

# CORTICOTERAPIA NA SÍNDROME DE HELLP (Hemólise, Enzimas Hepáticos Elevados e Trombocitopenia)

FILOMENA NUNES, ANA PAULA CAMPOS, TERESA AVILLEZ, ROSALINDA RODRIGUES, MANUEL MEIRINHO  
Serviço de Ginecologia/Obstetria. Hospital Garcia de Orta. Almada.

## RESUMO

**Objectivo:** Avaliar a influência da corticoterapia em altas doses na evolução clínica e laboratorial de casos de Síndrome de HELLP.

**Material e métodos:** Estudo retrospectivo em que foram revistos todos os casos de Síndrome de HELLP admitidos no Hospital Garcia de Orta de 1993 a 2000. Comparamos os casos que não efectuaram corticoterapia ou receberam a dose standard para maturação fetal – Grupo 1, com os casos medicados com dexametasona (10 mg intramuscular de 12 em 12 horas) – Grupo 2.

**Resultados:** De 48 doentes, 13 casos ficaram incluídas no grupo 1 e 35 no grupo 2. O tempo decorrido da admissão até ao parto foi superior no grupo submetido ao protocolo com dexametasona ( $3.7 \pm 4.5$  dias) comparado com o grupo sem dexametasona ( $1.8 \pm 2.4$  dias). Detectou-se uma melhoria estatisticamente significativa na dor epigástrica ( $P < 0.05$ ) e nas alterações laboratoriais – plaquetas ( $P < 0.000$ ), enzimas hepáticos ( $P < 0.000$ ) e desidrogenase láctica ( $P < 0.001$ ) – no grupo submetido a dexametasona. A taxa de cesarianas foi semelhante nos dois grupos (46% no grupo 1 e 48% no grupo 2). Em relação à utilização de anestesia loco-regional registaram-se diferenças significativas, 15% (2 em 13) no grupo 1 e de 66% (23 em 35) no grupo 2 ( $P = 0.006$ ). Não houve diferenças no que respeita a morbimortalidade materna e necessidade de transfusão. A mortalidade perinatal esteve associada à prematuridade e foi semelhante nos dois grupos.

**Conclusão:** Este estudo confirma a influência positiva da corticoterapia em altas doses na Síndrome de HELLP:

*Palavras Chave:* Síndrome de HELLP, corticosteróides, dexametasona, pré-eclâmpsia grave

## SUMMARY

### CORTICOSTEROID THERAPY FOR PATIENTS WITH HELLP SYNDROME (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet count)

**Objective:** To evaluate the influence of the therapy with high-dose corticoids on the clinical and laboratory evolution of HELLP syndrome.

**Study design:** We reviewed all the cases of pregnancy complicated with HELLP, admitted to the Garcia de Orta Hospital from 1993 to 2000. We compared the patients without corticosteroid therapy or with a standard corticosteroid regimen for promotion of fetal lung maturation – group 1, with the patients who received dexamethasone (10 mg intramuscular every 12 hours) – group 2.

**Results:** Out of 48 patients, 13 were included on group 1 and 35 on group 2. The time from admission to delivery was longer for the group on dexamethasone ( $3.7 \pm 4.5$  days) compared to the group without ( $1.8 \pm 2.4$ ). There was a significant improvement in the

symptom of epigastric pain ( $P < 0.05$ ) and in the laboratory findings – platelets ( $P < 0.000$ ), liver enzymes ( $P < 0.000$ ) and lactic dehydrogenase ( $P < 0.001$ ), in the dexamethasone group. The number of caesarean deliveries was similar on both groups (group 1 - 46% and group 2 - 48%). The use of regional anesthetic techniques for delivery, was higher on group 2 - 66% (23 of 35) compared with group 1 - 15% (2 of 13),  $P = 0.006$ . There was no significant difference in the maternal morbidity or number of blood transfusions. Perinatal mortality was associated with prematurity, and similar in the two groups. Conclusions: This study confirms the positive influence of the high-dose corticosteroid therapy on HELLP syndrome.

*Key Words: HELLP syndrome, corticosteroids, dexamethasone, severe preeclampsia, regional anaesthesia*

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e trombocitopenia) é uma entidade relacionada exclusivamente com a gravidez, por vezes com expressão apenas no puerpério. É considerada por diversos autores como um outro quadro multi-sistémico da pré-eclâmpsia grave, embora cerca de 15% das parturientes com HELLP não venham nunca a ter hipertensão arterial e proteinúria. Está associado a um aumento de risco de morbi-mortalidade materna e fetal<sup>1-4</sup>.

Descrito pela primeira vez em 1954 por Pritchard<sup>5</sup> como complicação grave da pré-eclâmpsia, é a Wenstein<sup>6</sup> que se deve a constituição e introdução na literatura do termo HELLP para designar o conjunto destas alterações. Martin<sup>7</sup> define três classes, consoante o menor valor da contagem de plaquetas, sendo a classe 1 (plaquetas  $\leq 50.000$ ) a de maior gravidade.

Uma estabilização temporária ou reversão do quadro clínico e laboratorial após a administração de corticosteróides tem sido referida e defendida por alguns autores<sup>8-13</sup>. O'Brien em 2000<sup>12</sup> considera que a reversibilidade do quadro laboratorial se relaciona com a utilização de doses elevadas de corticóides.

O objectivo do nosso trabalho foi avaliar, retrospectivamente, qual a influência da terapêutica com corticosteróides na evolução dos parâmetros de ordem clínica e laboratorial que acompanham e definem a Síndrome de HELLP.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram revistos todos os casos de gravidez com critérios de HELLP<sup>14</sup> (Quadro I) internados no Serviço de Obstetria do Hospital Garcia de Orta de 1992 a 2000, com idades gestacionais  $\geq 24$  semanas e  $< 37$  semanas. No grupo 1 incluímos todos os casos que não efectuaram terapêutica com corticosteróides ou receberam a dose standard de betametasona para maturação fetal (2 doses

de 12 mg IM) e no grupo 2 aqueles que efectuaram corticoterapia de acordo com o protocolo instituído no Serviço desde 1994, que consiste na administração intramuscular de 10 mg de dexametasona, de 12 em 12 horas, até ao parto ou até à estabilização clínica. Às 36 horas pós-parto foi iniciada redução progressiva da dose de dexametasona. A presença de corioamnionite ou a existência de patologia materna, como imunossupressão ou úlcera péptica activa, foram contra-indicações à utilização deste protocolo.

Quadro I - Critérios diagnósticos de HELLP

<b>Hemólise</b>	LDH	$\geq 600$ U/l
	Esfregaço de sangue periférico	Esquizócitos
	Bilirrubina	$\geq 1,2$ mg/dl
<b>Enzimas hepáticas elevadas</b>	TGO	$\geq 70$ U/l
	TGP	$\geq 50$ U/l
	LDH	$\geq 600$ U/l
<b>Trombocitopenia</b>	Plaquetas	$\leq 150.000/mm^3$

Adaptado de Sibai, 1986. LDH: desidrogenase láctica; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutâmico-piruvica

Procuramos avaliar a influência da corticoterapia em altas doses no Síndrome HELLP através dos seguintes parâmetros: melhoria ou ausência de sintomas clínicos (cefaleias, epigastralgias, náuseas e vômitos) às 24 horas de terapêutica, melhoria ou normalização dos parâmetros laboratoriais (hemólise, enzimas hepáticas, desidrogenase láctica e plaquetas) avaliados de 6 em 6 horas, número de dias até ao parto, mortalidade materna e complicações maternas pré e pós parto (oligúria, insuficiência renal, edema agudo do pulmão, coagulação intravascular disseminada, convulsões, coma, infecção e internamento na Unidade de Cuidados Intensivos), necessidade de trans-

fusão de sangue e derivados, morbi-mortalidade perinatal. Avaliamos ainda a via de parto e a utilização de anestesia loco-regional.

A análise estatística foi efectuada com utilização dos testes t-student ou  $\chi^2$ . A diferença foi considerada significativa quando  $P < .05$ .

## RESULTADOS

No total de 48 casos, efectuamos estudo comparativo entre 13 grávidas que não fizeram corticoterapia ou apenas a dose para maturação fetal (anos 1992-1993) – Grupo 1 e 35 grávidas que foram submetidas ao protocolo com dexametasona – Grupo 2. Quando analisamos os dois grupos nas suas características verificamos que não existem diferenças significativas, clínica (idade materna, paridade, idade gestacional, presença de epigastralgia ou hipertensão arterial) ou laboratorialmente (plaquetas, enzimas hepáticas e desidrogenase láctica), no momento da admissão (Quadro II). No grupo 1, duas grávidas não fizeram corticoterapia, a oito foram administradas 12 mg de betametasona e a duas 24 mg. O grupo 2, foi submetido a altas doses de dexametasona em média 95 mg com um mínimo de 50 mg e um máximo de 180 mg.

Quadro II - Características populacionais no momento da admissão

	Grupo 1 n=13	Grupo 2 n=35	P
Idade materna <sup>§</sup>	25,2 ± 5,4 anos	26,8 ± 5,5 anos	NS
Nulíparas / Multiparas	8 casos / 5 casos	25 casos / 10 casos	NS
Idade gestacional <sup>§</sup>	33 ± 4,4 semanas	31,8 ± 4,1 semanas	NS
Hipertensão*	6 casos	27 casos	NS
Com epigastralgia	8 casos	24 casos	NS
Plaquetas <sup>§</sup>	69.181 ± 40.921/mm <sup>3</sup>	64.043 ± 26.387/mm <sup>3</sup>	NS
LDH <sup>§</sup>	993 ± 514 U/l	790 ± 502 U/l	NS
TGO <sup>§</sup>	229 ± 162 U/l	267 ± 263 U/l	NS
TGO <sup>§</sup>	246 ± 139 U/l	253 ± 200 U/l	NS

\* Valor sistólico e<sup>o</sup> 150 ou diastólico e<sup>o</sup> 90 mmHg; § média ± desvio padrão

Os dois grupos populacionais eram homogéneos quanto a outros fármacos utilizados, para prevenção de convulsões foi administrado sulfato de magnésio e o controlo

da hipertensão arterial foi feito com labetalol e hidralazina. Em todos os casos foi efectuada expansão do volume plasmático (cristalóides, EV a 80 ml/h).

Quanto à avaliação de sintomas clínicos (cefaleias, epigastralgias, náuseas e vómitos), verificou-se que existe melhoria significativa para o sintoma epigastralgia, no grupo 2 submetido a dexametasona em altas doses ( $P < 0.05$ ) (Quadro III).

Quadro III – Epigastralgia no momento da admissão e às 24 horas, no grupo 1 – sem dexametasona e no grupo 2 – com dexametasona

	Admissão	24 horas	P
Grupo 1 n=13	8	9	NS
Grupo 2 n=35	24	15	<0.05

Os gráficos da Fig. 1 mostram a evolução dos valores laboratoriais (plaquetas, LDH, TGO e TGP), verificando-se uma mais rápida recuperação destes valores no grupo 2. Quando comparamos os resultados laboratoriais dos dois grupos, na admissão e ao 3<sup>o</sup> dia, observamos um aumento estatisticamente significativo, do número de plaquetas ( $P < 0.000$ ), acompanhado por uma redução, também estatisticamente significativa, dos valores de LDH ( $P < 0.000$ ), TGO ( $P < 0.000$ ) e TGP ( $P < 0.001$ ), no grupo de grávidas a quem foi administrada dexametasona (Quadro IV).

Quadro IV. Valores laboratoriais na admissão e ao 3<sup>o</sup> dia, no grupo 1 – sem dexametasona (n=13) e grupo 2 – com dexametasona (n=35)

		Admissão	3 <sup>o</sup> dia	P
Plaquetas (10 <sup>6</sup> /l)	Grupo 1	68.181 ± 40.921	65.142 ± 45.307	NS
	Grupo 2	64.043 ± 26.387	125.000 ± 44.205	0.000
LDH (U/l)	Grupo 1	993 ± 514	719 ± 389	NS
	Grupo 2	790 ± 502	464 ± 256	0.001
TGO (U/l)	Grupo 1	229 ± 162	132 ± 153	NS
	Grupo 2	267 ± 263	44 ± 34	0.000
TGP (U/l)	Grupo 1	246 ± 139	228 ± 199	NS
	Grupo 2	253 ± 200	119 ± 86	0.000

O tempo que mediou desde o internamento até ao parto, foi superior no grupo 2 (média ± DP– 3,7±4,5

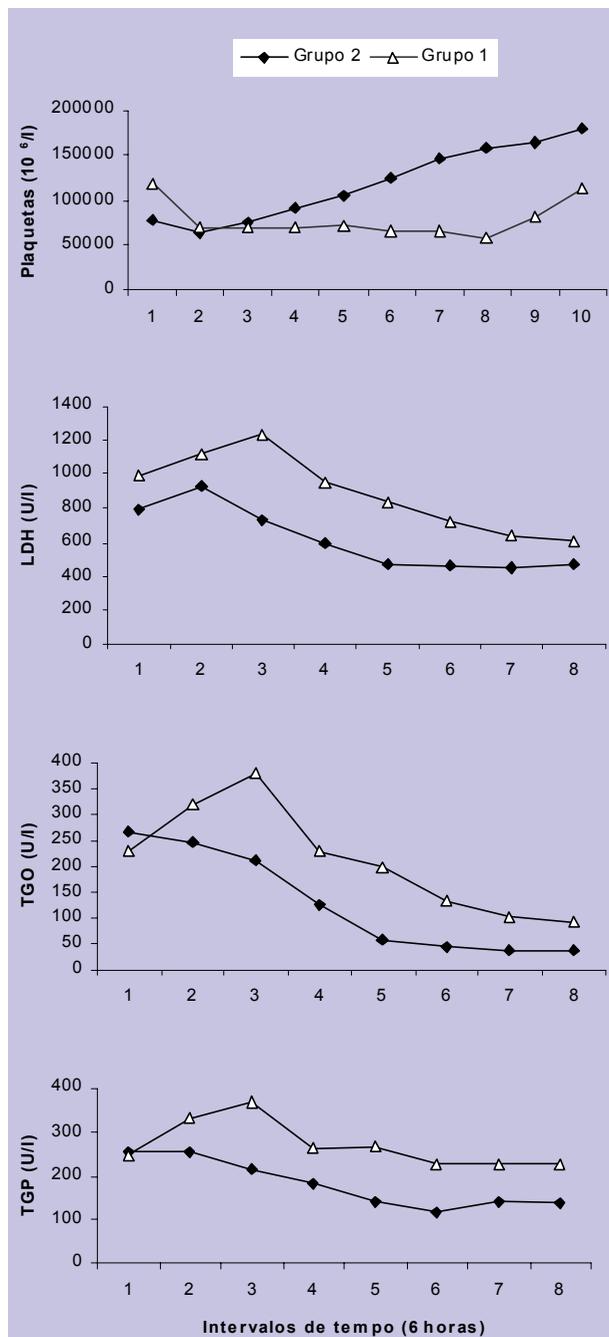


Fig 1. Evolução dos valores laboratoriais (plaquetas, LDH, TGO e TGP), no grupo 1 – sem dexametasona e no grupo 2 – com dexametasona.

dias) comparado com o grupo 1 (1,8±2,4 dias), contudo esta diferença não foi estatisticamente significativa.

A taxa de cesarianas foi semelhante nos dois grupos (46% no grupo 1 e 48% no grupo 2). Em relação à utilização de anestesia loco-regional registaram-se diferenças significativas, 15% (2 em 13) no grupo 1 e de 66% (23 em 35) no grupo 2 (P=0.006).

Não houve diferenças na morbidade materna e fetal, complicações pré, intra e pós-parto e número de transfusões de sangue e hemoderivados. Esta patologia não condicionou nenhuma morte materna. A mortalidade perinatal esteve associada à prematuridade e à restrição de crescimento intra-uterino e não apresentou diferenças significativas nos dois grupos.

### CONCLUSÕES

A análise retrospectiva dos casos do nosso estudo clínico confirma os dados de observação referidos em anteriores publicações<sup>8-13</sup>: melhoria da disfunção hepática e tendente normalização trombocitária em grávidas com Síndrome de HELLP, submetidas a corticoterapia em altas doses. A epigastralgia, sinal de *alerta* na Síndrome de HELLP, registou uma melhoria significativa com a corticoterapia específica. A morbidade materna, a necessidade de transfusão de produtos sanguíneos e a mortalidade perinatal foi idêntica nos dois grupos. O que permite concluir que a administração de corticóides em altas doses tem uma influência benéfica na evolução clínica e laboratorial da síndrome de HELLP.

No grupo submetido a corticoterapia em altas doses encontramos um aumento do tempo gestatório, que só não foi estatisticamente significativo provavelmente devido ao pequeno número de doentes incluídas no grupo sem dexametasona. A corticoterapia em altas doses, ao estabilizar a situação clínica materna permitiria protelar o parto e assim aumentar as possibilidades de se atingir a maturidade fetal. A hipótese apresentada por alguns autores<sup>15</sup> de que a utilização da expansão plasmática poderia ser responsável, no todo ou em parte, pela melhoria da condição materna e pelo prolongamento da gravidez, não se aplica a este estudo uma vez que todas as grávidas foram sujeitas a igual protocolo de expansão plasmática.

Alguns trabalhos recentes sugerem que, quer o prolongamento do tempo gestatório, quer o tempo de internamento no puerpério estariam relacionados com a dose de corticóides administrada<sup>12</sup>, com a gravidade do Síndrome de HELLP e com o tempo de gestação à data do internamento/diagnóstico desta entidade clínica obstétrica. O nosso estudo não permitiu corroborar tais afirmações, face à nossa limitada casuística clínica.

Os níveis trombocitopénicos condicionam a anestesia loco-regional. Uma recuperação normalizadora dos níveis de plaquetas conseguida com a corticoterapia permitiu-nos aumentar a taxa de utili-

zação de técnicas anestésicas loco-regionais.

O tempo necessário para obter um número significativo de casos de Síndrome de HELLP e a dificuldade em realizar estudos multicêntricos, condicionam a realização de estudos prospectivos randomizados nesta patologia. A revisão periódica dos processos clínicos, reveste-se de premente importância pois representa um válido contributo para a identificação de alguns factores que podem condicionar o prognóstico da doença<sup>16</sup>, o diferente espectro de apresentação desta síndrome polimorfa gestatória<sup>17</sup> assim como a resposta à corticoterapia.

A terapêutica corticóide na grávida com Síndrome de HELLP tem-se revelado benéfica para a vertente materna. Contudo o reflexo desta terapêutica, ao nível fetal e neo-natal, permanece por esclarecer. Esperamos que a investigação molecular e bioquímica dirigida ao endotélio permita, em breve, conhecer e dominar esta Síndrome de disfunção endotelial<sup>18</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. The American College of Obstetricians and Gynecologists: Hypertension in pregnancy. Washington: The College; 1996 ACOG Technical Bulletin n°: 219
2. THIAGARAJAH S, BOURGEOIS FJ, HARBERT GM Jr, CAUDLE MR: Thrombocytopenia in preeclampsia: associated abnormalities and management principle. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:1-7
3. GEARY M: The HELLP Syndrome: *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:887-91
4. ROMERO R, MAZOR M, LOCKWOOD CJ et al: Clinical significance, prevalence, and natural history of thrombocytopenia in pregnancy-induced hypertension. *Am J Perinatol* 1989; 6:32-8.
5. PRITCHARD JA, WEISSMAN R, RATNOFF OD et al: Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. *N Engl J Med* 1954; 250:89-98
6. WEINSTEIN L: Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:159-67
7. MARTIN JN Jr, BLAKE PG, PERRY KG Jr et al: The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1500-13
8. HEYBORNE KD, BURKE MS, PORRECO RP: Prolongation of premature gestation in women with hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *J Reprod Med* 1990;35:53-7
9. MAGANN EF, BASS D, CHAUHAN SP, SULLIVAN DL, MARTIN RW, MARTIN JN Jr: 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
10. 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
11. 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* 1994; 171:1154-8
12. 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
13. MARTIN JN Jr, PERRY KG Jr, 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
14. SIBAI BM, TASLIMI MM, EL-NAZER A, AMON E, MABIE BC, RYAN GM: Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:501-9
15. VISSER W, WALLENBURG HC: Maternal and perinatal outcome of temporizing management in 254 consecutive patients with severe pre-eclampsia remote from term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995, 63: 147-54
16. ISLER CM, RINEHART BK, TERRONE DA, MARTIN RW, MAGANN EF, MARTIN JN Jr: Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:924-8
17. 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.
18. CHAMBERS JC, FUSI L, MALIK IS, HASKARD DO, DE SWIET M, KOONER JS: Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA* 2001; 285:1607-12

