

Complicações hipertensivas na gravidez: a Síndrome HELLP e sua correlação clínica com a Pré-Eclâmpsia

João Paulo de Moura Fernandes ¹, Maria Cláudia Queiroz de Castro ¹, Lucas Gregório Batista ¹, Maria Fernanda Izaias Novais ¹, Igor Maciel Silva ¹, Luís Felipe Carvalho Pereira ¹, Francisco Davi Batista de Oliveira ¹, Sophia Alves Vieira ¹, Ana Lara dos Santos Colares ¹, Felipe Bernardo da Silva, Patrícia Rosane Leite de Figueiredo ².

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

A Síndrome HELLP é uma condição grave que afeta gestantes, caracterizada por hemólise, elevação das enzimas hepáticas e trombocitopenia. O presente estudo busca explorar a epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico, opções de tratamento e de prevenção dessa síndrome, em relação à hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia. Foi realizada a busca de artigos nas bases PubMed, SciELO e no Periódico CAPES, com os descritores “Pré-Eclâmpsia”, “HELLP Syndrome” e “Hypertension Syndrome”, no recorte temporal de 2004 a 2024. A síndrome geralmente associa-se a pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, porém, possui etiologia incerta, acreditando-se que envolva inflamação sistêmica e resposta imunológica exacerbada. A prevalência é entre 0,5% e 0,9%, com a maioria dos casos ocorrendo no terceiro trimestre. A mortalidade pode atingir a faixa de 24%, com uma taxa de morte perinatal de 40%. A sintomatologia comum envolve cefaléia, náusea, dor epigástrica e distúrbios visuais e suas complicações incluem a Coagulação Intravascular Disseminada, Insuficiência Renal Aguda, deslocamento prematuro da placenta, e desfechos materno-fetais negativos com o óbito materno em 24% dos casos, e a mortalidade perinatal em 8-37%. O diagnóstico é feito através do quadro clínico e de exames laboratoriais, com achados como a elevação dos níveis de Lactato Desidrogenase, hemoglobina reduzida e esquizócitos (indicativo de hemólise), trombocitopenia e elevação das enzimas hepáticas, além de exames de imagem como ultrassonografia e ressonância magnética, para avaliar o fígado. O tratamento é predominantemente de suporte, com ênfase na estabilização da condição da paciente e monitoramento fetal, e pode envolver tratamento medicamentoso para hipertensão, transfusões sanguíneas e consultas com especialistas. Em caso de diagnóstico após 34 semanas de gestação, o parto deve ser recomendado, com administração de corticóides para maturação pulmonar fetal. Algumas das alternativas de prevenção envolvem o uso de baixas doses de aspirina, suplementação de cálcio para casos de ingestão dietética inadequada, dieta pobre em gordura e rica em frutas e vegetais, suplementação de vitaminas C e E, prática de exercícios físicos, acompanhamento regular da gestação e da pressão arterial. Dessa forma, conclui-se que a síndrome HELLP abrange um quadro clínico que pode confundir-se com uma gestação saudável, porém, é suscetível à rápida evolução para complicações graves e fatais para a mãe e o feto, necessitando de acompanhamento regular



da gestação para detecção dos sinais e sintomas e intervenção em tempo hábil.

Palavras-chave: Síndrome HELLP, Complicações hipertensivas, Gravidez, Pré-eclâmpsia, Obstetrícia.

Hypertensive complications in pregnancy: HELLP Syndrome and its clinical correlation with Pre-Eclampsia

ABSTRACT

HELLP syndrome is a severe condition affecting pregnant women, characterized by hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia. This study aims to explore the epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment options, and prevention of this syndrome in relation to gestational hypertension and preeclampsia. A search for articles was conducted in the PubMed, SciELO, and CAPES journal databases, using descriptors "Pre-Eclampsia," "HELLP Syndrome," and "Hypertension Syndrome," within the time frame of 2004 to 2024. The syndrome is commonly associated with preeclampsia or eclampsia, but its etiology is uncertain, though it is believed to involve systemic inflammation and an exacerbated immune response. The prevalence ranges from 0.5% to 0.9%, with most cases occurring in the third trimester. Mortality can reach up to 24%, with a perinatal mortality rate of 40%. Common symptoms include headache, nausea, epigastric pain, and visual disturbances, and complications include Disseminated Intravascular Coagulation, Acute Renal Failure, premature placental abruption, and adverse maternal-fetal outcomes, with maternal death occurring in 24% of cases and perinatal mortality ranging from 8% to 37%. Diagnosis is made through clinical presentation and laboratory tests, with findings such as elevated Lactate Dehydrogenase levels, reduced hemoglobin, and schistocytes (indicative of hemolysis), thrombocytopenia, and elevated liver enzymes, in addition to imaging studies like ultrasound and magnetic resonance imaging to assess the liver. Treatment is predominantly supportive, focusing on stabilizing the patient's condition and fetal monitoring, and may involve medication for hypertension, blood transfusions, and consultations with specialists. If diagnosed after 34 weeks of gestation, delivery is recommended, with corticosteroids administered for fetal lung maturation. Preventive measures include low-dose aspirin, calcium supplementation for cases of inadequate dietary intake, a low-fat and high-fruit-and-vegetable diet, vitamin C and E supplementation, regular physical exercise, and regular prenatal and blood pressure monitoring. Thus, HELLP syndrome encompasses a clinical picture that can be mistaken for a healthy pregnancy but is prone to rapid progression to severe and fatal complications for both mother and fetus, necessitating regular prenatal monitoring to detect signs and symptoms and timely intervention.

Keywords: HELLP Syndrome, Hypertensive Complications, Pregnancy, Preeclampsia, Obstetrics.



Instituição afiliada: 1 - Graduando em Medicina na Universidade Federal do Cariri (UFCA), 2 - Mestra em Bioprospecção Molecular pela Universidade Regional do Cariri (URCA) e Docente da Universidade Federal do Cariri (UFCA).

Dados da publicação: Artigo recebido em 24 de Junho e publicado em 14 de Agosto de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p-1991-2018>

Autor correspondente: João Paulo de Moura Fernandes paulo.moura@aluno.ufca.edu.br

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A Síndrome HELLP compreende uma alteração multissistêmica que afeta gestantes e possui um prognóstico desafiador. Nesse sentido, a condição patológica foi primeiramente descrita por Weinstein em 1982. A sigla HELLP é originária da língua inglesa, apresentando indicativos do quadro clínico da paciente: H (hemólise), EL (enzimas hepáticas elevadas) e LP (trombocitopenia, do inglês “*low platelet count*”). A complicação apresentada geralmente está associada a uma situação severa de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, todavia, pode também ocorrer na ausência das respectivas condições (Mihu *et al.*, 2024).

Quanto aos seus aspectos etiológicos, isso é, a sua origem fisiopatológica, esses ainda permanecem incertos. Contudo, acredita-se que a doença é resultado de uma inflamação sistêmica associada aos mecanismos de resposta imunológica humoral. Além disso, propõe-se que o respectivo aparato originário mencionado também se associa a casos de pré-eclâmpsia e eclâmpsia, porém, por motivos ainda desconhecidos, na Síndrome HELLP, ocorre uma ativação exagerada do sistema complemento e uma maior degeneração hepática (Khalid; Mahendraker; Tonismae, 2023).

Os quantitativos epidemiológicos relativos à Síndrome HELLP demonstram uma prevalência de 0.5% a 0.9%. Apenas 30% dos casos não acontecem durante o terceiro trimestre de gestação, o que levanta suposições acerca do período crítico para a ocorrência. O índice de mortalidade varia entre 0% e 24%, com uma taxa de morte perinatal próxima aos 40% (Khalid; Mahendraker; Tonismae, 2023). Além disso, em 70% dos casos ocorrem durante a gravidez com uma frequência máxima entre a 27ª e 37ª semana. Dentre aquelas que apresentaram Síndrome HELLP, cerca de 20% foram diagnosticadas com pré-eclâmpsia severa. Ainda assim, é válido mencionar que vasta maioria das mulheres que manifestaram o quadro sindrômico pós-parto foram aquelas que tinham proteinúria e hipertensão antes do parto. Ademais, peso excessivo e edema generalizado precederam a patologia em mais de 50% dos casos (Haram; Svendsen; Abildgaard, 2009).

Outrossim, com o intuito de apresentar um diagnóstico fidedigno e eficiente,



torna-se necessária a observação de uma série de fatores associados ao quadro clínico e aos exames laboratoriais. Dentre os quais, pode-se citar: sintomas e sinais clínicos, investigação biológica, exames de imagem e biópsia hepática. Nesse sentido, em relação aos aspectos clínicos, uma série de sintomas, a exemplo de cefaléia, náusea, êmese, distúrbios visuais e dor epigástrica, demonstraram estar presentes em uma grande maioria dos casos. Ademais, é necessário observar a detecção de hemólise, função hepática comprometida e disfunção renal. Uma das maneiras de se detectar o rompimento das hemácias é através do aumento de Lactato Desidrogenase (LDH) com valores superiores a 600 UI/L nas análises sanguíneas. Exames de imagem também são importantes aliados na detecção da síndrome, como Ultrassonografia (USG) e Ressonância Magnética, uma vez que podem visualizar a hemorragia intraparenquimal e ruptura hepática (Mihu *et al.*, 2024).

As opções terapêuticas são majoritariamente de suporte, já que os acometidos podem necessitar de cuidados específicos, a exemplo de suporte ventilatório e nutricional. A primeira ação a ser desenvolvida compreende manejar esses indivíduos em centros de atenção terciária com o foco de estabilizar a sua condição biofísica com avaliações da conjuntura fetal. Posteriormente, faz-se necessário a consulta periódica a hepatologistas, obstetras e hematologistas, uma vez que pode ser necessário uma contundente transfusão sanguínea, principalmente, àqueles com hemoglobina inferior a 7 mg/dL (Khalid; Mahendraker; Tonismae, 2023).

Dessa maneira, tendo em vista as atribuições anteriormente mencionadas, o presente estudo buscou compreender a epidemiologia, a fisiopatologia, as manifestações clínicas, os diagnósticos, as opções terapêuticas e as alternativas de prevenção aos quadros de hipertensão gestacional que associam a Síndrome HELLP ao de Pré-Eclâmpsia.

METODOLOGIA

A construção da presente revisão de literatura se deu através da consulta de estudos científicos disponibilizados na íntegra de forma gratuita nas bases de dados da

PubMed (*Public Medline*), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e no Periódico CAPES. Na condução da pesquisa, foram utilizadas estratégias de busca com o objetivo de reunir informações sobre os aspectos fisiopatológicos, epidemiológicos, clínicos-diagnósticos e terapêuticos das Síndromes Hipertensivas na gravidez, refletindo sobre a Síndrome HELLP e a sua correlação clínica com o fenômeno da pré-eclâmpsia em mulheres grávidas.

Assim, foram adotados os seguintes termos para filtrar os trabalhos científicos nas bases, “*Pre-Eclampsia*”, “*HELLP Syndrome*” e “*Hypertension Syndrome*” conforme os *Descritores em Ciências da Saúde* (DeCS) e os *Medical Subject Headings* (MeSH). Tais descritores foram cruzados na modalidade da pesquisa avançada com a adoção do operador booleano “AND”. Ao longo do estudo, foram utilizados critérios de inclusão, como: (A) no idioma inglês, espanhol e português, (B) produzidos em período especificado de vinte e um anos (2004 a 2024), e os de exclusão foram: (A) trabalhos de conclusão de curso não publicados, (B) artigos que não abordaram as perspectivas delineadas pelo trabalho, (C) artigos não disponíveis na íntegra, como também (D) publicações em idiomas, os quais não fossem da compreensão dos autores.

Assim, após a aplicação desses comandos, foi possível selecionar os artigos científicos que atendiam aos requisitos definidos para esta pesquisa. Dessa forma, o compilado dos dados foi organizado no software *Microsoft Office Word* e as informações foram submetidas a uma investigação que correlacionou os parâmetros da Hipertensão Arterial na gestante com o início da pré-eclâmpsia e tardiamente da Síndrome HELLP. A análise descritiva dos dados e a síntese reflexiva desses materiais selecionados forneceram referencial para a elaboração deste estudo que foi apresentado de forma dissertativa.

RESULTADOS

Epidemiologia

A Síndrome HELLP é considerada um fator de risco na gravidez, na qual frequentemente ocorre descolamento prematuro da placenta materna, sofrimento fetal e morte perinatal, além de ter uma alta taxa de mortalidade materna e infantil. A epidemiologia dessa condição demonstra que sua frequência é baixa, ocorrendo entre

5 e 9 gestações a cada 1000. Ademais, se manifesta entre 10% e 20% dos casos de pré-eclâmpsia grave. Estudos relataram que, entre pacientes com pré-eclâmpsia, as pacientes com Síndrome HELLP têm menor idade gestacional, menor peso fetal e maior mortalidade fetal do que aquelas sem síndrome HELLP. A taxa de mortalidade pré-natal pode variar entre 7% e 60%, sendo a lesão renal aguda uma causa comum de morte materna e fetal. (Lastra & Fernández, 2020; Liu *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2022).

A condição costuma ocorrer antes do parto (70% dos casos), sobretudo no terceiro trimestre gestacional (28-40 semanas), embora também pode se manifestar antes desse período ou em até sete dias pós-parto, sendo mais comum nas primeiras 48 horas. Fatores de risco para a síndrome diferem na primeira e segunda gestações. Índice de massa corporal superior a 30kg/m² e Diabetes Mellitus foram associados à síndrome na primeira gestação, mas não na segunda. Por outro lado, na segunda gravidez, os fatores de risco mais relevantes são histórico da síndrome ou pré-eclâmpsia prematura na primeira gestação. Hipertensão crônica e gestações múltiplas são fatores de risco importantes para a síndrome na primeira e na segunda gestações (Oparaji, 2024; Lastra & Fernández, 2020; Malmstrom & Morken, 2018).

Fisiopatologia da Pré-Eclâmpsia

A fisiopatologia da pré-eclâmpsia é retratada como indefinida e foco de descobertas, tendo em vista os diversos processos imunopatológicos envolvidos (FEBRASGO, 2019; Burton *et al.*, 2019) e a falta de modelos animais pré-clínicos espontâneos para estudo dessa condição, apesar dos avanços nas tecnologias ômicas como meios de entendimento de tal enfermidade (Than *et al.*, 2018).

A pré-eclâmpsia é uma síndrome de etiologia multifatorial, envolvendo fatores genéticos, imunológicos e ambientais (Oliveira; Karumanchi; Sass, 2010) e que se manifesta num espectro variável entre as gestantes acometidas (FEBRASGO, 2019). A cura ocorre mediante a retirada da placenta (Lambert *et al.*, 2014; Amaral *et al.*, 2017).

A doença se desenvolve a partir de processos imunomediados incomuns durante a gravidez, desencadeando isquemia placentária, estresse oxidativo, perda da homeostase endotelial, inflamação, apoptose e danos estruturais (Lam; Lim; Karumanchi, 2005). Desse modo, o comprometimento da resposta vascular materna à placentação, leva ao aumento da resistência vascular sistêmica e disfunção endotelial

(FEBRASGO, 2019) e compromete múltiplos estágios de linhagens distintas de trofoblastos da placenta no centro da doença (Than *et al.*, 2018).

Ainda, sugere-se que ocorra a disfunção no sistema de coagulação-fibrinólise do sangue (Freitas *et al.*, 2013), exacerbando o estado de hipercoagulabilidade observado durante a gravidez (Lin *et al.*, 2024; Ramos; Sass; Costa, 2017) e, portanto, apresentando efeitos em múltiplos órgãos: rins - *de forma muito significativa* - (Stillman & Karumanchi, 2007), fígado, cérebro (Erez *et al.*, 2022; Ramos; Sass; Costa, 2017).

É postulado que a enfermidade desenvolve-se na existência da placenta, com ou sem o desenvolvimento fetal, ou na presença do útero, incluindo os casos de mola hidatiforme completa, gestações ectópicas - com evolução além da 20ª semana (Oliveira; Karumanchi; Sass, 2010; Dimitriadis *et al.*, 2023; Erez *et al.*, 2022). Conforme Oliveira, Karumanchi e Sass (2010), a etiopatogenia da pré-eclâmpsia pode ser dividida em três fases: (1) Desordem placentária; (2) Estresse oxidativo e resposta inflamatória; e (3) Disfunção endotelial.

1. Desordem Placentária:

Na pré-eclâmpsia de início precoce, a principal etiologia é a placenta. Já na de início tardio, a doença ocorre devido a interações entre a senescência da placenta e uma predisposição genética materna para doenças cardiovasculares e metabólicas (Burton *et al.*, 2019). Na pré-eclâmpsia de início precoce, a desordem inicia-se quando os citotrofoblastos, por não expressarem marcadores de adesão endotelial, não invadem as artérias espiraladas maternas (Phipps *et al.*, 2019).

Tal tolerância resulta na inadequação estrutural e adaptativa dos vasos maternos e, por conseguinte, no aumento do Índice de Resistência das Artérias Uterinas (IRVAS) (Dimitriadis *et al.*, 2023). A resistência vascular aumentada apresenta como fator de origem a manutenção de segmentos proximais estreitos, o que corrobora para a perfusão útero-placentária reduzida. A partir disso, o corpo da gestante ativa o sistema imune e libera citocinas, comprometendo, assim, a interface materno-fetal própria para o desenvolvimento normal da gravidez e desencadeando distúrbios sistêmicos (Lash *et al.*, 2006; Amaral *et al.*, 2017).

2. Estresse oxidativo e inflamação:

Com a invasão trofoblástica deficiente, há uma diminuição do controle da oxigenação do espaço interviloso, a placenta percebe o estresse isquêmico e ocorre o aumento do Th1 - *citocina pró-inflamatórias* - queda do Th2 e liberação de fragmentos deste anexo embrionário na circulação materna. A resposta inflamatória é acompanhada pela liberação de autoanticorpos contra o receptor de angiotensina II tipo I (AT1-AA) - relacionado ao controle da pressão arterial (Amaral *et al.*, 2017). Nesse cenário, o suprimento sanguíneo que irriga as vilosidades coriônicas ocorre na forma de "jatos intermitentes", desencadeando lesão por isquemia-reperfusão (I/R), hipóxia e infarto (Burton; Charnock-Jones; Jauniaux, 2009). Dessa forma, o ambiente placentário segue o estresse oxidativo, o estresse de retículo endoplasmático, o dano mitocondrial, a desregulação do metabolismo e a apoptose (Redman; Sargent; Staff, 2014).

A lesão por I/R produz de forma excessiva ROS (do inglês *reactive oxygen species*) e RNS (do inglês *reactive nitrogen species*) como produtos dessa respiração celular desajustada e intermitente (Than *et al.*, 2018). O tecido atacado, o placentário, principalmente o sinciciotrofoblasto, possui pouca capacidade antioxidativa, ou seja, os efeitos tóxicos dessas moléculas na célula são fatores de grande alteração homeostática. Dado o estado de injúria, há o aumento das atividades de apoptose e necrose que liberam fatores antiangiogênicos e debris na circulação materna e na placenta (Gadonski *et al.*, 2006).

Com isso, há a cascata de ativação de leucócitos sistêmicos, adesão plaquetária, vasoconstrição, resposta inflamatória generalizada citocinas pró-inflamatórias, como TNF (fator de necrose tumoral) - *principalmente o TNF- α quem induz fortemente a inflamação tecidual e a morte celular programadas* -; INF- γ (interferon-gama); IL-1 (interleucina-1); e IL-6 (interleucina-6) e levam a disfunção endotelial. Vale ressaltar que as citocinas: IL-1, IFN- γ , TNF α e IL-1 quando juntas desencadeiam a apoptose do trofoblasto, o que representa mais um agravante para a gestação (Carvalho, 2022).

3. Disfunção endotelial:

No processo inflamatório mediado por autoanticorpos há a disfunção endotelial, desencadeando a liberação de *tirosina quinase-1 solúvel fms-like* (sFlt-1) e endoglina

solúvel (sEng) e a redução do óxido nítrico - NO. Tais substâncias são responsáveis pelos impactos sistêmicos da doença, devido ao seu papel de vasoconstrição e redução do fluxo sanguíneo para os órgãos, provocando, assim, a diminuição da função renal, da angiogênese e do fator de crescimento placentário (PIGF), aspectos que corroboram para a hipertensão e para a pré-eclâmpsia (Amaral *et al.*, 2017; Sargent; Borzychowski; Redman, 2006).

Pacientes com diagnóstico de diabetes e obesidade, têm risco aumentado de liberar tais fatores pela placenta isquêmica. Paralelo a isso, gestantes que desenvolveram a pré-eclâmpsia apresentam aumento na probabilidade de serem acometidas por acidente vascular encefálico - AVE - e outras doenças do sistema cardiovascular (Cipolla & Tremer, 2024).

Fisiopatologia da Síndrome HELLP

Em primeira instância, cabe ressaltar que a fisiopatologia da Síndrome HELLP ainda é desconhecida e perpassa uma interação de múltiplos fatores etiológicos e condições clínicas adjacentes que mantêm e/ou sobrepõem-se a tal apresentação. No entanto, a Síndrome, baseada em 3 (três) sinais clínicos-laboratoriais característicos - *quadro Hemolítico, diminuição do número de trombócitos e aumento importante das enzimas hepáticas (TGO/TGP)* - é relacionada à Síndrome Hipertensivas no período pré-natal e costuma se dá pela evolução da pré-eclâmpsia ou da eclâmpsia em si (Rao *et al.*, 2016; Martins-Costa *et al.*, 2017).

Martins-Costa *et al* (2017) defendem que uma gestante com sinais de proteinúria, hipertensão arterial mantida e trombocitopenia, de leve a grave, devem ser suspeitas da Síndrome HELLP, haja vista que alguns casos passam despercebidos por outras manifestações mais vagas e de outros sistemas sem nexos causais entre si presumível.

A fisiopatologia da complicação hepato-hematológica se dá por alterações no processo de ativação plaquetária, bem como a elevação de citocinas pró-inflamatórias que promovem o vasoespasmo e culminam tardiamente no infarto hepático. O fator de ativação plaquetária (PAF) é um mediador pró-inflamatório fosfolipídico endógeno que é liberado em resposta a vários estressores biológicos e ambientais. Quando liberado,

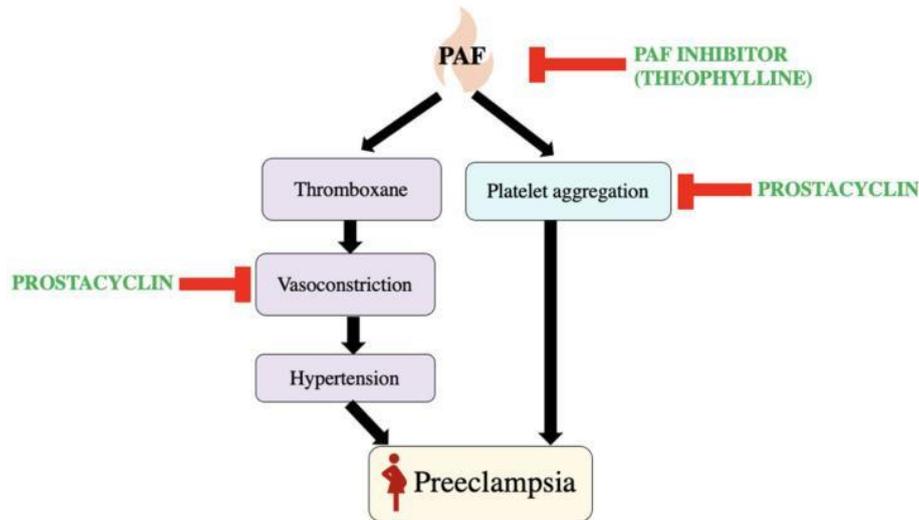
faz com que as plaquetas se agreguem, exacerbando ainda mais a hipertensão. A disfunção plaquetária - *na formação de trombos disseminados* - interrompem o fluxo circulatório do sistema hepático, acarretando a má perfusão tecidual dos hepatócitos e, por conseguinte, no surgimento de necrose isquêmicas. Também pode haver o sangramento de efeito rebote, com o aparecimento de hematomas subcapsulares (Chawla *et al.*, 2023; Grigorakis *et al.*, 2022).

O manejo da paciente é importante nesse viés da fisiopatologia da Síndrome, pois movimentos simples de transporte, moderados do impulso do vômito e até mais intensos, como contrações uterinas, propiciam os quadros hemorrágicos de risco, principalmente, nessa fase da patologia, uma vez que a pancitopenia importante (diminuição das plaquetas) que não consegue conter fisiologicamente as perdas substanciais de volume (Witsenburg *et al.*, 2005; Grigorakis *et al.*, 2022).

O PAF é um mediador inflamatório fosfolipídico sintetizado a partir da classe das fosfolipídinas e sua função está associada à embriogênese, estimulando a migração de células do endotélio, participando da angiogênese. Além disso, novos estudos associam o Fator de Ativação Plaquetária com o processo cardíaco, uma vez que esse tem ações mecânicas e eletrofísicas nas células cardíacas. O papel do PAF também é visto na modulação da filtração renal por controle da pressão nas arteríolas, pois, quando ativado, libera o Tromboxano A2 (Chawla *et al.*, 2023).

O PAF tem sido fundamental no controle da PA, mas nas pacientes com a Síndrome HELLP seus valores médios costumam ser inferiores, sendo esse um resultado do aumento da atividade do fator de ativação plaquetária acetil-hidrolase. O nível rebaixado do Fator de Ativação Plaquetária pode resultar em vasoconstrição e hipertensão arterial mantida. A própria fisiopatologia da pré-eclâmpsia está ligada ao consumo plaquetário e consequente do PAF, a sua redução brusca é indicativo de uma condição descontrolada anterior (Chawla *et al.*, 2023). Veja a **Figura 1** que contém um esquema da fisiopatologia da Síndrome.

Figura 1 - Esquema fisiopatológico do PAF nas Síndromes Hipertensivas.



Legenda: As prostaciclina são citocinas importantes na inibição da agregação plaquetária. Em uma paciente com a Pré-Eclâmpsia ou a Síndrome HELLP são inferiores, resultando na chuva de trombos e consumo plaquetário (pancitopenia). O tromboxano A2 (TXA2) e a agregação plaquetária são mecanismos promotores da vasoconstrição e manutenção da pressão em níveis elevados.

Fonte: Chawla et al (2023).

Manifestações Clínicas das Síndromes Hipertensivas

A Síndrome de HELLP manifesta-se de diversas formas, nos quadros mais leves se assemelhando a sintomas comuns da própria gestação, enquanto que nos mais graves podem levar ao óbito da gestante quanto do bebê, principalmente quando não feito o diagnóstico e o tratamento em tempo hábil (Borba *et al.*, 2022). Geralmente, o quadro das pacientes acometidas pela síndrome se manifesta com mal estar de origem indeterminada, com cefaleia, náuseas, icterícia e dor abdominal, mais comumente nas regiões epigástrica e do hipocôndrio direito (Sass; Korkes; Katz, 2018).

Esta síndrome é uma condição médica grave e a identificação dos seus sintomas precocemente pode levar a um bom prognóstico, principalmente quando associado a uma abordagem multidisciplinar para identificação das suas manifestações e diagnóstico (Machado *et al.*, 2023). As características da Síndrome HELLP, que incluem hemólise, enzimas hepáticas aumentadas e plaquetopenia, vão se manifestar na gestante por meio de sintomas e sinais clínicos sugestivos com maior incidência no terceiro trimestre de gestação, mas que também podem ocorrer no segundo trimestre ou até mesmo no pós-parto (Bernardo *et al.*, 2017).

A patologia apresenta início súbito e com maior chance de recidiva em uma futura gestação, desenvolve-se em cerca de 10-20% das grávidas com pré-eclâmpsia grave, manifestando-se por volta de 27-37 semanas de gestação e em 30% dos casos se manifesta no pós-parto, geralmente em até 48 horas e em casos mais raros acometendo até o 7º dia pós-parto. As complicações incluem Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD), Insuficiência Renal Aguda, deslocamento prematuro da placenta, e desfechos materno-fetais negativos com o óbito materno correspondendo a cerca de 24% dos casos, e a mortalidade perinatal em 8-37% dos casos (Rocha *et al.*, 2021).

A síndrome manifesta-se com alguns sinais e sintomas característicos, a **Tabela 1** expressa suas frequências de surgimento, assim o profissional que presta assistência a gestante ao notar qualquer um dos sinais ou sintomas deve realizar a investigação e iniciar o tratamento com a maior brevidade possível, tendo em vista o pior prognóstico da síndrome quando não prestado tratamento em tempo hábil. Observa-se que quanto mais precoce o quadro clínico se instala, geralmente apresenta maior gravidade e está associado também a casos de pior prognóstico perinatal, em decorrência da prematuridade e pelas dificuldades na interrupção dessas gestações (Coelho *et al.*, 2009).

Tabela 1 - Frequência dos sinais e sintomas da síndrome HELLP.

Sinal/Sintoma	Frequência
Proteinúria	86-100%
Hipertensão	82-88%
Dor epigástrica/quadrante superior direito	40-90%
Náusea e vômitos	29-84%
Cefaleia	33-61%
Distúrbios visuais	10-20%
Icterícia	5%

Fonte: Coelho *et al* (2009).

Abordagens Diagnósticas

A síndrome HELLP é uma variante grave e potencialmente fatal da pré-eclâmpsia que geralmente se manifesta durante a gravidez. O diagnóstico precoce e preciso é crucial para gerenciar a condição de maneira eficaz e prevenir complicações graves para a mãe e o feto. Por isso, é necessário estar ciente das abordagens diagnósticas multifacetadas para a síndrome HELLP, englobando avaliação clínica, testes laboratoriais, estudos de imagem e diagnóstico diferencial (Macedo *et al.*, 2022).

O primeiro passo no diagnóstico da síndrome HELLP envolve uma avaliação clínica minuciosa. Isso inclui um histórico detalhado do paciente e o exame físico para identificar sintomas e sinais característicos associados à síndrome. A síndrome HELLP frequentemente se apresenta com sintomas inespecíficos, dificultando o reconhecimento precoce. Os sintomas comuns incluem dor epigástrica ou no quadrante superior direito, náuseas, vômitos, cefaleia e distúrbios visuais, como visão turva ou escotomas. Hipertensão e proteinúria, indicadores-chave de pré-eclâmpsia, são frequentemente observados, mas não são obrigatórios para o diagnóstico da síndrome HELLP. Portanto, os profissionais de saúde devem manter um alto índice de suspeita em mulheres grávidas que apresentam esses sintomas, especialmente no terceiro trimestre (Bracamonte-Peniche *et al.*, 2018).

O exame físico pode revelar hipertensão, que é uma característica comum na pré-eclâmpsia e na síndrome HELLP. Sensibilidade abdominal, particularmente no quadrante superior direito, pode indicar envolvimento hepático. Em casos graves, sinais de aumento ou ruptura do fígado podem estar presentes. Além disso, a presença de edema, embora não específica, pode apoiar o diagnóstico (Bracamonte-Peniche *et al.*, 2018).

Os testes laboratoriais são fundamentais para confirmar o diagnóstico da síndrome HELLP. Uma combinação de análises hematológicas e hepáticas é tipicamente empregada. O Hemograma Completo é essencial para detectar hemólise e trombocitopenia. A hemólise é evidenciada por um baixo nível de hemoglobina e pela presença de células vermelhas fragmentadas (esquizócitos) em um esfregaço de sangue periférico. A trombocitopenia, definida como uma contagem de plaquetas inferior a

100.000/mm³, é um critério diagnóstico chave para a síndrome HELLP (Huang *et al.*, 2022).

A elevação das enzimas hepáticas, especificamente aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), indica disfunção hepática. Essas enzimas são tipicamente elevadas para pelo menos o dobro do limite superior do normal em pacientes com síndrome HELLP, refletindo lesão hepática. Os níveis elevados de Lactato Desidrogenase (LDH), frequentemente superiores a 600 UI/L, indicam tanto hemólise quanto dano tecidual, servindo como um marcador crítico no diagnóstico da síndrome HELLP (Huang *et al.*, 2022).

O exame de um esfregaço de sangue periférico é crucial para identificar esquizócitos, que são indicativos de anemia hemolítica microangiopática, uma característica distintiva da síndrome HELLP. Avaliar o perfil de coagulação ajuda a identificar potencial coagulação intravascular disseminada (CID), uma complicação grave que pode surgir na síndrome HELLP. Isso inclui a medição do tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) e níveis de fibrinogênio (Petca *et al.*, 2022).

Os estudos de imagem desempenham um papel suplementar no diagnóstico da síndrome HELLP, principalmente para avaliar a extensão do envolvimento hepático e descartar outras possíveis causas dos sintomas do paciente. A ultrassonografia abdominal é frequentemente a primeira modalidade de imagem utilizada. Pode ajudar a avaliar o tamanho do fígado e detectar hematomas hepáticos ou hemorragia subcapsular, que são complicações potenciais da síndrome HELLP (Nelson *et al.*, 2017).

Em casos onde os achados da ultrassonografia são inconclusivos ou é necessário mais detalhamento, a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) podem fornecer uma avaliação mais abrangente do fígado. Essas modalidades são particularmente úteis para identificar infarto hepático, hematoma ou ruptura (Nelson *et al.*, 2017). Observe a **Figura 2** que apresenta uma TC com hematoma subcapsular.

Figura 2 – Tomografia Computadorizada (TC) no contexto da Síndrome HELLP.



Legenda: a figura apresenta um grande hematoma subcapsular, acompanhado de sangramento intra-abdominal.

Fonte: Walker (2022).

Dada a sobreposição de sintomas com outras condições, um diagnóstico diferencial é crucial para descartar outras causas potenciais da apresentação clínica. A Esteatose Hepática Aguda da Gravidez (AFLP) é uma condição rara, mas grave, que pode se apresentar de maneira semelhante à síndrome HELLP, com disfunção hepática e coagulopatia. Diferenciar entre AFLP e HELLP é essencial, pois as estratégias de manejo diferem (Rath; Tsikouras; Stelzl, 2020).

Tanto a Púrpura Trombocitopênica Trombótica (TTP) quanto a Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU) são microangiopatias trombóticas que podem se apresentar com hemólise, trombocitopenia e disfunção renal. Um histórico detalhado, apresentação clínica e achados laboratoriais específicos ajudam a diferenciar essas condições da síndrome HELLP (Gutiérrez-Aguirre *et al.*, 2012).

Embora a síndrome HELLP seja considerada uma forma grave de pré-eclâmpsia, nem todos os casos de pré-eclâmpsia progridem para HELLP. Identificar os achados laboratoriais exclusivos da HELLP (hemólise, elevação das enzimas hepáticas e baixa contagem de plaquetas) é crucial para diferenciá-la da pré-eclâmpsia grave sem HELLP (Gutiérrez-Aguirre *et al.*, 2012).

Vários sistemas de classificação foram desenvolvidos para auxiliar no diagnóstico da síndrome HELLP. Os mais amplamente utilizados são as classificações de Tennessee e Mississippi. A primeira classificação requer a presença dos três principais critérios para

o diagnóstico da síndrome HELLP: hemólise (≥ 600 IU/L), elevação das enzimas hepáticas (≥ 70 IU/L) e baixa contagem de plaquetas ($\leq 100.000/\mu\text{L}$), enquanto a última gradua a síndrome HELLP com base na gravidade dos achados laboratoriais. Ela categoriza a síndrome em três classes, conforme a **Tabela 2** (Sánchez *et al.*, 2020).

Tabela 2 – Classificação de Mississippi para a síndrome HELLP.

Classe	Trombocitopenia	Enzimas Hepáticas (AST ou ALT)	Hemólise (LDH)
1	Grave (plaquetas $\leq 50.000/\text{mm}^3$)	≥ 70 IU/L	> 600 IU/L
2	Moderada (plaquetas $50.000-100.000/\text{mm}^3$)	≥ 70 IU/L	> 600 IU/L
3	Leve (plaquetas $100.000-150.000/\text{mm}^3$)	≥ 40 IU/L	> 600 IU/L

Fonte: adaptada de Sánchez *et al.* (2020).

A síndrome HELLP é uma condição complexa e potencialmente fatal que requer uma abordagem multidisciplinar para diagnóstico e manejo. O reconhecimento precoce através de uma combinação de avaliação clínica, testes laboratoriais, estudos de imagem e diagnóstico diferencial é crucial para melhorar os desfechos maternos e fetais. Compreender os critérios diagnósticos e empregar uma abordagem sistemática pode ajudar os profissionais de saúde a fazer diagnósticos oportunos e precisos, melhorando, em última análise, a qualidade do atendimento às mulheres grávidas afetadas por esta síndrome (Macedo *et al.*, 2022).

Abordagem Clínica-Terapêutica

O tratamento da síndrome HELLP envolve várias etapas, começando pela estabilização materna. A paciente deve ser internada em uma unidade de cuidados intensivos para monitorização rigorosa dos sinais vitais e estabilização do quadro e pode necessitar de suporte ventilatório, vasopressor, nutricional e controle da dor. O suporte, bem como interconsultas com especialistas (intensivistas, hepatologistas, hematologistas, ginecologistas e neonatologistas), são essenciais para um controle eficaz, principalmente em casos mais graves, como a Coagulação Intravascular



Disseminada (CIVD), edema pulmonar e lesão renal aguda. Além disso, o estado do feto deve ser avaliado com um exame de ultrassonografia para o médico decidir qual a melhor abordagem (Khalid; Mahendraker; Tonismae, 2023).

Ademais, durante o período de internação, caso a mulher relate dor epigástrica e apresenta as enzimas hepáticas elevadas, é necessário que se investigue ruptura hepática, insuficiência hepática fulminante ou sangramento hepático. Pacientes com hipertensão devem iniciar rapidamente o tratamento com anti-hipertensivos como Nifedipina ou Hidralazina (McCormick *et al.*, 2021; Dusse *et al.*, 2015).

A decisão sobre o momento do parto também é muito relevante. Se a Síndrome HELLP for diagnosticada após 34 semanas de gestação, o parto imediato é geralmente recomendado. Antes de 34 semanas de gestação, a abordagem pode ser mais conservadora e pode-se esperar 48 horas após o diagnóstico para interromper a gestação. Nesses casos, a administração de corticosteróides é indicada para acelerar a maturação pulmonar fetal antes do parto. Em algumas pacientes, os médicos optam por realizarem a terapêutica com corticoides por mais de 48 horas, a fim de que o feto consiga se desenvolver melhor, no entanto esse manejo ainda não tem estudos que evidenciam bem a sua eficácia. A monitorização laboratorial contínua e o suporte adequado em unidade de cuidados intensivos são essenciais até que a condição materna se estabilize (Lastra & Fernández, 2020).

Alternativas de Prevenção às Síndromes Hipertensivas

A prevenção das condições hipertensivas durante a gravidez, como a síndrome HELLP, desempenha um papel crucial na redução dos riscos para mães e fetos. Nos últimos anos, diversas estratégias preventivas têm sido estudadas e implementadas, abrangendo tanto abordagens farmacológicas quanto não farmacológicas (Meher *et al.*, 2017).

Por exemplo, a administração de aspirina em doses baixas tem sido extensivamente investigada como uma intervenção eficaz na prevenção da pré-eclâmpsia. Estudos indicam que doses diárias de 75 a 150 mg a partir do final do primeiro trimestre até o parto podem significativamente reduzir a incidência dessa condição e



suas complicações associadas (Bujold *et al.*, 2010). Meta-análises corroboram que o uso profilático de aspirina em baixas doses resulta em uma diminuição substancial da prevalência de pré-eclâmpsia, especialmente quando iniciada antes das 16 semanas de gestação (Henderson *et al.*, 2021).

Outra estratégia recomendada é a suplementação de cálcio durante a gestação, especialmente para mulheres com ingestão dietética inadequada. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda doses diárias de 1,5 a 2,0 gramas de cálcio para essas mulheres, particularmente em regiões com alta incidência de pré-eclâmpsia (WHO, 2018). Estudos, como o protocolo de meta-análise de Rocha *et al.* (2023), confirmam a eficácia dessa medida na redução do risco de pré-eclâmpsia e parto prematuro.

Além das intervenções farmacológicas, mudanças no estilo de vida também desempenham um papel crucial na prevenção das síndromes hipertensivas. Dietas ricas em frutas, vegetais e laticínios com baixo teor de gordura, combinadas com a redução do consumo de sal e alimentos processados, são recomendadas para prevenir a hipertensão gestacional (Imanpour *et al.*, 2023). Adicionalmente, a prática de exercícios físicos leves a moderados durante a gravidez tem sido associada a uma menor incidência de hipertensão e pré-eclâmpsia (Aune *et al.*, 2014).

O papel das vitaminas e antioxidantes na prevenção da pré-eclâmpsia e da Síndrome do HELLP também tem sido investigado, embora com resultados variados. Estudos sugerem que a suplementação com vitaminas C e E pode oferecer benefícios em populações de alto risco, porém revisões sistemáticas indicam a necessidade de mais pesquisas para estabelecer recomendações definitivas (Poston *et al.*, 2006; Rumbold *et al.*, 2008).

Por fim, o monitoramento rigoroso da pressão arterial durante o pré-natal é essencial. A detecção precoce permite intervenções oportunas, como consultas pré-natais mais frequentes e a implementação de medidas preventivas personalizadas para gestantes em maior risco (Mol *et al.*, 2016). A educação das gestantes sobre os sintomas da pré-eclâmpsia também desempenha um papel crucial na gestão eficaz dessas complicações hipertensivas durante a gravidez (Duley; Meher; Abalos, 2006).



CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Síndrome HELLP é uma complicação gestacional grave, muitas vezes associada aos quadros de pré-eclâmpsia e eclâmpsia. Corresponde aos achados de hemólise, elevação das enzimas hepáticas e trombocitopenia, com etiologia desconhecida, mas provavelmente decorrente de inflamação sistêmica e resposta imunológica exacerbada. Os sintomas dos quadros mais leves são semelhantes aos achados comuns da gestação. O quadro clínico comum envolve mal estar, cefaléia, náuseas, icterícia e dor abdominal.

Dessa forma, o diagnóstico precoce permite a redução da taxa de mortalidade e de complicações dessa condição, com a aplicação das propostas terapêuticas adequadas, como estabilização materna, acompanhamento fetal, consultas com especialistas, tratamento medicamentoso para hipertensão, transfusão sanguínea, até a indicação de parto. Sendo assim, o acompanhamento pré-natal detalhado é uma ferramenta essencial, pois permite a rápida identificação dos sinais e sintomas, além da adoção de medidas preventivas, como uso de medicamentos, suplementação de cálcio e vitaminas e monitorização da pressão arterial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



AMARAL, L. M. *et al.* Pathophysiology and Current Clinical Management of Preeclampsia. *Current Hypertension Reports*, v. 19, n. 8, 8 jul. 2017.

AUNE, D. *et al.* Physical Activity and the Risk of Preeclampsia. *Epidemiology*, v. 25, n. 3, p. 331–343, maio 2014.

BERNARDO, T. T; NUNES, K. M. L; GONÇALVES, K. S; MACHADO, A. C. C; MARTINS, J. A; VALINHO, S. V. H; CORDEIRO, K. F. Síndrome HELLP atípica: relato de caso. *Revista Científica da FMC*, v. 12, n. 1. Jul. 2017. Disponível em:
<https://revista.fmc.br/ojs/index.php/RCFMC/article/view/52/142>. Acesso em: 13 jul. 2024.

BORBA, J. N; MELO, L. B. C; GONÇALVES, R. P. F; FONTES, Y. OLIVEIRA, J. S. Estudo Sobre Síndrome de HELLP e Sua Incidência na Mortalidade Materna no Mundo. *Ciências Biológicas e de Saúde Unit*, v. 7, n. 3, p. 47-58. Nov. 2022. Disponível em:
<https://periodicos.set.edu.br/fitsbiosauade/article/download/9782/5158/32805>. Acesso em: 11 jul. 2024.

BRACAMONTE-PENICHE, J. *et al.* Características clínicas y fisiológicas del síndrome de Hellp. *Revista biomédica*, v. 29, n. 2, p. 33–41, 2018.

BUJOLD, E. *et al.* Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*, v. 116, n. 2 Pt 1, p. 402–414, 1 ago. 2010.

BURTON, G. J.; CHARNOCK-JONES, D. S.; JAUNIAUX, E. Regulation of vascular growth and function in the human placenta. *Reproduction*, v. 138, n. 6, p. 895–902, 1 dez. 2009.

BURTON, G. J. *et al.* Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*, v. 366, n. 366, p. l2381, 15 jul. 2019.

CARVALHO, T. S. Patologia Geral - Inflamação, reparação, degenerações e morte celular. Sociedade Brasileira de Patologia. 2022. Disponível em: <<https://www.sbp.org.br/livro-patologia-geral-capitulo-02-inflamacao-reparacao-degeneracoes-e-morte-celular/>>. Acesso em: 08 jul. 2024.



Chawla, N., Shah, H., Huynh, K., Braun, A., Wollocko, H., & Shah, N. C. (2023). The Role of Platelet-Activating Factor and Magnesium in Obstetrics and Gynecology: Is There Crosstalk between Pre-Eclampsia, Clinical Hypertension, and HELLP Syndrome?. *Biomedicine*, 11(5), 1343. <https://doi.org/10.3390/biomedicine11051343>.

CIPOLLA, M. J. & TREMBLE, S. M. Stroke in pregnancy and preeclampsia: Effect of low-dose aspirin treatment on collateral flow velocity and cerebral blood flow autoregulation during ischemia in rats. *Journal of the American Heart Association*, v. 13, n. 13, 2024.

COELHO, B. C. P; BRITO, B. O. F; BRAGA, C. A; GARCIA, E. C; BRAGA, F. A; SOUZA, F. C. R; SEABRA, F. C. S; VIEIRA, M. P. B; LEITE, H. V. Síndrome HELLP: uma breve revisão. *Rev Med Minas Gerais* 2009; 19(2 Supl 3): S107-S111. Disponível em: <https://rmmg.org/exportar-pdf/1222/v19n2s3a25.pdf>. Acesso em: 15 jul. 2024.

DIMITRIADIS, E. *et al.* Pre-eclampsia. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 9, n. 1, p. 1–22, 16 fev. 2023.

DULEY, L.; MEHER, S.; ABALOS, E. Management of pre-eclampsia. *BMJ*, v. 332, n. 7539, p. 463–468, 23 fev. 2006.

DUSSE, L. M. *et al.* Revisiting HELLP syndrome. *Clinica Chimica Acta*, v. 451, p. 117–120, 7 dez. 2015.

EREZ, O. *et al.* Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 226, n. 2, p. S786–S803, fev. 2022.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). Pré-Eclâmpsia: Informações importantes para diagnosticar e tratar essa doença multifatorial. *Feminina*, v. 47, n. 05, 2019.

FREITAS, L. G. *et al.* Preeclampsia: Are platelet count and indices useful for its prognostic? *Hematology*, v. 18, n. 6, p. 360–364, nov. 2013.

GADONSKI, G. *et al.* Hypertension produced by reductions in uterine perfusion in the pregnant rat: Role of interleukin 6. *Hypertension*, v. 48, n. 4, p. 711–716, 2006.



Grigorakis S, Tzimas GN, Alexakis C, Morea BE, Kontomitros N. Subcapsular Liver Hematoma: A Rare Complication of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets (HELLP) Syndrome Managed Conservatively. *Cureus*. 2022 Feb 9;14(2):e22058. doi: 10.7759/cureus.22058. PMID: 35340458; PMCID: PMC8916545.

GUTIÉRREZ-AGUIRRE, C. *et al.* Síndrome de HELLP, diagnóstico y tratamiento. *Rev Hematol Mex*, v. 13, n. 4, p. 195–200, 2012.

HARAM, K.; SVENDSEN, E.; ABILDGAARD, U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy and Childbirth*, v. 9, n. 1, 26 fev. 2009.

HENDERSON, J. T. *et al.* Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality. *JAMA*, v. 326, n. 12, p. 1192, 28 set. 2021.

HUANG, H. *et al.* Clinical Classification, Pregnancy Outcomes and Risk Factors Analysis of Severe Preeclampsia Complicated With HELLP Syndrome. *Frontiers in Surgery*, v. 9, 14 mar. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.859180>

IMANPOUR, V. *et al.* Systematic review and meta-analysis of nutritional interventions to prevent of gestational hypertension or/and preeclampsia among healthy pregnant women. v. 28, n. 1, p. 25–25, 1 jan. 2023.

KHALID, F.; MAHENDRAKER, N.; TONISMAE, T. HELLP Syndrome. *StatPearls: Florida*, 2023. Disponível em: <<https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560615/>>. Acesso em: 11 ago. 2024.

LAM, C.; LIM, K.-H.; KARUMANCHI, S. A. Circulating Angiogenic Factors in the Pathogenesis and Prediction of Preeclampsia. *Hypertension*, v. 46, n. 5, p. 1077–1085, nov. 2005.

LAMBERT, G. *et al.* Preeclampsia: an update. *Acta Anaesthesiologica Belgica*, v. 65, n. 4, p. 137–149, 2014.

LASTRA, M. A. & FERNÁNDEZ, G. S. M. Síndrome HELLP: controversias y pronóstico. *Hipertensión y Riesgo Vascular*, v. 37, n. 4, p. 147–151, out. 2020.

LIU, Q. *et al.* Effect of HELLP syndrome on acute kidney injury in pregnancy and pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, v. 20, n. 1, 30 out. 2020.



LIN, Z. *et al.* The Relationship between the Level of Coagulative Function Hypertensive Disorder Complicating Pregnancy. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, v. 27, n. 5, p. 599–603, 1 maio 2024.

LASH, G. E. *et al.* Interferon- γ inhibits extravillous trophoblast cell invasion by a mechanism that involves both changes in apoptosis and protease levels. *The FASEB Journal*, v. 20, n. 14, p. 2512–2518, dez. 2006.

MACHADO, T. K. F.; DE SOUZA, G. H. L.; DE OLIVEIRA, T. R.; GONÇALVES, M. C. M. C. M.; MELO, D. F. Compreendendo a Síndrome HELLP: da etiopatogenia à intervenção terapêutica. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 5, p. 24047–24056. Out. 2023. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/63711>. Acesso em: 13 jul. 2024.

MARTINS-COSTA, S.H; RAMOS, J.G.L; VALÉRIO, E.G; VETTORAZZI, J. Eclâmpsia, síndrome de HELLP e fígado gorduroso agudo na gestação. In: MARTINS-COSTA, S.H; RAMOS, J.G.L; MAGALHÃES, J.A; PASSOS, E.P; FREITAS, F. *Rotinas em Obstetrícia*. 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

MACEDO, M. B. B. *et al.* Síndrome de HELLP: parâmetros diagnósticos e tratamento oportuno. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, v. 19, p. e11122, 25 out. 2022. DOI: <https://doi.org/10.25248/REAMed.e11122.2022>

Malmström, O. & Morken, N. H. HELLP syndrome, risk factors in first and second pregnancy: a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(6):709-716. doi:10.1111/aogs.13322

MEHER, S. *et al.* Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 216, n. 2, p. 121-128.e2, 1 fev. 2017.

MCCORMICK, P. A. *et al.* Hepatic infarction, hematoma, and rupture in HELLP syndrome: support for a vasospastic hypothesis. v. 35, n. 25, p. 7942–7947, 15 jun. 2021.

MIHU, D.; COSTIN, N.; MIHU, C. M.; SEICEAN, A.; CIORTEA, R. HELLP syndrome - a multisystemic disorder. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*, v. 16, n. 4, 2024.



- MOL, B. W. J. *et al.* Pre-eclampsia. *The Lancet*, v. 387, n. 10022, p. 999–1011, mar. 2016.
- NELSON, D. B. *et al.* Liver Injury in Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets Syndrome Measured by Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *American journal of perinatology*, v. 35, n. 08, p. 741–747, 27 dez. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1613684>
- OLIVEIRA, L. G. DE; KARUMANCHI, A.; SASS, N. Pré-eclâmpsia: estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 32, n. 12, p. 609–616, dez. 2010.
- OPARAJI, D.C. Rare but should never be forgotten: HELLP syndrome. *Case Rep Womens Health*. 23 Jan 2024. DOI: 10.1016/j.crwh.2024.e00584.
- PETCA, A. *et al.* HELLP Syndrome—Holistic Insight into Pathophysiology. *Medicina*, v. 58, n. 2, p. 326, 21 fev. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina58020326>
- PHIPPS, E. A. *et al.* Pre-eclampsia: pathogenesis, Novel Diagnostics and Therapies. *Nature Reviews Nephrology*, v. 15, n. 5, p. 275–289, 21 fev. 2019.
- POSTON, L. *et al.* Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, v. 367, n. 9517, p. 1145–1154, abr. 2006.
- RAMOS, J. G. L.; SASS, N.; COSTA, S. H. M. Preeclampsia. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia: revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*, v. 39, n. 09, p. 496–512, 2017.
- RAO, D. *et al.* HELLP syndrome: a diagnostic conundrum with severe complications. *BMJ Case Reports*, p. bcr2016216802, 17 ago. 2016.
- RATH, W.; TSIKOURAS, P.; STELZL, P. HELLP Syndrome or Acute Fatty Liver of Pregnancy: A Differential Diagnostic Challenge. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, v. 80, n. 05, p. 499–507, maio 2020. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1091-8630>
- REDMAN, C. W.; SARGENT, I. L.; STAFF, A. C. IFPA Senior Award Lecture: Making sense of pre-eclampsia – Two placental causes of preeclampsia? *Placenta*, v. 35, p. S20–S25, fev. 2014.



- ROCHA, A. P; CARVALHO, F. P; REIS, G. C. S; GABRIEL, S. A. Síndrome de HELLP e Sua Abordagem: Uma Revisão Literária. *Revista Corpus Hippocraticum*, v. 1, n. 1. Ago. 2021. Disponível em: <https://revistas.unilago.edu.br/index.php/revista-medicina/article/view/464/296>. Acesso em: 13 jul. 2024.
- ROCHA, T. *et al.* Calcium supplementation to prevent pre-eclampsia: protocol for an individual participant data meta-analysis, network meta-analysis and health economic evaluation. *BMJ open*, v. 13, n. 5, p. e065538, 11 maio 2023.
- RUMBOLD, A. *et al.* Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 23 jan. 2008.
- SÁNCHEZ, A. C. A. *et al.* Actualización y conceptos claves del Síndrome de HELLP. *Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos*, v. 4, n. 3, 1 jun. 2020. DOI: <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v4i3.133>
- SARGENT, I. L.; BORZYCHOWSKI, A. M.; REDMAN, C. W. Immunoregulation in normal pregnancy and pre-eclampsia: an overview. *Reproductive BioMedicine Online*, v. 13, n. 5, p. 680–686, jan. 2006.
- SASS, N.; KORKES, H. A.; KATZ, L. Síndrome HELLP. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. (Protocolo FEBRASGO - Obstetrícia, Nº 9. Comissão Nacional Especializada em Hipertensão na Gestação). Disponível em: <https://sogirgs.org.br/area-do-associado/sindrome-hellp.pdf>. Acesso em: 11 jul. 2024.
- STILLMAN, I. E. & KARUMANCHI, S. A. The Glomerular Injury of Preeclampsia. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 18, n. 8, p. 2281–2284, 1 ago. 2007.
- THAN, N. G. *et al.* Integrated Systems Biology Approach Identifies Novel Maternal and Placental Pathways of Preeclampsia. *Frontiers in Immunology*, v. 9, 8 ago. 2018.
- WALKER, N. HELLP syndrome with hepatic artery embolisation following spontaneous hepatic rupture and hemorrhage. *Radiopaedia.org*, 3 mar. 2022. DOI: <https://doi.org/10.53347/rID-97336>



WITSENBURG, C. P. J. *et al.* Factor VIII levels and the risk of pre-eclampsia, HELLP syndrome, pregnancy related hypertension and severe intrauterine growth retardation. *Thrombosis Research*, v. 115, n. 5, p. 387–392, jan. 2005.

World Health Organization (WHO). Calcium supplementation during pregnancy for prevention of pre-eclampsia and its complications. WHO Recommendations, 2018. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detailredirect/9789241550451>.