromboembolism at a dose of 10,000 UI subcutaneously every 12 hours.

Captopril, 25mg, was administered orally for the treatment of hypertensive peaks (systolic BP $\geq$ 180mmHg and/or diastolic BP $\geq$ 120mmHg). Other anti-hypertensive medications (nifedipine, alpha-methyldopa, hydrochlorothiazide or propranolol) were initiated as deemed necessary by the attending physician, if blood pressure remained high. Treatment of oliguria (< 25 mL/hour) consisted of the administration of a solution of Ringer's lactate, 500 mL over one hour, with rigorous monitoring to avoid hyperhydration and risk of acute pulmonary edema. If oliguria persisted, with no signs of fluid overload, administration of Ringer's lactate was continued. If no response was achieved following administration of 1,000 mL, urea and creatinine were measured and, depending on the results of central venous pressure (CVP), furosemide 20 mg could be administered intravenously (initial dose).

Data were collected prospectively using a standard pre-coded form for computer data entry with control. Statistical analysis was carried out using the Epi-Info software program for Windows, version 3.3.2 and the STATA 9 computer software program, the latter being used to generate graphs of the variables of laboratory parameters and diuresis.

The following dependent variables were analyzed according to treatment group (independent variable): frequency of complications (oliguria, acute pulmonary edema, hemorrhagic manifestations, acute renal failure and death), need for rescue therapy or blood transfusion, duration of hospitalization, evolution of laboratory exams (platelet count, AST and LDH) and diuresis per hour.

Acute pulmonary edema was defined as the presence of clinical findings of dyspnea, stertor, tachycardia and cyanosis not caused by other clinical processes that could explain these findings. Hemorrhagic manifestations included petechiae, ecchymoses, bleeding gums, hematuria, bleeding at the puncture site, bleeding at site of surgical wound and genital bleeding (increased lochia). Acute renal failure was defined as oliguria (< 400 mL/day) associated with a sudden increase in plasma urea and creatinine. Duration of hospitalization was measured from the time of administration of the first dose (dexamethasone or placebo) until final outcome (release from hospital or death). Criteria for release from hospital included complete stabilization of clinical status and normalization of laboratory exams.

Nominal variables were compared using the chi-squared test or Fisher's exact test, if pertinent. Continuous variables were compared using Student's t-test or the Mann-Whitney test according to their distribution. Significance was defined as an alpha error of 0.05. For the purposes of analyses, the patients were always considered to belong to the original group to which they were randomized irrespective of whether they left the study or whether any change in management was adopted (intention-to-treat analysis).

Central trend and dispersion measures were calculated at each treatment moment for the dependent variables using parametric variables such as mean and standard deviation. The linear mixed models were adjusted for the correlated data. For LDH, a logarithmic transformation was made to make the resulting distribution more compatible with the Gaussian distribution. Spearman's coefficient was used to evaluate bilirubin in each patient at each moment. For the comparison between groups, the Mann-Whitney test was used.

Results

During the study period, 145 patients with a diagnosis of HELLP syndrome were admitted to the obstetric intensive care unit. Of these 145 patients, three already showed signs of other diagnostic possibilities (choledocholithiasis, acute fatty liver of pregnancy and sickle-cell anemia) at admission and 24 patients had used dexamethasone previously at the referral hospital.. These 27 patients were therefore excluded from the study. Of the 118 patients who were eligible for the study, 2 patients were in coma and were unaccompanied, hence unable to provide consent to participate, and another two patients refused to participate in the study. Therefore, 114 patients were included, 61 in the dexamethasone group and 53 in the placebo group. Nine post-randomization exclusions occurred due to protocol violations, resulting in a final sample of 56 patients in the dexamethasone group and 49 patients in the placebo group (Figure 1).

There were no differences between the two groups with respect to age, parity, weight, race, gestational age at delivery, gestational age at the time of diagnosis of HELLP syndrome, frequency of use of antenatal corticotherapy for fetal pulmonary maturity, severity of HELLP syndrome or frequency of surgical delivery (Table I). The frequency of cases of complete HELLP syndrome was similar in the two groups, and there were no differences in systolic or diastolic arterial pressure at admission, platelet count, and LDH or AST levels.

The rate of complications was also similar in the two groups (Table II). Oliguria was the most frequent complication and was present in 48.2% of patients in the dexamethasone group and 44.9% of patients in the placebo group. There was no statistically significant difference between the two groups ($p=0.73$).

The next most frequent complication was hemorrhagic manifestations, which included bleeding gums, hematuria, bleeding at the puncture site, bleeding from the

surgical wound and/or increased lochia. Hemorrhagic complications were present in 35.7% of the women who had used dexamethasone and in 32.7% of those who had used placebo ($p=0.74$). Acute renal failure occurred in 16.1% of the women who had used dexamethasone and in 24.5% of those who had used placebo ($p\leq 0.28$). The frequency of acute pulmonary edema was 3.6% (two cases) in women who had used dexamethasone and 10.2% (5 cases) in those who had used placebo ($p=0.17$).

Two patients who had received dexamethasone (3.6%) and two patients who had received placebo (4.1%) died; this difference between the two groups was not statistically significant ($p=0.89$). The four cases of death referred to one patient with acute pulmonary embolism, one case of death following acute renal failure, one case of death following sepsis and one case in which the patient was admitted to hospital in a conscious state but rapidly went into a coma and died less than 24 hours following admission.

There was no difference in the frequency of regimen change between the two groups, 12.5% (7 patients) in the dexamethasone group and 18.8% (10 patients) in the placebo group ($p=0.27$). Blood transfusion was required by 28.6% of the patients in the dexamethasone group and 38.8% of patients in the placebo group. There was no statistically significant difference between the two groups ($p=0.27$). The duration of hospitalization was also similar, around 10 days in both groups (Table III).

Analysis was carried out on the principal laboratory parameters of the HELLP syndrome and on diuresis parameters over time, beginning with the tests carried out at admission to hospital and continuing for the first 24 hours after suspension of medication. The adjustment in linear mixed models for correlated data indicated that dexamethasone therapy had no significant effect on platelet count ($p=0.841$), logLDH ($p=0.647$), diuresis ($p=0.314$), AST ($p=0.593$), and hemoglobin ($p=0.429$), (Figures 2-7). In the case of

bilirubin, linear mixed models were inappropriate for analysis. The Mann-Whitney test was used to compare bilirubin measurements at each moment. Statistically significant differences were found on the second and third days; there were no statistically significant differences at the remaining moments of observation. The overall effect on recovery was also not significant ($p=0.14$).

Discussion

This study did not confirm the effectiveness of dexamethasone in accelerating postpartum recovery of patients with HELLP syndrome. There was no difference in the evolution of laboratory or clinical parameters, frequency of maternal complications, need for rescue scheme or length of hospital stay between the patients who received dexamethasone and those who received placebo.

Although previous studies reported a benefit of corticotherapy in patients with HELLP syndrome^{15,16,17,18,24}, it is important to emphasize that these studies had methodological problems involving either the design (in the retrospective studies) or the small sample size (in the randomized clinical trials). Therefore, the strength of this conclusion was limited due to the small number of patients involved in each study and to the absence of blinding and placebo-control.

In 2005, Fonseca et al. published the results of a clinical trial evaluating corticotherapy in the HELLP syndrome¹⁴. As far as we know this was the largest double-blind, placebo-controlled clinical trial carried out to this date to evaluate this intervention. There was no difference between the two groups with respect to duration of hospitalization, recovery time for laboratory or clinical parameters, complications or

need for blood transfusion. These results remained unchanged even following analysis stratified according to whether the patients were still pregnant or postpartum.

To the best of our knowledge, our study is the second randomized, placebo-controlled clinical trial with an adequate and expressive sample size to be carried out to evaluate the use of dexamethasone in the HELLP syndrome. Therefore, the two largest double-blind, randomized clinical trials carried out up to this time have reported similar results.

In the present study, the two groups were similar with respect to age, parity, weight, ethnicity, gestational age at delivery and when HELLP syndrome was diagnosed, frequency of use of antenatal corticotherapy for fetal lung maturity, severity of HELLP syndrome and rate of surgical delivery. The frequency of the complete HELLP syndrome was similar, as were the mean measurements of systolic and diastolic arterial pressure at admission, platelet count and levels of LDH and AST. The two groups may, therefore, be considered similar and comparable, and the results found are not due to any difference in the baseline characteristics of the individuals in each group.

The overall frequency of the need for blood derivatives in our sample was 33.3%, similar in both groups and in agreement with rates reported previously by other investigators, which range from 22% to 93%^{22,23}. No difference was found between the groups in our study with respect to the need for blood derivatives, and these findings are in agreement with those reported by Fonseca et al.¹⁴. This result is contradictory to findings of other investigators, who have described a reduction in the need for blood transfusion^{13,15,17}. Nevertheless, the majority of these studies were observational^{15,17} and the clinical trial, although it had a control group, was not placebo-controlled¹³. In addition, there may have been some selection biases that could explain these results.

For ethical reasons, the possibility of administering rescue dexamethasone therapy was permitted in the protocol and this change of regimen was included as a variable. Our intention was to identify differences between the two groups with respect to the number of changes required in the regimen assigned. This variable has not yet been described in the literature; however, we consider it useful for the evaluation of therapeutic efficacy within the context of a randomized clinical trial. No difference was found between the two groups with respect to the need for the rescue regimen.

A reduction in the duration of hospital stay has been reported by other investigators in retrospective studies^{15,17} and in a previous clinical trial⁵. As in the study carried out by Fonseca et al.¹⁴, no difference was found between the groups. We believe that our findings, which corroborate those of Fonseca et al., may be considered more reliable than previous trials since these two studies are randomized clinical trials with adequate control and a larger sample size.

Various reports, including retrospective studies^{7,15,16,24} and some clinical trials^{5,12,18,21,25} have suggested a beneficial effect of dexamethasone in the pattern of postpartum recovery of patients with HELLP syndrome, both with respect to clinical parameters and laboratory parameters.

In the present study similar results were found in both groups with respect to the recovery curve of the laboratory parameters (platelet count, hemoglobin, serum AST and LDH) and diuresis, and these findings are similar to those reported by Fonseca et al. in 2005¹⁴.

With respect to bilirubin, there was a difference in the mean value between the groups at two different moments in the analysis (second and third days), but the overall effect on recovery was not significant. It is important to point out that on the days in

which the mean bilirubin values were found to be different, all values remained within the normal range, indicating that this difference was of no clinical relevance.

An important limitation to our study, as in the randomized clinical trial carried out by Fonseca et al., is the fact that patients of different degrees of severity were included, i.e. patients with the complete HELLP syndrome, patients with partial HELLP syndrome and Class 3 patients²⁶. The extent of this limitation becomes clear when the post hoc analysis carried out by Fonseca et al.¹⁴ is taken into consideration in which faster platelet recovery was found in the subgroup of Class I patients.

It may be argued by some that the inclusion of patients with milder forms of the disease may have reduced the impact caused by corticotherapy in the general analysis. Following this line of reasoning, it is possible that, when the subgroup of patients with more severe forms of the disease was analyzed, some effect of corticotherapy may be seen.

As stated by Fonseca in his response to these criticisms²⁷, the notion that the response to corticotherapy would be different according to the degree of severity of the HELLP syndrome was something unknown at the time at which the study was designed. Therefore, the original protocol did not foresee a selection that would be restricted to those patients with the more severe form of the disease.

In our sample, the frequency of patients with HELLP syndrome who had all the alterations in laboratory parameters described in Sibai's criteria was only 41.9%. When the patients were evaluated according to Martin's Mississippi classification, however, 85.7% of patients belonged to Classes I and II, being, therefore, candidates for corticotherapy according to the definition of Martin et al²⁸. Moreover, the high frequency of complications corroborates the severity of the disease in these patients. Therefore, although patients with

different degrees of severity were also included, we believe that the sample is representative of the population of patients with the HELLP syndrome and that it is not underestimated.

It is important to remember that the severity of the disease in some patients with HELLP may be related to liver function, for example, and may not necessarily be indicative of extremely low platelet counts or vice-versa, and no correlation was shown to exist between low platelet count and the hepatic lesion of a patient ²⁹. Therefore, Martin's Mississippi classification may not take the liver complications that may develop in patients into consideration, and to use only platelet count to predict the severity of the disease in a patient may be an error. The importance of this transitional group of patients (partial HELLP syndrome) is considered clear by authors who acknowledge that the severity of the disease may be extreme in some patients, even if not all the criteria are met²⁸.

The HELLP syndrome is a rare disease and its more severe forms are even rarer. To evaluate only the most severely ill patients, who are possibly those who would most benefit from corticotherapy as shown in the study carried out by Fonseca et al., various centers would have to be involved in order to achieve an adequate sample size with sufficient power to define infrequent end-points such as death. We therefore suggest that in the future, multicenter clinical trials should be carried out, thus making it possible to include only the more severely ill patients (complete HELLP syndrome and platelet count below 50.000mm³), who would possibly benefit from dexamethasone therapy, in order to elucidate the benefit of this drug for patients in such conditions.

One of the criticisms made by O'Brien to the clinical trial carried out by Fonseca concerned the dose of corticoid used, which varied from patient to patient and was considered lower than necessary ²⁶.

With the objective of eliminating this possible source of confusion, we decided to standardize the dose of dexamethasone, using a single regimen for all patients and eliminating the possibility that the dose may have been insufficient in some cases. The regimen adopted consisted of a dose of dexamethasone of 20 mg/day for four days. This dose is considered sufficient to achieve the therapeutic effect of the drug ¹⁴, and there is, therefore, no possibility in our study that the dose of medication may have been insufficient to achieve its therapeutic effect, as argued by O'Brien.

Another important criticism of the randomized clinical trial published in 2005 ¹⁴ was the inclusion of pregnant women and women in the postpartum period²⁶, which may have rendered the sample heterogeneous. Pregnant women and postpartum women with HELLP syndrome are two situations with different clinical scenarios, and it is difficult to compare the two groups. The investigators in that randomized clinical trial argue that since the two groups were composed of similar proportions of pregnant and postpartum women, the debate is irrelevant and that after stratification (pregnant and postpartum women) the results remained unchanged.

We believe that there is a difference between pregnant and postpartum patients. The situation of postpartum patients has been “resolved” considering that delivery is a fundamental milestone in the course of the disease. The answer regarding the effect of corticotherapy in each one of the two groups would ideally be obtained separately. To achieve this, we opted to evaluate the impact of corticotherapy only in the puerperium.

The results of the present study do not suggest the routine use of dexamethasone in patients with HELLP syndrome. To evaluate patients with more severe forms of the disease (complete HELLP syndrome or platelet count below 50.000mm³), further double-blind, randomized, placebo-controlled trials are required. Since the number of cases of

patients with this form of the disease is small, it would be important to carry out multicenter studies and, in the future, to perform a new systematic review, as already proposed ¹⁹.

References

1. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:311-6.
2. Maggann EF, Martin Jr JN. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42:532-50.
3. Santos LC, Amorim MMR, Katz L, Albuquerque CJM. *Terapia Intensiva em Obstetrícia.* Rio de Janeiro: Medsi; 2004. Capítulo 5: 63-75.
4. Thiagarajah S, Bourgeois FJ, Harbert Jr GM, Caudle MR. Thrombocytopenia in preeclampsia: associated abnormalities and management principles. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;150:1-7.
5. Yalcin OT, Sener T, Hassa H, Ozalp S, Okur A. Effects of postpartum corticosteroids in patients with HELLP syndrome. *Int J Gynecol Obstet.* 1998;61:141-8.
6. Suresh MS. HELLP SYNDROME An Anesthesiologist's Perspective *Anesth Clin North Am.* 1998;16:332-48.
7. O'Brien JM, Shumate SA, Satchwell SL, Milligan DA, Barton JR. Maternal benefit of corticosteroids therapy in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets count) syndrome: Impact on the rate of regional anesthesia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:475-9.
8. Mecacci F, Carignani L, Cioni R, Parretti E, Mignosa M, Piccioli A., et al. Time course of recovery and complications of HELLP syndrome with two different

- treatments: heparin or dexamethasone. *Thromb Res.* 2001;102:99-105.
9. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal-morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:1000-6.
 10. Martin Jr JN, Files JC, Blake PG et al. Plasma exchange for preeclampsia. I. Postpartum use for persistent severe preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:128-37.
 11. Martin Jr JN, Files JC, Blake PG, Perry Jr KG, Morrison JC, Norman PH. Postpartum plasma exchange for atypical preeclampsia-eclampsia as HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:1107-27.
 12. Magann EF, Bass D, Chauhan SP, Sullivan DL, Martin RW, Martin Jr JN. Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:1148-53.
 13. Vigil-De Gracia PE, García-Cáceres E. Dexamethasone in the post-partum treatment of HELLP syndrome. *Int J Gynecol Obstet.* 1997;59:17-22.
 14. Fonseca JE, Mendez F, Catano C, Arias F. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2005, 193:1591-8
 15. Martin Jr JN, Perry Jr KG, Blake PG, May WA, Moore A, Robinette L. Better maternal outcomes are achieved with dexamethasone therapy for postpartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:1011-7.

16. Tompkins, MJ, Thiagarajah, S. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: the benefit of corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:304-9.
17. Varol F, Aydin t, Gücer F. HELLP syndrome and postpartum corticosteroids. *Int Gynaecol Obstet* 2001;73:157-9
18. Isler CM, Barrilleaux PS, Magann EF, Bass JD, Martin Jr JN. A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:1332-9.
19. Matchaba P, Moodley J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Oxford: Update Software.
20. Zuspan FP. Treatment of severe preeclampsia and eclâmpsia. *Clin Obstet Gynecol.* 1966;9:954-72.
21. Bouchnak M, Souissi K, Ouragini H, Abbes Z, Douiri H, Maghrebi H. Intérêt de la corticothérapie en post partum dans le HELLP (hemolysis elevated liver enzymes low platelets count) syndrome. *Tunis Med.* 2005;83:473-6
22. Roberts WE, Perry KG Jr, Woods JB, Files JC, Blake PG, Martin JN Jr. The intrapartum platelet count in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome: is it predictive of later hemorrhagic complications? *Am J Obstet Gynecol.* 1994 ;171:799-804.
23. Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R Sibai B. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome versus severe preeclampsia: onset at < or =28.0 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol;* 2000;183:1475-9.

24. Nunes F, Campos AP, Avillez T, Rodrigues R, Meirinho M. Corticosteroid therapy for patients with HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Acta Med Port.* 2005 ;18:177-82.
25. van Runnard Heimel PJ, Huisjes AJ, Franx A, Koopman C, Bots ML, Bruinse HWA randomised placebo-controlled trial of prolonged prednisolone administration to patients with HELLP syndrome remote from term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;128:187-93.
26. O'Brien. Dexamethasone, HELLP syndrome, and study design. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:13-4.
27. Fonseca JE, Arias F, Mendez F, Dexamethasone, HELLP syndrome, and study design. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195
28. 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;195:914-34.
29. Rychel V, Williams KP. Correlation of platelet count changes with liver cell destruction in HELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy.* 2003;22:57-62.

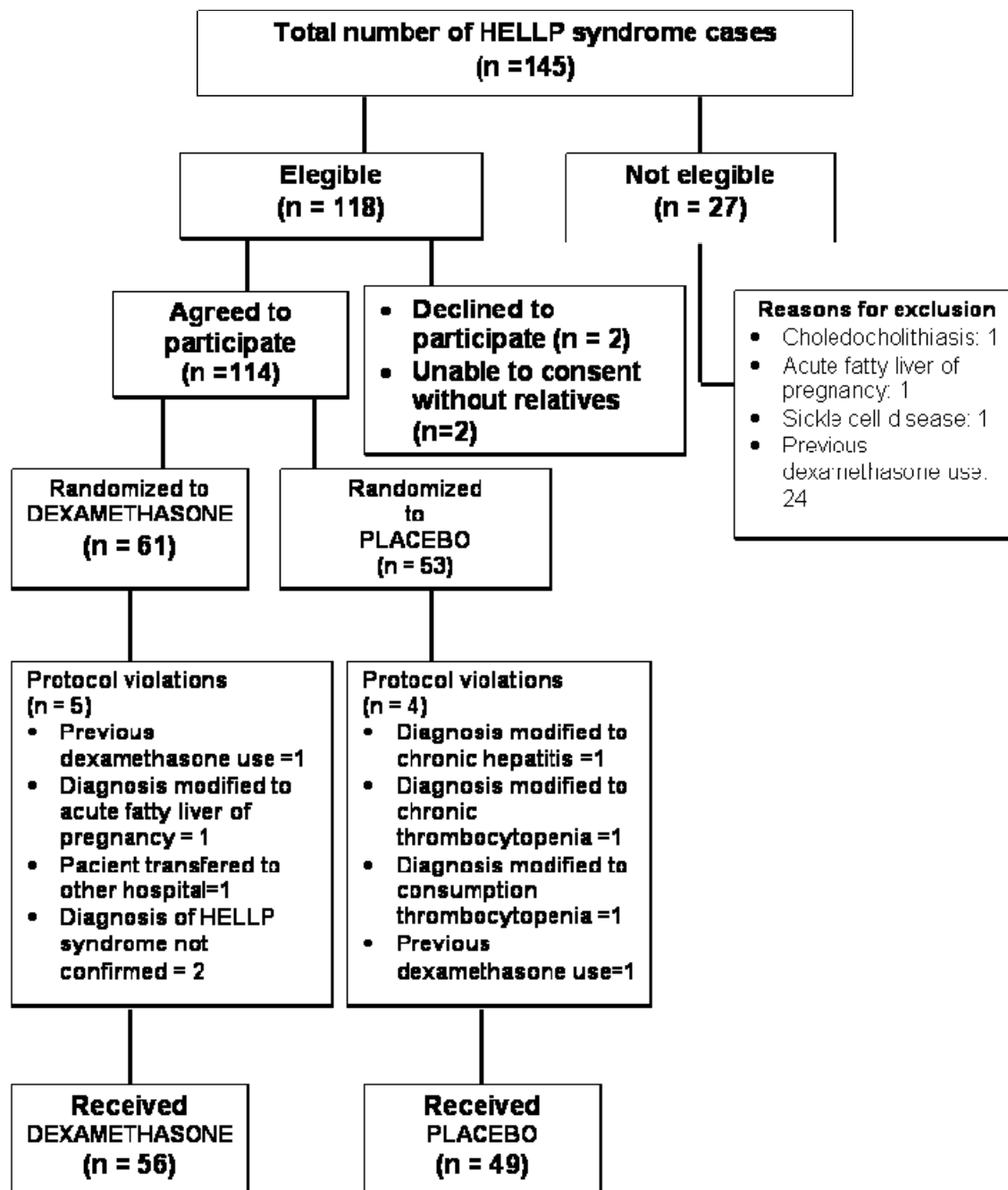


Figure 1: Trial Profile

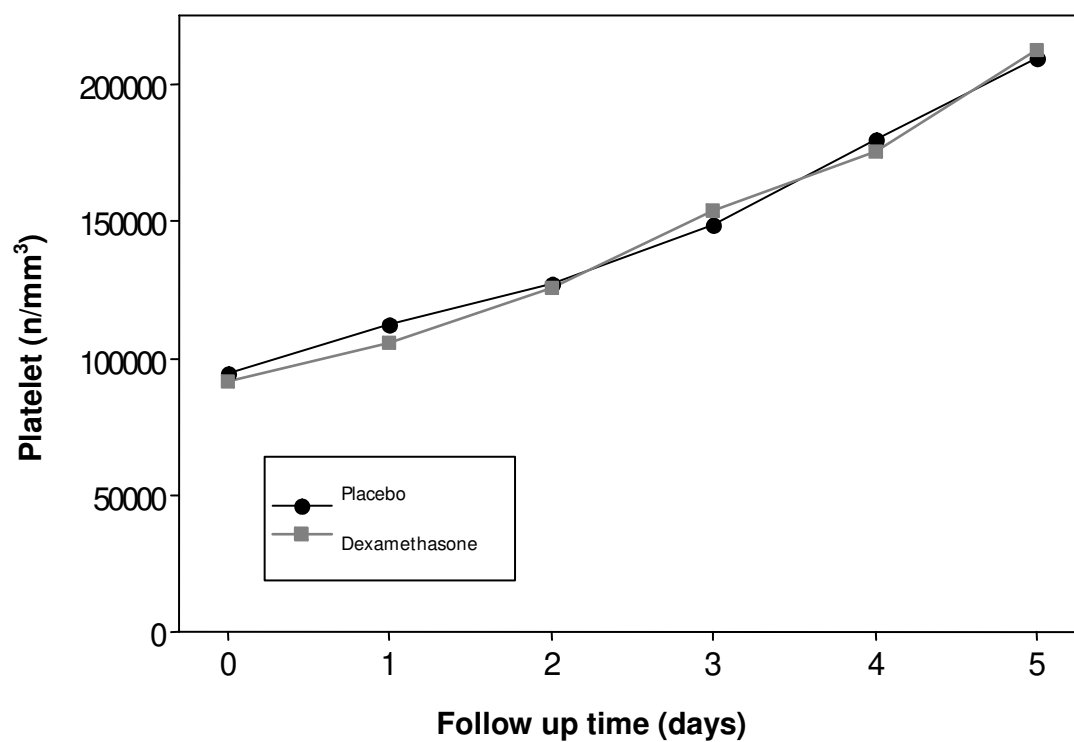


Figure 2: Platelet recovery according to treatment received

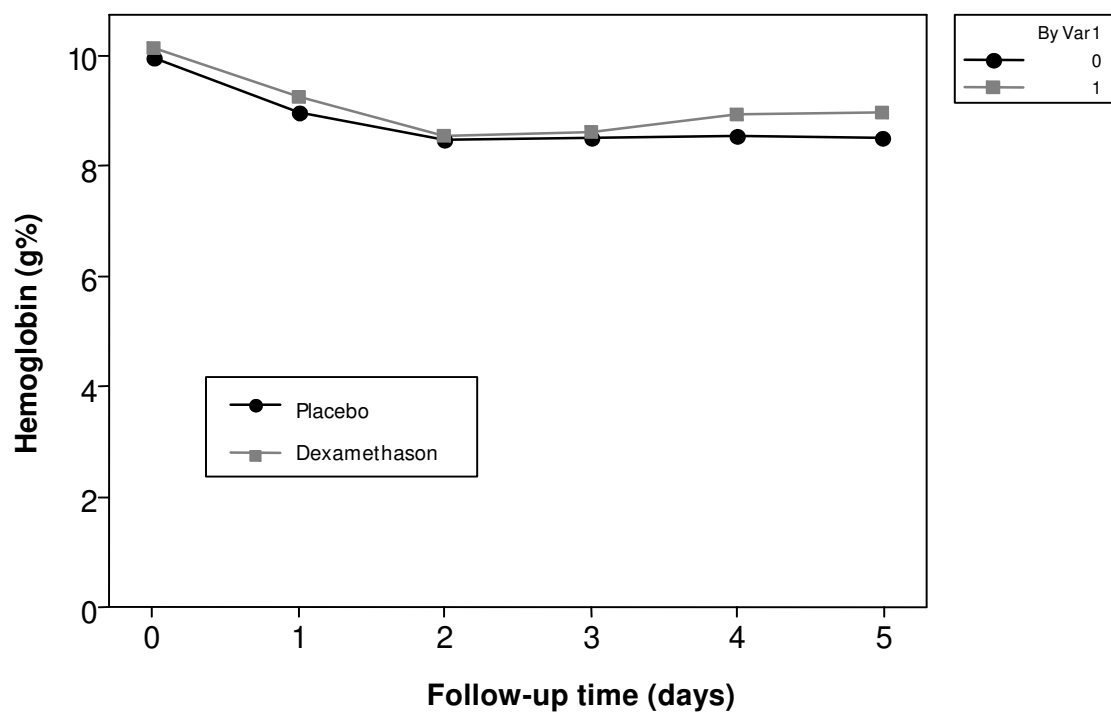


Figure 3: Hemoglobin behavior according to treatment

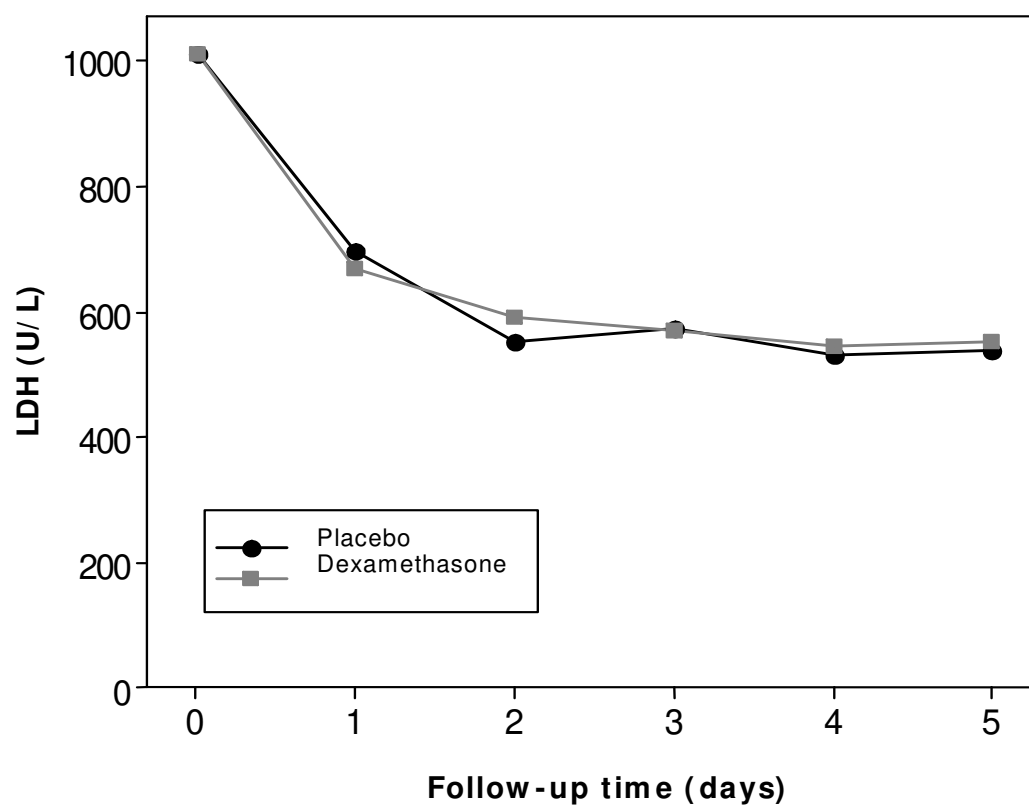


Figure 4: LDH recovery according to treatment

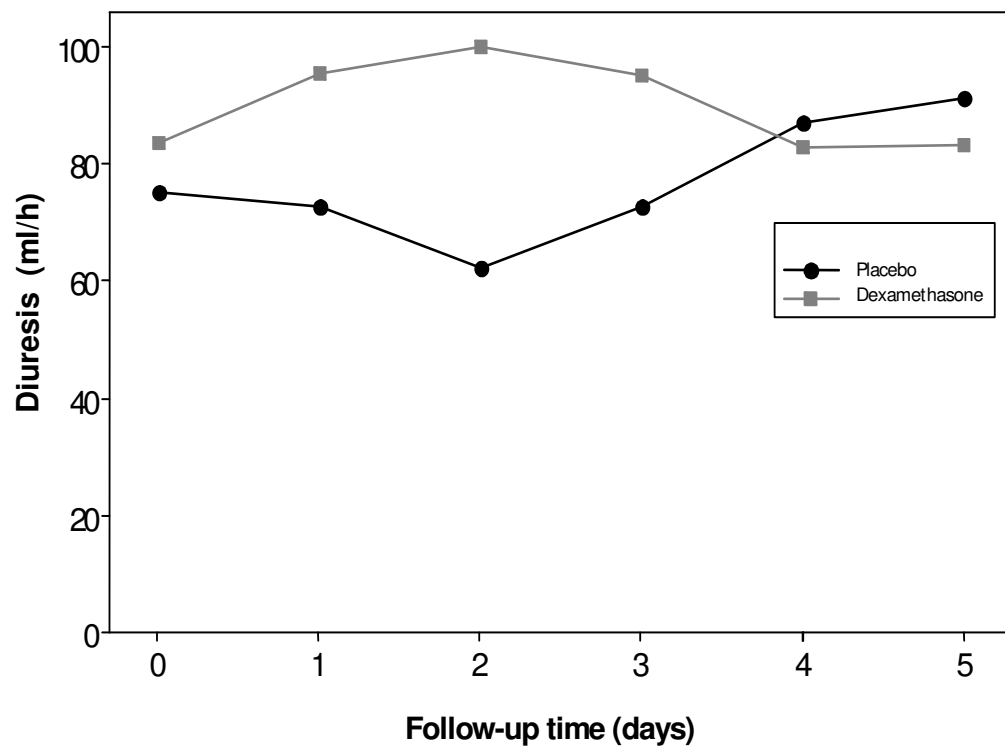


Figure 5: Diuresis behavior according to treatment

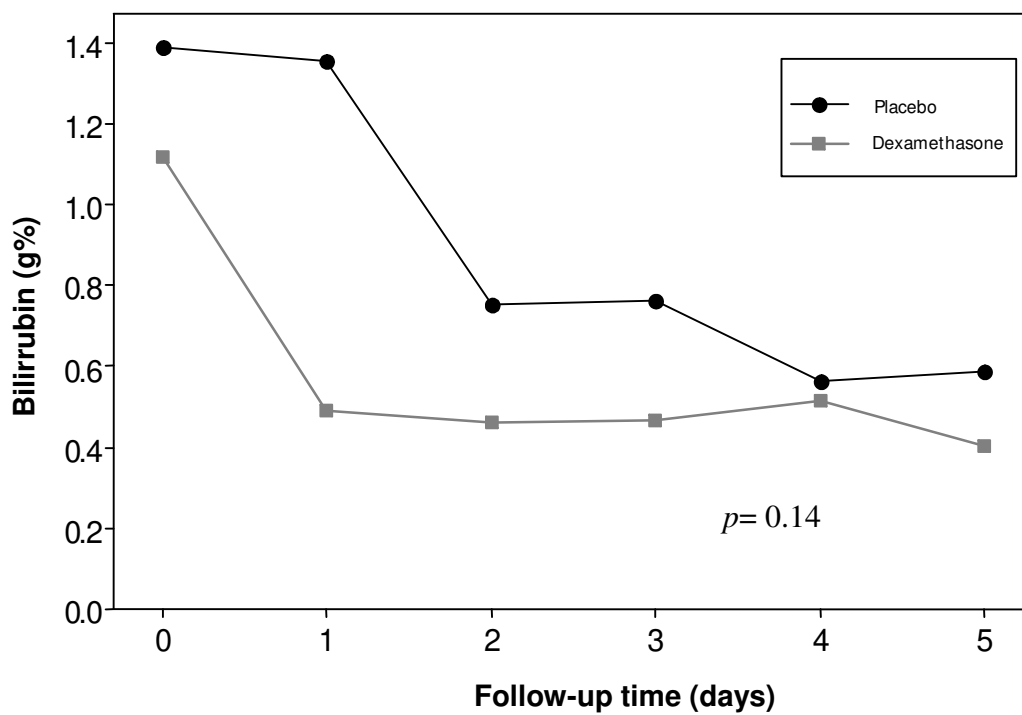


Figure 6: Bilirubin recovery according to treatment

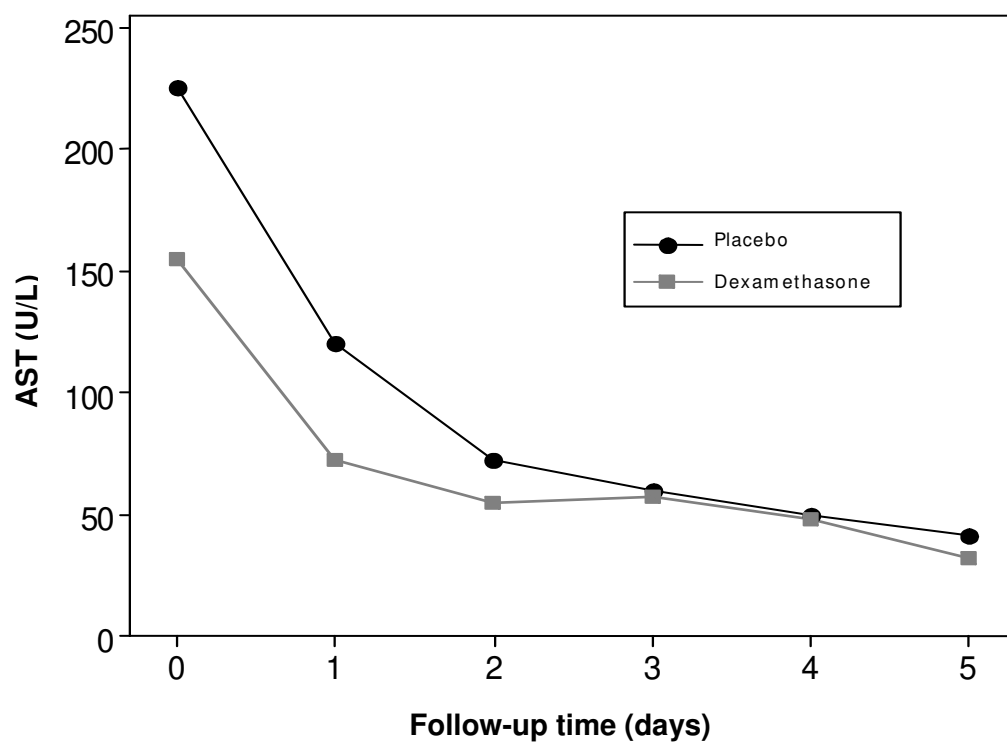


Figure 7: AST recovery according to treatment

Table I. Baseline characteristics

Characteristics	Dexamethasone n=56	Placebo n=49	<i>p</i>
Age (y)*	25,5 ± 5,7	28,1 (7,9)	0,06
Parity (n, %)			
0	33 (58,9)	24 (49,0)	0,52
1 – 2	18 (32,1)	18 (36,7)	
≥ 3	5 (8,9)	7 (14,3)	
Weight (kg)*	68,7 ±12,9	73,1 ±9,5	0,21
White race (n, %)	9 (16,4)	5 (10,4)	0,23
Diagnosis			
• Severe preeclampsia (pure or superimposed)	48 (85,7)	37 (75,5)	0,18
• Eclampsia	8 (14,3)	12 (24,5)	
Gestational age at delivery (wk)*	34,2 ±4,2	33,8 ±3,5	0,7
Gestational age at HELLP diagnosis (wk)*	32,4 ±4,8	30,9 ±7,3	0,38
Antenatal steroids for fetal lung maturity (n, %)	18 (33,3)	20 (42,6)	0,34
Cesarean delivery (n, %)	42 (75,0)	42 (85,7)	0,17
Complete HELLP syndrome (n, %)	42,9 (24)	40,8 (20)	0,83
Systolic BP at diagnosis (mmHg)*	158,7 (26,6)	156,2 (25,1)	0,83
Diastolic BP at diagnosis (mmHg)*	107,5 (19,6)	105,9 (17,8)	0,66
Platelets at diagnosis (n/mm ³)*	91.232 ± 44.984	94.465±57.085	0,85
Platelets ≤ 50.000/mm ³ (n, %)	9 (16,0)	9 (18,4)	0,76
LDH at diagnosis (g%)*	1101,3±1500	1019,5±1282	0,97
AST g% at diagnosis (g%)*	154,9±241	239,5±371	0,17

*Data given as mean ± SD

BP- blood pressure

LDH- lactate dehydrogenase

AST- aspartate aminotransferase

Table II. Complications according to treatment

Complication *	Dexamethasone (n=56)		Placebo (n=49)		<i>P</i>
	n	%	n	%	
Acute pulmonary edema	2	3,6	5	10,2	0,17
Hemorrhagic manifestation	20	35,7	16	32,7	0,74
Acute renal failure	9	16,1	12	24,5	0,28
Oliguria	27	48,2	22	44,9	0,73
Any complication	37	66,1	25	51,0	0,12
Death	2	3,6	2	4,1	0,89

* Each patient may have more than one complication

Table III. Length of hospital stay, scheme change and blood transfusion according to treatment

Characteristics	Dexamethasone (n=56)		Placebo (n=49)		<i>P</i>
	n	%	n	%	
Scheme change (n, %)	7	12,5	10	18,8	0,27
Blood transfusion (n, %)	16	28,6	19	38,8	0,27
Duration of hospital stay (days)					
• Variation	1-33		3-18		
• Median	9		11		0,20
• Mean $\pm$ SD	10,2 $\pm$ 5,3		10,5 $\pm$ 3,5		0,72

5. Discussão

O presente estudo não comprovou a efetividade do uso rotineiro da dexametasona com a finalidade de acelerar a recuperação pós-parto de pacientes com síndrome HELLP. Não houve diferença na evolução dos parâmetros laboratoriais e clínicos, na frequência de complicações maternas, na necessidade de troca de esquema terapêutico e no tempo de internamento hospitalar, entre as pacientes que receberam dexametasona, quando comparadas às que usaram placebo.

Analisando as características gerais da amostra, observamos que nossas pacientes tinham idade variando de 14 a 49 anos com média de 26,7 anos, compatível com a média de idade descrita por estudos já publicados (Isler *et al.*, 1999; Haddad *et al.*, 2000; Vallejo Maroto *et al.*, 2004; Goodwin e Mercer, 2005). Entre as 105 pacientes avaliadas, 56 pacientes (53,8%) eram primíparas e a mediana de paridade foi semelhante à descrita na literatura por alguns autores (Isler *et al.*, 1999; Martin *et al.*, 1999; Goodwin e Mercer, 2005). A frequência de eclâmpsia em nossa amostra foi de 19%, muito próxima da média

descrita de 6% a 44,2% das pacientes com síndrome HELLP descritas por outros autores (Isler *et al.*, 1999; Haddad *et al.*, 2000).

Neste estudo, encontramos o diagnóstico pré-parto em apenas 45,2% de nossas pacientes. Quando o diagnóstico foi realizado pré-parto, a idade gestacional média encontrada foi de 32,4 semanas, coincidindo com a descrita por outros autores apontando uma idade gestacional em torno de 30-34 semanas a época do diagnóstico (Maggann e Martin, 1999, Isler *et al.*, 1999; Haddad *et al.*, 2000; Vallejo Maroto *et al.*, 2004).

Em relação à classificação da síndrome HELLP, observou-se que 41,9% das pacientes tinham diagnóstico da forma completa. Essa frequência é semelhante à encontrada em outros centros (Audibert *et al.*, 1996), em que se descreve 48,5% das pacientes preenchendo todos os critérios de Sibai (Sibai, 1990) para síndrome HELLP.

O valor de separar um diagnóstico de doença parcial ou incompleta tem sido questionado por vários autores que encontraram prognóstico semelhante quando se comparam mulheres com a síndrome “incompleta” e com pré-eclâmpsia sem HELLP (Audibert *et al.*, 1996). Outros autores, porém, sugerem que a morbimortalidade está aumentada em pacientes com a síndrome incompleta, (Martin *et al.*, 2006). Dessa forma a síndrome “incompleta” ou parcial é considerado por autores um diagnóstico válido, com um quadro clinicamente significativo e que deve ser utilizado (Sibai, 2004a; Barton e Sibai, 2004; Santos *et al.*, 2004; Martin *et al.*, 2006).

Em relação aos grupos de comparação, ambos (dexametasona e placebo) eram semelhantes em relação à idade, paridade, peso, cor, idade gestacional no parto, idade gestacional na ocasião do diagnóstico de Síndrome HELLP, frequência de utilização de corticoterapia antenatal para maturidade pulmonar fetal, gravidade da síndrome HELLP e frequência de parto operatório. A frequência de Síndrome HELLP completa foi semelhante nos dois grupos, assim como as médias de pressão arterial sistólica e diastólica na admissão, a contagem plaquetária e a dosagem de DHL e AST na admissão.

Desta forma, consideramos que os dois grupos são semelhantes e podem ser comparados e que os resultados encontrados não se devem a uma diferença entre as características dos elementos dos grupos.

A presença de morbidades encontrada na nossa amostra (59% das pacientes) foi bastante elevada e não se constataram diferenças na frequência de morbidades entre os dois grupos, considerando-se tanto cada complicação em separado como a presença de qualquer complicação. Apesar de inquietadora, a elevada taxa de complicações corrobora que as pacientes com síndrome HELLP incluídas no presente estudo eram graves o suficiente para comprovar os resultados obtidos, apesar de nem todas terem o diagnóstico de HELLP completa e de existirem algumas pacientes com classe 3 de Martin (14,3%).

Resultados semelhantes foram descritos por outros autores. Fonseca *et al.* encontraram resultados semelhantes em seu ensaio clínico realizado em 2005 (Fonseca et al., 2005). Bouchnak *et al.*, em um pequeno ECR, avaliando o

benefício pós-parto da corticoterapia, apesar de terem encontrado diferença no comportamento dos parâmetros clínicos e laboratoriais, também não descreveram redução da morbidade materna (Bouchnak *et al.*, 2005).

Um problema apontado na revisão sistemática de Matchaba e Moodley, disponível na Biblioteca Cochrane, é que para avaliar morbidades mais graves e mortalidade, que constituem eventos raros, seria necessário um maior tamanho da amostra, de forma que pequenos ensaios clínicos não seriam conclusivos (Matchaba e Moodley, 2004). Somente uma metanálise de grandes ensaios clínicos randomizados poderia garantir o tamanho amostral necessário para evidenciar diferença significativa em eventos com baixa frequência.

Dentre estas, as complicações hemorrágicas em suas diversas formas apresentaram elevada frequência: 34,3%. A frequência geral de complicações descrita na literatura varia de 24% a 38% (Maggann e Martin, 1999; Haddad *et al.*, 2000).

Na literatura, não encontramos estudos que se referem a complicações hemorrágicas de forma mais ampla. Apenas as formas de hemorragia mais graves, como CIVD (coagulação intravascular disseminada) são descritas e quantificadas. Entre as principais formas de complicações hemorrágicas descritas, as mais citadas são as coagulopatias de consumo, os hematomas de ferida operatória, os hematomas subcapsulares (íntegro ou roto) e hemorragias intracranianas. O hematoma de ferida operatória é uma das mais frequentes, encontrada entre 14% a 26% dos

casos descritos na literatura (Isler *et al.*, 1999; Audibert *et al.*, 1996) e em 25% das pacientes do nosso estudo.

A coagulopatia de consumo é encontrada em cerca de 1,7% a 38% dos casos (Haddad *et al.*, 2000; Martin *et al.*, 1999; Romero Arauz *et al.*, 2001; Audibert *et al.*, 1996; Sibai *et al.*, 2005) semelhante à proporção de pacientes em nosso estudo que apresentavam gengivorragia (1,9%), hematúria (8,7%) e sangramento exagerado por pontos de punção (5,8%). Não foram pesquisados sistematicamente os marcadores específicos de coagulopatia, mas podemos inferir que provavelmente as pacientes que apresentaram tais manifestações (marcadores clínicos de coagulopatia) apresentariam alterações desses parâmetros laboratoriais, caso fossem avaliados.

Não encontramos casos de sangramento hepático; uma paciente da amostra evoluiu rapidamente para coma e óbito nas 24 horas após a admissão, podendo ter sido um caso de hemorragia intra-craniana (diagnóstico não confirmado), porém há que se considerar que esses são eventos raros, presentes em cerca de 1,5% dos casos (Audibert *et al.*, 1996). O tamanho amostral certamente foi insuficiente para demonstrar sua ocorrência.

A necessidade de hemotransusão, que reflete em parte essas complicações hemorrágicas, foi alta (33,3% das pacientes), condizente com a descrita na literatura, variando de 15% a 93% (Sibai *et al.*, 1993; Roberts *et al.*, 1994; Martin *et al.*, 1997; Yalcin *et al.*, 1998; Haddad *et al.*, 2000; Mecacci *et al.*, 2001). Não encontramos diferença entre os grupos quando avaliamos a necessidade de

hemoderivados. Este resultado se contrapõe aos achados de outros autores que encontraram um efeito positivo da corticoterapia, diminuindo a necessidade de hemoderivados (Martin *et al.*, 1997; Vigil de Gracia *et al.*, 1997; Varol *et al.*, 2001).

Entretanto, a maioria desses estudos eram observacionais (Martin *et al.*, 1997; Varol *et al.*, 2001) e o ensaio clínico, apesar de possuir um grupo controle, não usava placebo (Vigil de Gracia *et al.*, 1997). Existe a possibilidade de que tenham existido vieses de seleção explicando os resultados. De forma semelhante aos nossos resultados, Fonseca *et al.* em 2005, em seu ensaio clínico randomizado incluindo 132 pacientes e Nunes *et al.*, em um estudo retrospectivo português publicado também em 2005, não encontraram esse efeito.

A oligúria em nosso estudo foi registrada em 46,7% das pacientes, enquanto em outros estudos uma menor proporção de pacientes com síndrome HELLP apresentavam oligúria, fração essa variando de 6% a 11% (Gul *et al.*, 2004; Fonseca *et al.*, 2005). A insuficiência renal aguda (presença de critérios laboratoriais) foi observada em 20% dos casos de síndrome HELLP, dados semelhantes aos descritos em estudos recentes em que a mesma situação foi observada em 13,5% a 25% dos casos (Martinez de Ita *et al.*, 1999; Mecacci *et al.*, 2001; Romero Arauz *et al.*, 2001, Basavilvazo Rodriguez *et al.*, 2003; Gul *et al.*, 2004). O comprometimento do fluxo sanguíneo renal é freqüente em casos de pré-eclâmpsia grave e síndrome HELLP, e o tratamento da oligúria é importante no sentido de evitar a progressão para insuficiência renal aguda.

Apesar da mais alta frequência de oligúria, a frequência de IRA é semelhante, o que nos permite concluir que apesar de as pacientes possivelmente terem chegado à UTI desidratadas e com fluxo sanguíneo renal diminuído, o adequado tratamento dessa condição evitou que surgissem mais casos de IRA do que o esperado.

O edema agudo de pulmão é outra complicação que pode acometer as pacientes com síndrome HELLP. Na literatura observam-se frequências de 2% a 14% entre pacientes com síndrome HELLP (Haddad *et al.*, 2000; Romero Arauz *et al.*, 2001; Fonseca *et al.*, 2005). Essa complicação esteve presente em 6,7% de nossas pacientes, compatível, portanto, com os dados encontrados mundialmente.

Corroborando os dados da literatura, que situam a mortalidade das pacientes entre 1% e 24% (Sibai, 1990), encontramos uma elevada mortalidade, correspondendo a 3,8% dos casos. Em estudo recente (Romero Arauz *et al.*, 2001) a mortalidade das pacientes com síndrome HELLP foi de 4,7%, enquanto em um estudo espanhol realizado entre pacientes internadas em UTI, a mortalidade foi duas vezes maior (Basavilvazo Rodriguez *et al.*, 2003).

Deve-se considerar que após o início das atividades da UTI obstétrica de nossa instituição, que serve de referência para todo o estado, é possível que exista uma seleção de casos mais graves para nossa unidade.

O tempo médio entre o diagnóstico da síndrome HELLP e o egresso (alta) foi de 10,3 dias, semelhante ao encontrado na literatura analisando-se populações semelhantes (Yalcin *et al.*, 1998; Fonseca *et al.*, 2005). Redução da duração do

internamento hospitalar foi encontrada por outros autores em estudos retrospectivos (Martin *et al.*, 1997; Varol *et al.*, 2001) e em ensaios clínicos anteriores (Yalcin *et al.*, 1998). No nosso estudo, não houve diferença de duração da hospitalização entre os grupos. Acreditamos que nossos achados, corroborando os de Fonseca e colaboradores (2005), sejam mais confiáveis, já que ambos são ECR com controle adequado e casuística maior do que em estudos anteriores.

O internamento prolongado é reflexo da gravidade da doença, implicando em necessidade de maior permanência hospitalar até a compensação do quadro.

Por questões éticas, ao desenharmos o estudo, criamos a possibilidade de “resgate” de dexametasona e incluímos esta troca de esquema como uma variável. Essa conduta era considerada caso a paciente em uso da medicação do grupo para qual havia sido alocada, viesse evoluindo com piora do quadro dentro dos quatro dias de medicação ou após esse período persistisse sem sinais de melhora. Nessa situação, iniciava-se dexametasona na apresentação disponível no serviço e dose de 10mg IV a cada 12 horas, mantendo-se por dois dias.

Além da questão ética, pretendíamos com a avaliação dessa variável flagrar se o comportamento de um grupo era diferente do outro, tornando necessário um maior número de modificações de conduta. Esta variável ainda não havia sido descrita na literatura, porém consideramos útil na avaliação da eficácia terapêutica no contexto de um ensaio clínico randomizado. Não houve diferença em relação à necessidade de esquema de resgate entre os grupos.

Vários estudos, tanto retrospectivos (Martin *et al.*, 1997; Tompkins e Thiagarajah, 1999; O'Brien 2000; Nunes *et al.*, 2005) quanto ECR (Magann *et al.*, 1994b; Yalcin *et al.*, 1998; Isler *et al.*, 2001; Bouchnak *et al.*, 2005, van Runnard Heimel *et al.*, 2006) vinham apontando um efeito benéfico da dexametasona no padrão de recuperação puerperal das pacientes com síndrome HELLP, tanto no que diz respeito a parâmetros clínicos (pressão arterial e diurese) quanto laboratoriais.

No presente estudo, foi encontrado um comportamento semelhante entre os grupos em relação à curva de recuperação dos parâmetros laboratoriais (contagem plaquetária, concentração de hemoglobina, AST e DHL sérica) e da diurese, achados semelhantes aos descritos por Fonseca e colaboradores, em 2005.

Vale ressaltar que os estudos que indicavam benefício da corticoterapia tinham falhas metodológicas já detalhadas anteriormente, mas que envolviam principalmente o desenho (nos estudos retrospectivos) e o pequeno tamanho da amostra (nos ECR). Assim, a força dessa conclusão era limitada em virtude do pequeno número de pacientes envolvidas em cada estudo, à ausência de mascaramento e controle com placebo (Tompkins e Thiagarajah, 1999; Martin *et al.*, 1997; Varol *et al.*, 2001; Isler *et al.*, 2001; Nunes *et al.*, 2005).

Revisando os bancos de dados Medline, Lilacs/SciELO e o registro de ensaios clínicos controlados da Biblioteca Cochrane, constatamos que o nosso estudo representa o segundo ensaio clínico randomizado placebo-controlado com adequado cálculo amostral e com casuística expressiva avaliando a terapia com dexametasona para síndrome HELLP. Portanto, os dois maiores ECR com

duplo mascaramento realizados até o presente momento, provavelmente não de forma coincidente, apresentaram ambos resultados semelhantes apontando para a falta de benefício da corticoterapia na síndrome HELLP.

Uma crítica importante ao nosso estudo, que também foi feita ao ECR de Fonseca (O'Brien, 2006), é o fato de termos incluído pacientes de diferente gravidade, portadoras tanto de HELLP completa como parcial e também pacientes da Classe 3 de Martin. Essa crítica toma força ao considerar a análise *post hoc* realizada por Fonseca e colaboradores (2005), quando se encontrou uma recuperação plaquetária mais rápida no subgrupo de pacientes da classe I de Martin.

Poderia ser argumentado por alguns que a inclusão de pacientes com formas suaves da doença pode ter diminuído o impacto causado pela corticoterapia na análise geral. É possível, segundo esse raciocínio, que analisando o subgrupo de pacientes com doença mais grave, possa ser evidenciado algum efeito da corticoterapia.

Como Fonseca coloca em sua réplica às críticas (Fonseca, 2006), a noção de que a resposta da corticoterapia seria diferente de acordo com a gravidade da síndrome HELLP era algo desconhecido na ocasião em que nosso estudo foi desenhado. Desta forma, o protocolo original não previa a seleção apenas de pacientes com quadro mais grave.

Em nossa amostra, a frequência de pacientes com síndrome HELLP que apresentavam todas as alterações laboratoriais descritas nos critérios de Sibai foi de apenas 41,9%. Ao avaliarmos as pacientes segundo a classificação de

Martin, no entanto, 85,7% das pacientes pertenciam às classes I e II de Martin, sendo, portanto, candidatas à corticoterapia segundo o próprio autor (Martin *et al.*, 2006). Além disso, a elevada frequência de complicações corrobora a gravidade dessas pacientes. Assim, embora também fossem incluídas pacientes com diferente gravidade, acreditamos que a amostra reflete a população de pacientes de síndrome HELLP, não sendo subestimada. Cumpre destacar que, dos quatro óbitos, dois corresponderam a pacientes com diagnóstico de Síndrome HELLP incompleta (Apêndice 5).

É importante lembrar que algumas pacientes com HELLP podem apresentar gravidade relacionada à função hepática, por exemplo, sem obrigatoriamente ter plaquetopenia importante ou vice-versa. Em 2003, foi demonstrado não existir correlação entre a plaquetopenia e a lesão hepática apresentada pela paciente (Rychel e Williams, 2003). Desta forma, a classificação de Martin pode não prever as complicações hepáticas que as pacientes podem apresentar e usar então apenas a contagem plaquetária com a finalidade de prever a gravidade da paciente pode ser falha.

Cumpre chamar atenção que alguns ECR anteriores como, por exemplo, o de Magann, publicado em 1994, excluíram as pacientes da classe I de Martin, considerando sua extrema gravidade.

A síndrome HELLP é uma doença rara, e suas formas mais graves, mais raras ainda. Para avaliar apenas as pacientes mais graves, que possivelmente são aquelas que se beneficiam mais da corticoterapia, como mostrou o estudo

de Fonseca, seria necessário envolver diversos centros para atingir o tamanho amostral adequado, com poder suficiente para determinar desfechos pouco freqüentes, como o óbito. Sugerimos para o futuro a realização de ensaios clínicos multicêntricos, tornado possível então a inclusão apenas das pacientes mais graves, que possivelmente se beneficiariam da dexametasona, para esclarecimento do papel dessa droga, nessa circunstância.

Por outro lado, uma das críticas realizadas por O'Brien ao ensaio clínico de Fonseca diz respeito à dose de corticóide utilizada, que variou de paciente a paciente e foi considerada inferior à necessária (O'Brien, 2006).

Com a finalidade de eliminar essa possível fonte de confusão, decidimos padronizar a dose de dexametasona, utilizando esquema único para todas as pacientes e eliminando a possibilidade de que a dose pudesse em algum caso ter sido insuficiente. O esquema adotado durou quatro dias e representa a duração máxima que era feita de corticóide em nosso serviço para síndrome HELLP, com uma dose de dexametasona de 20mg/dia. Essa dose é considerada suficiente pelos autores para que o efeito terapêutico da droga seja atingido (Fonseca *et al.*, 2005; O'Brien, 2006), não existindo em nosso estudo, portanto, a possibilidade aventada por O'Brien de a dose da medicação ter sido insuficiente para obter seu efeito terapêutico.

Outra crítica importante ao ECR publicado em 2005 (Fonseca *et al.*, 2005) foi a inclusão de pacientes gestantes e puérperas (O'Brien, 2006), o que poderia tornar a amostra heterogênea. Gestantes e puérperas com síndrome HELLP

são duas situações que representam cenários clínicos diferentes, tornando difícil então a comparação entre os grupos. Os autores do ECR consideram, porém, que como os dois grupos eram constituídos por proporções semelhantes de gestantes e puérperas, esse argumento não poderia ser utilizado. Fonseca et al. também analisaram de forma separada os grupos (gestantes e puérperas), demonstrando que os resultados encontrados se mantêm inalterados mesmo estratificando as pacientes. Deve-se, contudo, ressaltar que, quanto mais se estratifica uma amostra, reduz-se o poder necessário para evidenciar diferenças que eventualmente possam existir entre os subgrupos.

Acreditamos na diferença entre pacientes gestantes e puérperas. Pacientes puérperas são consideradas, do ponto de vista obstétrico, “resolvidas”, visto que o parto representa um marco fundamental no curso da doença. A resposta para a pergunta sobre o efeito da corticoterapia em cada um desses grupos só poderá ser obtida idealmente de forma separada. Por isso, de forma diferente da realizada por Fonseca, com o objetivo de obter uma amostra mais homogênea, optamos por avaliar o impacto da corticoterapia apenas no puerpério. Tomamos esta decisão tanto para tornar homogênea nossa amostra, como também para evitar possíveis problemas éticos pertinentes à realização de corticoterapia antenatal, o intervalo entre droga e parto, e a necessidade de se postergar o parto.

O foco deste estudo, portanto, foi avaliar se a corticoterapia poderia ou não modificar a evolução pós-parto de pacientes com síndrome HELLP. Não foi nosso objetivo avaliar como a corticoterapia atuaria sobre a síndrome HELLP durante a gravidez. Essa questão permanece em aberto e ensaios clínicos

placebo-controlados com maior número de pacientes são necessários para o seu esclarecimento.

Os resultados do presente estudo não corroboram o uso rotineiro de dexametasona nas pacientes com síndrome HELLP. Para avaliação de pacientes com formas mais graves da doença, são necessários ainda novos estudos randomizados duplamente mascarados e placebo-controlados. Como o número de casos de pacientes com essa forma da doença é pequeno, seria importante a realização de estudos multicêntricos e, futuramente, uma nova revisão sistemática, conforme já proposto anteriormente (Matchaba e Moodley, 2004). Outro ponto requerendo mais estudos é a terapia com dexametasona em pacientes com síndrome HELLP ainda gestantes. Até que esses estudos sejam conduzidos, sugerimos que a dexametasona não seja administrada de rotina em pacientes com síndrome HELLP, salvo em casos mais graves, de acordo com o julgamento clínico do médico assistente.

6. Conclusões

ARTIGO 1

Em pacientes com síndrome HELLP submetidas a um ensaio clínico realizado com finalidade de avaliar a eficácia da corticoterapia em pacientes com síndrome HELLP, determinou-se que:

- A idade média das pacientes foi de 26,7 anos com desvio-padrão de 6,9 anos, a mediana da paridade foi igual a um, a idade gestacional média na admissão foi de 33,6 semanas.
- Entre as pacientes que tiveram o diagnóstico da síndrome HELLP na gestação, a idade gestacional média foi de 32,4 semanas.
- O classificação do distúrbio hipertensivo nessas pacientes foi eclâmpsia em 9%, hipertensão crônica agravada pela gestação em 8,6% e pré-eclâmpsia grave em 72,4% ; 41,9% apresentavam síndrome HELLP completa.
- No momento da admissão, a concentração de hemoglobina média foi de 10g/dL, a contagem plaquetária média foi de 92.839/mm³, a DHL sérica média foi de 1011mg%, a AST sérica média foi de 189mg%, a ALT sérica média foi de 183mg%,e bilirrubinas sérica média foi de 1,24mg%).

- Os parâmetros clínicos médios na época do diagnóstico da síndrome HELLP foram: 157mmHg de pressão arterial sistólica, 106mmHg de pressão arterial diastólica e 80ml/hora de diurese.
- Manifestações hemorrágicas ocorreram em 33,3%, hemotransfusão em 33,3%, oligúria em 46,7%, insuficiência renal aguda em 20%, edema agudo de pulmão em 6,7% e óbito em 3,8% das pacientes.

ARTIGO 2

Comparando pacientes com síndrome HELLP recebendo dexametasona ou placebo no pós-parto, observou-se que:

- Não houve diferença entre os grupos em relação aos parâmetros laboratoriais durante e após o tratamento (hematimetria, contagem de plaquetas, DHL, transaminases e bilirrubinas).
- Não houve diferença entre os grupos em relação diurese durante e após o tratamento.
- Não houve diferença entre os grupos em relação a frequência de complicações maternas: edema agudo de pulmão, hemorragias, insuficiência renal e óbito.
- Não houve diferença entre os grupos em relação a necessidade de esquema de resgate terapêutico durante o período de observação.
- Não houve diferença entre os grupos em relação o tempo transcorrido entre a primeira dose da medicação (dexametasona ou placebo) e o egresso (alta ou óbito).

7. Referências Bibliográficas

Abraham KA, Connolly G, Farrell J, Walshe JJ The HELLP syndrome, a prospective study **Ren Fail** 2001; 23:705-13.

ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Hypertension in Pregnancy. Technical Bulletin No.: 219. Washington, DC: The College; 1996.*

Amorim MMR, Katz L, Ávila MB, Araújo DE, Valença M, Albuquerque CJM, et al. Perfil Das Admissões Em Uma Unidade De Terapia Intensiva Obstétrica Em Uma Maternidade Brasileira. **Rev Bras Saúde Materno Infantil** 2006; 6:55-62.

Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. **Am J Obstet Gynecol** 1996; 175:460-4.

Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. **J Pediatr**. 1991; 119:417-23.

Barton JR; Sibai BM Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. **Clin Perinatol** 2004; 31:807-33.

Basavilvazo Rodriguez A, Pacheco Perez C, Lemus Rocha R, Martinez Perez JM, Martinez Martinez A, Hernandez-Valencia M. Maternal and perinatal surgical complications in low platelet count for HELLP syndrome in severe preeclampsia-eclampsia in intensive care. **Ginecol Obstet Mex** 2003; 71:379-86.

Bouchnak M, Souissi K, Ouragini H, Abbes Z, Douiri H, Maghrebi H. Maternal benefit of postpartum corticosteroid therapy in patients with HELLP (hemolysis elevated liver enzymes low platelets count) syndrome. **Tunis Med.** 2005; 83:473-6.

Briggs R, Chari RS, Mercer B, Sibai B. Postoperative incision complications after cesarean section in patients with antepartum syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP): does delayed primary closure make a difference? **Am J Obstet Gynecol** 1996; 175:893-6.

Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. **J Pediatr** 1978; 93:120-2.

CID-10. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde. 10ª Revisão. Organização Mundial de Saúde. Centro Colaborador da OMS para a Classificação das Doenças em Português. São Paulo: EDUSP; 1997.

CONSORT, 2005: Disponível em URL: <http://www.consort-statement.org/> (acesso em julho de 2007).

Dawson LM, Parfrey PS, Hefferton D, Dicks EL, Cooper MJ, Young D. et al. Familial risk of preeclampsia in Newfoundland: a population-based study. **J Am Soc Nephrol**, 2002; 13:1901-6.

Dreyfus M, Tissier I, Ndocko MA, Denoual I, Baldauf JJ, Ritter J. Corticosteroid therapy for conservative management in marginally-viable pregnancy complicated by HELLP syndrome. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** 1999; 85:233-4.

Fonseca JE, Mendez F, Catano C, Arias F. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. **Am J Obstet Gynecol** 2005; 193:1591-8.

Fonseca JE - *Am J Obstet Gynecol* - December 2006; 195(6); e15-e17.

Giannubilo SR, Tranquilli AL, Santolini C, Principi F, Mancinelli R, Littarru GP. Placental CoQ10 levels in HELLP syndrome. **Biofactors**. 2005; 2:159-63.

Gomes MN. Medicina baseada em evidências: princípios e práticas. Editora Reichmann e Affonso. Rio de Janeiro. 32-35, 2001.

Goodwin AA, Mercer BM. Does maternal race or ethnicity affect the expression of severe preeclampsia? **Am J Obstet Gynecol** 2005; 193:973-8.

Gul A, Aslan H, Cebeci A, Polat I, Ulusoy S, Ceylan Y. Maternal and fetal outcomes in HELLP syndrome complicated with acute renal failure. **Ren Fail** 2004; 26:557-62.

Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. **Am J Obstet Gynecol** 2000; 183:444-8.

Helguera-Martinez AM, Tenorio-Maranon R, Vigil-de Gracia PE, Garcia-Caceres E. HELLP syndrome. Analysis of 102 cases. **Ginecol Obstet Mex** 1996, 64:528-33

Heller CS, Elliott JP. High-order multiple pregnancies complicated by HELLP syndrome. A report of four cases with corticosteroid therapy to prolong gestation. **J Reprod Med** 1997; 42:743-6.

Heyborne KD, Burke MS, Porreco RP. Prolongation of premature gestation in women with hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. A report of five cases. **J Reprod Med** 1990; 35:53-7.

Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Maggann EF, Martin JN. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. **Am J Obstet Gynecol** 1999, 181:924-8.

Isler CM, Barrilleaux PS, Magann EF, Bass JD, Martin JN Jr. A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. **Am J Obstet Gynecol** 2001;184:1332-7.

Kawabata I, Nakai A, Takeshita T. Prediction of HELLP syndrome with assessment of maternal dual hepatic blood supply by using Doppler ultrasound. **Arch Gynecol Obstet** 2006; 274:303-9.

Killam AP, Dillard Jr SH, Patton RD, Pederson PR. Pregnancy-induced hypertension complicated by acute liver disease and disseminated intravascular coagulation. **Am J Obstet Gynecol**, 1975; 123:823.

Kim HY, Sohn YS, Lim JH, Kim EH, Kwon JY, Park YW, Kim YH. Neonatal outcome after preterm delivery in HELLP syndrome. **Yonsei Med J** 2006; 47:393-8.

Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. **N Engl J Med**, 1997; 337:69-76.

Magann EF, Bass D, Chauhan SP, Sullivan DL, Martin RW, Martin Jr JN. Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP). **Am J Obstet Gynecol** 1994a; 171:1148-53.

Magann EF, Perry KG Jr, Meydrech EF, Harris RL, Chauhan SP, Martin JN Jr. Postpartum corticosteroids: accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). **Am J Obstet Gynecol** 1994b; 171:1154-8.

Magann EF, Washburne JF, Sullivan CA, Chauhan SP, Morrison JC, Martin Jr JN. Corticosteroid-induced arrest of HELLP syndrome progression in a marginally-viable pregnancy. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, 1995; 59:217-9.

Maggann EF, Martin Jr JN. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. ***Clin Obstet Gynecol*** 1999; 42:532-50.

Malvino E, Munoz M, Ceccotti C, Janello G, Mc Loughlin D, Pawlak A, et al. Maternal morbidity and perinatal mortality in HELLP syndrome. Multicentric studies in intensive care units in Buenos Aires area. *Medicina (B Aires)*. 2005; 65:17-23.

Martin Jr JN, Blake PG, Lowry SL. et al: Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis elevated liver enzymes, and low platelet count: How rapid is postpartum recovery? ***Obstet Gynecol***, 1990; 76:737-41.

Martin Jr JN, Stedman CM. Imitators of preeclampsia and HELLP syndrome. ***Obstet Gynecol*** 1991; 18:181-98.

Martin Jr JN, Blake PG, Perry Jr KG, Maccaul JF, Hess LW, Martin RW. The natural history of HELLP syndrome: Patterns of disease progression and regression. ***Am J Obstet Gynecol***, 1991; 164:1500-13.

Martin Jr JN, Files JC, Blake PG, Perry Jr KG, Morrison JC, Norman PH. Postpartum plasma exchange for atypical preeclampsia-eclampsia as HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. ***Am J Obstet Gynecol***, 1995; 172:1107-27.

Martin Jr JN, Perry Jr KG, Blake PG, May WA, Moore A, Robinette L. Better maternal outcomes are achieved with dexamethasone therapy for postpartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia) syndrome. ***Am J Obstet Gynecol*** 1997; 177:1011-7.

Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. ***Am J Obstet Gynecol*** 1999; 180:1373-84.

Martin JN Jr, Thigpen BD, Rose CH, Cushman J, Moore A, May WL. Maternal benefit of high-dose intravenous corticosteroid therapy for HELLP syndrome. **Am J Obstet Gynecol** 2003;189:830-4.

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; 195:914-34.

Martinez de Ita AL, Garcia Caceres E, Helguera Martinez AM, Cejudo Carranza E. Acute renal insufficiency in HELLP syndrome. **Ginecol Obstet Mex** 1998; 66:462-8.

Matchaba P, Moodley J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2004. Oxford: Update Software.

Mecacci F, Carignani L, Cioni R, Parreti E, Mignosa M, Piccioli A. et al. Time course of recovery and complications of HELLP syndrome with two different treatments: heparin or dexamethasone. **Thromb Res** 2001;102:99-105.

Nunes F, Campos AP, Avillez T, Rodrigues R, Meirinho M [Corticosteroid therapy for patients with HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count)]. **Acta Med Port** 2005; 18:177-82.

O'Brien JM, Milligan DA, Barton JR. Impact of high-dose corticosteroid therapy for patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. **Am J Obstet Gynecol** 2000;183:921-4.

O'Brien JM, Shumate SA, Satchwell SL, Milligan DA, Barton JR. Maternal benefit of corticosteroids therapy in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets count) syndrome: Impact on the rate of regional anesthesia. **Am J Obstet Gynecol** 2002; 186:475-9.

O'Brien JM Dexamethasone, HELLP syndrome, and study design. **Am J Obstet Gynecol** 2006;195:13-4.

Roberts WE, Perry KG Jr, Woods JB, Files JC, Blake PG, Martin JN Jr. The intrapartum platelet count in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome: is it predictive of later hemorrhagic complications? **Am J Obstet Gynecol** 1994;171:799-804.

Romero Arauz JF, Lara Gonzalez AL, Ramos Leon JC, Izquierdo Puente JC. Maternal morbidity and mortality in HELLP Syndrome. **Ginecol Obstet Mex** 2001; 69:189-93.

Rychel V, Williams KP. Correlation of platelet count changes with liver cell destruction in HELLP syndrome. **Hypertens Pregnancy** 2003; 22:57-62.

Santos LC, Amorim MMR, Katz L, Albuquerque CJM. Terapia Intensiva em Obstetrícia. Rio de Janeiro: Medsi; 2004. p.63-75.

Schlembach D, Munz W, Fischer T: Effect of corticosteroids on HELLP syndrome: a case report. **J Perinat Med** 2000; 28: 502-5.

Sherer DM, Dalloul M, Stimphil R, Hellmann M, Khoury-Collado F, Osho J, Fomitcheva L, Brennan KJ, Abulafia O. Acute onset of severe hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome in a patient with a partial hydatidiform mole at 17 weeks gestation. **Am J Perinatol** 2006; 23:163-6.

Sibai BM, Taslami MM, El-Nazer A, Amon E et al. Maternal perinatal outcome associated with the syndrome hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. **Am J Obstet Gynecol** 1986; 155:501-7.

Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? **Am J Obstet Gynecol**, 1990; 162:311-6.

Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP syndrome). **Am J Obstet Gynecol**, 1993; 169:1000-6.

Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. **Obstet Gynecol** 2004a; 103:981-91.

Sibai BM. Imitators of severe pre-eclampsia/eclampsia. **Clin Perinatol** 2004b; 31:835-52.

Sibai BM e Barton JR. Dexamethasone to improve maternal outcome in women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. **Am J Obstet Gynecol** 2005; 193:1587-90.

Suresh MS. HELLP syndrome: An anesthesiologist's perspective anesth. **Clin North Am** 1998, 16: 332-48.

Thiagarajah S, Bourgeois FJ, Harbert Jr GM, Caudle MR. Thrombocytopenia in preeclampsia: associated abnormalities and management principles. **Am J Obstet Gynecol** 1984; 150:1-7.

Tompkins MJ, Thiagarajah S. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: the benefit of corticosteroids. **Am J Obstet Gynecol** 1999; 181:304-9.

Vallejo Maroto I, Miranda Guisado ML, Stiefel Garcia-Junco P, Pamies Andreu E, Marengo ML, Castro de Gavilan D. Clinical and biological characteristics of a group of 54 pregnant women with HELLP syndrome. **Med Clin** 2004; 122:259-61.

van Runnard Heimel PJ, Huisjes AJ, Franx A, Koopman C, Bots ML, Bruinse HW. A randomised placebo-controlled trial of prolonged prednisolone administration to patients with HELLP syndrome remote from term. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** 2006; 128:187-93.

Varol F, Aydin T, Gucer F. HELLP syndrome and postpartum corticosteroids. **Int J Gynaecol Obstet** 2001; 73:157-9.

Vigil-De Gracia PE, Tenorio-Marcoñón RF, Cejudo-Carranza E, Helguera-Martinez A, García-Cáceres E. Differences among pre-eclampsia, HELLP syndrome and eclampsia. Maternal Evaluation. ***Ginecol Obstet Mex***, 1996; 64:337-82.

Vigil-De Gracia PE, García-Cáceres E. Dexamethasone in the post-partum treatment of HELLP syndrome. ***Int J Gynecol Obstet*** 1997; 59:17-22.

Vigil-De Gracia P. Pregnancy complicated by pre-eclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. ***Int J Gynaecol Obstet*** 2001; 72:17-23.

Weistein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. ***Am J Obstet Gynecol*** 1982; 142:159-67.

Weistein L. Preeclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes and thrombocytopenia. ***Obstet Gynecol***; 1986; 66:657-60.

Williams KP, Wilson S. Ethnic variation in the incidence of HELLP syndrome in a hypertensive pregnant population. ***J Perinat Med*** 1999; 25:498-501.

Yalcin OT, Sener T, Hassa H, Ozalp S, Okur A. Effects of postpartum corticosteroids in patients with HELLP syndrome. ***Int J Gynecol Obstet*** 1998; 61:141-8.

Zuspan FP. Treatment of severe preeclampsia and eclampsia ***Clin Obstet Gynecol*** 1966; 9:754-92.

8. Anexos

8.1. Anexo 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido

(De acordo com os critérios da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Pesquisa)

Eu, _____, paciente matriculado no _____ com o registro ☐☐☐☐☐
☐, declaro que fui devidamente informada pelo Dr. _____ sobre as finalidades da pesquisa “USO DA DEXAMETASONA EM PACIENTES COM SÍNDROME HELLP: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO COM PLACEBO” e que estou perfeitamente consciente de que:

1. Não há ainda evidências definitivas de que a corticoterapia modifique o curso da síndrome HELLP.
2. Concordei em participar da pesquisa sem que recebesse nenhuma pressão dos médicos que participam do projeto.
3. Continuarei sendo atendida neste serviço e dispondo de toda a atenção devida, independente de minha participação na pesquisa.
4. Os exames de interesse para essa pesquisa são a conduta de rotina no caso de minha condição clínica, porém serão realizados em intervalos menores que a rotina.
5. Estou ciente de que caso eu piore do quadro durante os quatro dias de intervenção será utilizada a dexametasona venosa nas doses preconizadas pelo serviço ou se não houver melhora após os quatro dias, a mesma conduta será tomada.
6. Fui informada que se durante o trabalho, sejam observados efeitos adversos graves inesperados à medicação, o estudo será suspenso.
7. Sei ainda que caso após a análise dos primeiros 40 casos do estudo se comprove clara superioridade de um dos grupos, o estudo será interrompido.
8. Poderei abandonar o estudo a qualquer momento caso não me sinta satisfeita, sem que isso venha a prejudicar meu atendimento no referido Serviço.

Recife, _____ de _____ de _____

Assinatura da paciente _____

Assinatura do médico responsável _____

Assinatura do pesquisador _____

8.2. Anexo 2 – Ficha de coleta dos dados

PESQUISA: **Uso da dexametasona em pacientes com HELLP síndrome: ensaio clínico randomizado controlado com placebo**

Formulário número: Registro:

Data da inclusão no estudo ____/____/____

Idade anos Gesta Paridade Peso Kg

Cor: ☐ branca ☐ negra ☐ parda ☐ amarela ☐ outras

IG na admissão semanas IG na interrupção semanas

Classificação do distúrbio hipertensivo:

☐ Eclampsia ☐ Pré-eclâmpsia ☐ HAS crônica agravada pela gestação

Época do diagnóstico da síndrome HELLP: Pré-parto 1. ☐ sim 2. ☐ não

Se sim: IG no diagnóstico semanas

Pós-parto 1. ☐ sim 2. ☐ não

Se sim: Tempo entre parto e diagnóstico: dias

Corticoterapia antenatal: 1. ☐ sim 2. ☐ não

(aceleração da maturidade pulmonar fetal)

Via de parto: ☐ Transpelvino ☐ Operatório

HELLP completa: 1. ☐ sim 2. ☐ não

PARÂMETROS LABORATORIAIS NO DIAGNÓSTICO:

Hg: , mg/dl Hto , % Plaquetas / mm³

DHL mg% TGO mg% TGP mg%

BT , mg% BD , mg% BI , mg%

Fosfatase alcalina mg% TP ' ''

PAS mmHg PAD mmHg PAM mmHg

Diurese ml/h

PARÂMETROS LABORATORIAIS D1:

Hg: ,mg/dl Hto ,% Plaquetas / mm3
DHL mg% TGO mg% TGP mg%
BT , mg% BD , mg% BI , mg%
Fosfatase alcalina mg% TP ' ''
PAS mmHg PAD mmHg PAM mmHg
Diurese ml/h

PARÂMETROS LABORATORIAIS D2:

Hg: ,mg/dl Hto ,% Plaquetas / mm3
DHL mg% TGO mg% TGP mg%
BT , mg% BD , mg% BI , mg%
Fosfatase alcalina mg% TP ' ''
PAS mmHg PAD mmHg PAM mmHg
Diurese ml/h

PARÂMETROS LABORATORIAIS D3:

Hg: ,mg/dl Hto ,% Plaquetas / mm3
DHL mg% TGO mg% TGP mg%
BT , mg% BD , mg% BI , mg%
Fosfatase alcalina mg% TP ' ''
PAS mmHg PAD mmHg PAM mmHg
Diurese ml/h

PARÂMETROS LABORATORIAIS D4:

Hg: ,mg/dl Hto ,% Plaquetas / mm3
DHL mg% TGO mg% TGP mg%
BT , mg% BD , mg% BI , mg%
Fosfatase alcalina mg% TP ' ''
PAS mmHg PAD mmHg PAM mmHg
Diurese ml/h

PARÂMETROS 24 horas após suspensão:

Hg: ,mg/dl Hto ,% Plaquetas / mm³
DHL mg% TGO mg% TGP mg%
BT , mg% BD , mg% BI , mg%
Fosfatase alcalina mg% TP ' ''
PAS mmHg PAD mmHg PAM mmHg
Diurese ml/h

PARÂMETROS 48 horas após suspensão:

Hg: ,mg/dl Hto ,% Plaquetas / mm³
DHL mg% TGO mg% TGP mg%
BT , mg% BD , mg% BI , mg%
Fosfatase alcalina mg% TP ' ''
PAS mmHg PAD mmHg PAM mmHg
Diurese ml/h

COMPLICAÇÕES MATERNAS:

Edema agudo de pulmão 1. ☐ sim 2. ☐ não
Manifestações hemorrágicas 1. ☐ sim 2. ☐ não
Qual:
Gengivorragia 1. ☐ sim 2. ☐ não
Hematúria 1. ☐ sim 2. ☐ não
Sangramento exagerado por pontos de punção venosa e/ou manipulação 1. ☐ sim 2. ☐ não
Sangramento por FO (profuso ou formação de hematoma) 1. ☐ sim 2. ☐ não
Loquiação aumentada 1. ☐ sim 2. ☐ não
Insuficiência renal 1. ☐ sim 2. ☐ não
Oligúria 1. ☐ sim 2. ☐ não
Hemotransfusão: 1. ☐ sim 2. ☐ não
Acesso venoso central: 1. ☐ sim 2. ☐ não
Óbito 1. ☐ sim 2. ☐ não
Esquema de resgate: 1. ☐ sim 2. ☐ não
Tempo transcorrido entre a primeira dose (dexametasona ou placebo) e o egresso (alta ou óbito) dias

8.3. Anexo 3 – Lista de checagem

CHECK LIST

- Diagnóstico de síndrome HELLP 1. ☒ sim 2. ☐ não
- Usuárias crônicas de corticosteróides 1. ☒ sim 2. ☐ não
- Recusa da paciente ou responsáveis legais em participar do estudo 1. ☐ sim 2. ☐ não
- Uso prévio de dexametasona 1. ☐ sim 2. ☐ não
- Pacientes portadoras de condições crônicas que alterem os parâmetros laboratoriais da síndrome HELLP 1. ☒ sim 2. ☐ não

8.4. Anexo 4 – Parecer do Comitê de Ética



INSTITUTO MATERNO INFANTIL DE PERNAMBUCO

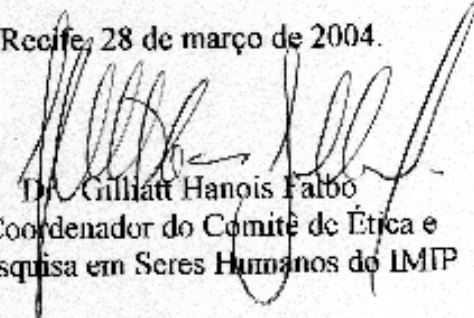
DEPARTAMENTO DE PESQUISA

COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA EM SERES HUMANOS

DECLARAÇÃO

Declaro que o projeto de pesquisa de **Leila Katz Dias Martins**, Nº 332 intitulado: **“Uso de dexametanona em pacientes com síndrome HELLP: ensaio clínico randomizado controlado com placebo”**, foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Instituto Materno Infantil de Pernambuco, em sua reunião em 05 de abril de 2004.

Recife, 28 de março de 2004.


Dr. Guillatt Hanois Falbo
Coordenador do Comitê de Ética e
Pesquisa em Seres Humanos do IMIP

8.5. Anexo 5 – Descrição dos Óbitos

CASO	IDADE	G/P	DROGA USADA	ÉPOCA DO DIAGNÓSTICO	FORMA CLÍNICA	DURAÇÃO DO INTERNAMENTO	CAUSA DO ÓBITO
1	41	5/4	Dexametasona	Pré-parto	HELLP incompleta	1	Hemorragia intracraniana
2	30	3/3	Placebo	Pós-parto imediato	HELLP completa	4	Embolia pulmonar
3	26	2/2	Dexametasona	Pós-parto	HELLP incompleta	8	Dispneia súbita Necropsia= Pielonefrite
4	26	1/1	Placebo	Pré-parto	HELLP completa	9	RA + EAP refratário