



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



**Monografia**

# **Corticoterapia na Síndrome HELLP: uma revisão sistemática da literatura**

**Greiciely Costa Carneiro**

Salvador (Bahia)  
Outubro, 2018

### FICHA CATALOGRÁFICA

(Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI/UFBA), com os dados fornecidos pela autora.)

Carneiro, Greiciely Costa  
Corticoterapia na Síndrome HELLP: uma revisão  
sistemática da literatura / Greiciely Costa Carneiro.  
-- SALVADOR, 2018.  
39 f.

Orientadora: Renata Lopes Britto.  
TCC (Graduação - Medicina) -- Universidade Federal  
da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, 2018.

1. Síndrome HELLP. 2. Tratamento farmacológico. 3.  
Corticosteroides. I. Britto, Renata Lopes. II. Título.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Corticoterapia na Síndrome HELLP: uma revisão sistemática da literatura**

**Greiciely Costa Carneiro**

Professora orientadora: **Renata Lopes Britto**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2018.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)  
Outubro, 2018

**Monografia:** *Corticoterapia na Síndrome HELLP: uma revisão sistemática da literatura*, de **Greiciely Costa Carneiro**.

Professora orientadora: **Renata Lopes Britto**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Lídia Lima Aragão Sampaio**, professora do Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Reprodução Humana da Universidade Federal da Bahia.
- **Milena Bastos Brito**, professora do Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Reprodução Humana da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no XVI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2018.

*"Precisamos, entretanto, dar sentido humano às nossas construções. E, quando o amor ao dinheiro, ao sucesso nos estiver deixando cegos, saibamos fazer pausas para olhar os lírios do campo e as aves do céu." (Erico Veríssimo)*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, por me guiar em todos os momentos da minha vida, me concedendo forças e sabedoria. Gratidão aos meus familiares, pelo amor, compreensão, pelos valores que me foram ensinados; em especial à minha mãe, por todo o apoio emocional, por cada oração feita para mim e pelas palavras de conforto e estímulo, que foram essenciais para meu fortalecimento e para o enfrentamento de todos os desafios impostos em minha vida. Gratidão ao meu companheiro de vida, pelo seu carinho, apoio e por todas as vezes que pegou em minha mão nos momentos de dificuldade e me mostrou a importância da perseverança.

Gratidão aos meus colegas e amigos do curso de Medicina, pelo carinho, acolhimento e pelos bons momentos vividos durante esses quatro anos de faculdade; à bicentenária Faculdade de Medicina da Bahia, por me proporcionar o aprendizado da arte e ciência médicas, por ter sido o palco de grande evolução individual e intelectual.

Gratidão à minha professora orientadora, Renata Lopes Britto, pelo apoio e orientações que foram pertinentes à execução deste trabalho. Agradeço, ainda, às professoras Lídia Lima Aragão Sampaio e Milena Bastos Brito, membros da Comissão Revisora desta monografia, pela disponibilidade e solicitude.

## SUMÁRIO

<b>ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS</b>	<b>8</b>
<b>I. RESUMO</b>	<b>9</b>
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>10</b>
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>11</b>
<b>IV. METODOLOGIA</b>	<b>15</b>
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>17</b>
<b>VI. DISCUSSÃO</b>	<b>26</b>
<b>VII. CONCLUSÕES</b>	<b>36</b>
<b>VIII. SUMMARY</b>	<b>37</b>
<b>IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>38</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS

### FIGURAS

Figura 1: Fluxograma dos artigos na base de dados MEDLINE/Pubmed	17
Figura 2. Fluxograma dos artigos na base de dados LILACS	18
Figura 3. Fluxograma dos artigos na base de dados SCIELO	18

### QUADROS

Quadro 1: Artigos selecionados para análise qualitativa	19
Quadro 2: Principais características dos estudos selecionados	21



## I. RESUMO

**Corticoterapia na Síndrome HELLP: uma revisão sistemática da literatura.** Introdução: A hipertensão arterial é considerada um problema de saúde pública, constituindo-se como uma das principais causas de mortalidade materna. A Síndrome HELLP é um acrônimo da tríade hemólise, elevação das enzimas hepáticas e baixa contagem de plaquetas, que pode surgir como uma forma mais severa da pré-eclâmpsia, com grande potencial para provocar complicações maternas e fetais. Objetivo principal: Verificar as evidências na literatura acerca da efetividade dos corticosteroides utilizados no manejo expectante da Síndrome HELLP. Metodologia: O estudo é uma revisão sistemática da literatura em que foram utilizadas as bases de dados MEDLINE/Pubmed, Scielo e LILACS. Foram incluídos estudos originais publicados entre 1998 e 2018. Resultados: Na base de dados MEDLINE/Pubmed, foram identificados 211 artigos que, após a leitura de títulos e resumos, restaram 28; destes, 17 foram incluídos na revisão. Na base de dados LILACS, 6 artigos foram identificados, enquanto na base de dados Scielo apenas 1 artigo foi identificado; após a leitura dos títulos e resumos, nenhum artigo das bases LILACS e Scielo foi incluído na revisão. Os estudos foram descritos conforme nome do autor, população de estudo e número de participantes, tipo de estudo, intervenção e principais desfechos analisados. Conclusão: A efetividade dos corticosteroides no manejo de pacientes com Síndrome HELLP permanece controversa. Uma maior velocidade no aumento da contagem de plaquetas parece ser o resultado com maior evidência científica, e uma diminuição da resposta inflamatória parece ser o principal mecanismo de ação dos corticosteroides.

Palavras-chave: 1. Síndrome HELLP; 2. Tratamento farmacológico; 3. Corticosteroides.

## II. OBJETIVOS

### PRINCIPAL

Verificar as evidências na literatura acerca da efetividade dos corticosteroides utilizados no manejo expectante da Síndrome HELLP.

### SECUNDÁRIOS

1. Verificar o impacto do uso de corticosteroides na melhora dos valores laboratoriais dos parâmetros que definem a Síndrome HELLP e na melhora clínica das pacientes com Síndrome HELLP.
2. Identificar a influência dos corticosteroides na via de parto, tipo de anestesia utilizada e no intervalo de tempo entre o diagnóstico de Síndrome HELLP ou início da terapia com o corticosteroide até o parto.

### III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A hipertensão arterial é considerada um problema de saúde pública, constituindo-se como uma das principais causas de mortalidade materna, especialmente nos países em desenvolvimento. No Brasil, em consequência de uma assistência pré-natal de baixa qualidade, a hipertensão arterial é uma das causas de morte materna mais frequente, ocupando o segundo lugar em 2015, atrás apenas das afecções obstétricas sem especificação<sup>1</sup>. De acordo com o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG)<sup>2</sup>, a hipertensão arterial na gestação pode ser classificada em hipertensão crônica, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, pré-eclâmpsia superposta à hipertensão crônica, e hipertensão gestacional.

A hipertensão crônica é definida por níveis pressóricos sistólico maior ou igual a 140 mmHg e/ou diastólico maior ou igual a 90 mmHg, caracterizada por estar presente antes da gravidez, ou quando é notada antes da vigésima semana de gestação. A pré-eclâmpsia/eclâmpsia ocorre especificamente na gravidez, caracterizada por aumento da pressão arterial igual ou acima dos valores citados anteriormente, acompanhado de proteinúria, em mulheres que eram normotensas antes da vigésima semana da gestação. A hipertensão gestacional ocorre quando há aumento dos níveis pressóricos, mas não há proteinúria associada. A pré-eclâmpsia superposta à hipertensão crônica é caracterizada pelo surgimento de proteinúria após a vigésima semana de gestação em mulheres hipertensas crônicas. A eclâmpsia ocorre quando surgem convulsões em mulheres com pré-eclâmpsia sem doença neurológica prévia<sup>2</sup>.

A pré-eclâmpsia pode ser classificada, segundo a presença de sinais, sintomas e achados laboratoriais específicos, em pré-eclâmpsia com critérios de gravidade ou sem critérios de gravidade. Os critérios de gravidade incluem pressão arterial sistólica igual ou maior que 160 mmHg, e/ou pressão arterial diastólica maior ou igual que 110 mmHg, aferidas em duas ocasiões, com intervalo de 4 horas; trombocitopenia, com contagem de plaquetas menor que 100.000/ $\mu$ l; disfunção hepática, com aumento das enzimas hepáticas, dor severa na região epigástrica ou quadrante superior direito; insuficiência renal progressiva, caracterizada por creatinina sérica maior que 1,1 mg/dL ou duplicação do valor de creatinina sérica, na ausência de outra doença renal; edema pulmonar; presença de distúrbios visuais ou cerebrais<sup>2</sup>. Além desses parâmetros, a tríade hemólise, elevação das enzimas hepáticas e baixa contagem de plaquetas são achados que podem pertencer a uma manifestação mais severa da pré-

eclâmpsia e constituem, juntos, a chamada Síndrome HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*)<sup>3</sup>.

A Síndrome HELLP é um acrônimo da tríade hemólise, elevação das enzimas hepáticas e baixa contagem de plaquetas, que foi descrita por Louis Weinstein em 1982. Weinstein<sup>3</sup> fez um estudo com 29 mulheres que desenvolveram a Síndrome HELLP, no qual descreveu o perfil dessas pacientes, as principais manifestações clínicas e achados laboratoriais identificados, assim como a morbidade dos neonatos filhos de mães com a síndrome. Esta afecção é entendida como uma complicação ou forma severa da pré-eclâmpsia. A fisiopatologia permanece desconhecida<sup>4</sup>, mas estudos apontam para a associação entre fatores maternos, ambientais e combinação de genes como possível fator etiológico<sup>5</sup>.

Os critérios diagnósticos para a Síndrome HELLP são: hemólise, demonstrada por um esfregaço anormal do sangue, níveis de bilirrubina >1,2 mg/dL e lactato desidrogenase (LDH) > 600 UI/L; elevação das enzimas hepáticas, com aspartato aminotransferase (AST) > 70 U/L; contagem de plaquetas < 100.000/ mm<sup>3</sup>. As pacientes com Síndrome HELLP podem ser elencadas em três categorias de gravidade, de acordo com a classificação de Mississippi, que leva em consideração a contagem de plaquetas: classe I, quando a contagem de plaquetas for <50.000/ mm<sup>3</sup>; classe II, quando a contagem de plaquetas estiver entre 50.000-100.000/mm<sup>3</sup>; classe III, quando a contagem de plaquetas estiver entre 100.000-150.000 mm<sup>3</sup><sup>6</sup>.

A Síndrome HELLP ocorre em aproximadamente em 0,2-0,8 % das gestações; a pré-eclâmpsia é, em média, 10 vezes mais comum. Apesar de a síndrome estar associada à pré-eclâmpsia, é possível que ocorra sem sinais ou com sinais leves dessa última<sup>5</sup>, como demonstrado por Ertan et al.<sup>4</sup> que, em análise retrospectiva de 60 pacientes que desenvolveram a Síndrome HELLP, identificaram que 11 delas não manifestaram hipertensão ou proteinúria. A Síndrome HELLP pode ocorrer antes ou após o parto, entretanto, aproximadamente 70% dos casos ocorrem antes do parto<sup>7</sup>.

De acordo com Abildgaard e Heimdal<sup>5</sup>, o risco de desenvolver a Síndrome HELLP é mais comum em mulheres com grau de parentesco com aquelas que foram diagnosticadas, principalmente as irmãs e filhas. Mulheres que tiveram a síndrome têm riscos aumentados de progredir para pré-eclâmpsia ou Síndrome HELLP em gestações posteriores. Além disso, o risco de desenvolver hipertensão crônica é aumentado em pacientes com histórico de Síndrome HELLP progressa.

Conforme Sibai<sup>8</sup>, um dos maiores obstáculos para o diagnóstico precoce da Síndrome HELLP é a gama de sintomas inespecíficos, que podem estar presentes inclusive na pré-eclâmpsia ou eclâmpsia grave sem Síndrome HELLP. No estudo de Ertan et al.<sup>4</sup>, as manifestações mais comuns foram hipertensão, proteinúria, dor abdominal superior, edema, hiperreflexia e cefaleia, com distúrbios oculares e eclâmpsia em menor proporção. Weinstein<sup>3</sup> encontrou as seguintes manifestações clínicas mais frequentes: náusea com ou sem vômitos, mal estar, sensibilidade do quadrante superior direito à palpação, dor epigástrica e edema.

As manifestações clínicas da Síndrome HELLP podem estar presentes em outras doenças ou complicações específicas da gestação. Muitas vezes, pacientes com a Síndrome HELLP são diagnosticadas erroneamente com outras doenças, a exemplo de infecção das vias aéreas superiores, pancreatites, fígado gorduroso da gestação, entre outras; entretanto, também há situações nas quais doenças específicas são diagnosticadas como Síndrome HELLP, como a púrpura trombocitopênica trombótica, a síndrome do anticorpo antifosfolípídeo e o lúpus eritematoso sistêmico<sup>8</sup>.

A Síndrome HELLP pode desencadear grande morbidade materna. Entre as principais complicações maternas, Erkilinc e Eyi<sup>9</sup> verificaram que, em um estudo retrospectivo com 171 pacientes com Síndrome HELLP, 38,6% das mulheres desenvolveram pelo menos uma complicação relacionada à síndrome, entre as quais as mais frequentes foram transfusão, coagulação intravascular disseminada, eclâmpsia, descolamento prematuro da placenta e disfunção renal aguda. Parâmetros laboratoriais como bilirrubina >2.0mg/dL, LDH >1290 U/L, e plaquetas <50,000/mm<sup>3</sup> foram descritos como fatores de risco importantes para prever complicações maternas. Além disso, as pacientes categorizadas na classe I da classificação de Mississippi apresentaram frequência mais elevada de complicações do que as classes II e III.

Em face da elevada prevalência das síndromes hipertensivas na gestação e o risco da ocorrência da Síndrome HELLP como potencial complicação materna e fetal, ressalta-se a importância de estabelecer o diagnóstico precoce e, uma vez o feito, de adotar as medidas terapêuticas e de suporte. O manejo da Síndrome HELLP pode ser descrito como expectante ou ativo. O manejo ativo é caracterizado pela indução imediata do parto, adotado principalmente quando a gestação tem mais de 34 semanas, enquanto o uso de corticosteroides é considerado na conduta expectante, nos casos de gestação menor que 27 semanas<sup>10</sup>.

Apesar de o parto imediato ser o tratamento mais indicado na literatura, também são descritos benefícios maternos a partir do uso de corticosteroides<sup>10</sup>. Dessa forma, faz-se necessária a atualização em relação às principais consequências decorrentes da utilização de corticosteroides para o manejo da Síndrome HELLP, principalmente no que diz respeito à saúde e prognóstico da mãe e do recém-nascido, para que os profissionais de saúde possam melhor manejar esta condição de elevada morbidade, prezando pelo princípio da beneficência e pelo bem-estar materno-fetal.

## IV. METODOLOGIA

### IV.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, com base nos critérios *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

### IV.2 Bases de dados e estratégias de busca

Foram consultadas as seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE/PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)), Scielo ([www.scielo.org](http://www.scielo.org)) e LILACS ([lilacs.bvsalud.org/](http://lilacs.bvsalud.org/)). Para a busca de artigos na base de dados MEDLINE/Pubmed, foram adotados os seguintes descritores MeSH: *HELLP Syndrome; Adrenal Cortex Hormones; Glucocorticoids; Steroids*. Nas bases de dados Scielo e LILACS, foram escolhidos os seguintes descritores DeCS: *HELLP Syndrome; Adrenal Cortex Hormones; Glucocorticoids; Steroids*. Entretanto, para aumentar a abrangência das buscas, também foram adotadas as palavras-chave *corticosteroids* e *corticoids*.

A busca dos artigos foi realizada a partir da associação de descritores, palavras-chave e operadores booleanos, como se segue: *HELLP Syndrome AND Adrenal Cortex Hormones OR Glucocorticoids OR Steroids OR Corticosteroids OR Corticoids*.

### IV.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos na revisão sistemática os estudos que obedeceram aos seguintes critérios: (1) estudos publicados em português, inglês e espanhol; (2) envolvimento de apenas seres humanos; (3) estudos publicados entre 1998 e 2018.

### IV.4. Critérios de exclusão

Foram excluídos da revisão sistemática os estudos duplicados, as revisões sistemáticas da literatura, meta-análises e estudos de caso.

### IV.5 Seleção dos artigos e análise qualitativa

O número total de artigos encontrados foi determinado a partir da combinação dos descritores. Todos os artigos foram triados a partir da leitura do título e resumo, sendo excluídos os duplicados. Posteriormente, os artigos que não foram excluídos na fase da leitura dos títulos e resumos foram lidos integralmente para avaliar se atendiam aos critérios de

elegibilidade. Finalmente, após a leitura completa, os artigos foram selecionados para a análise qualitativa.

#### **IV.6 Considerações éticas, bioéticas e deontológicas**

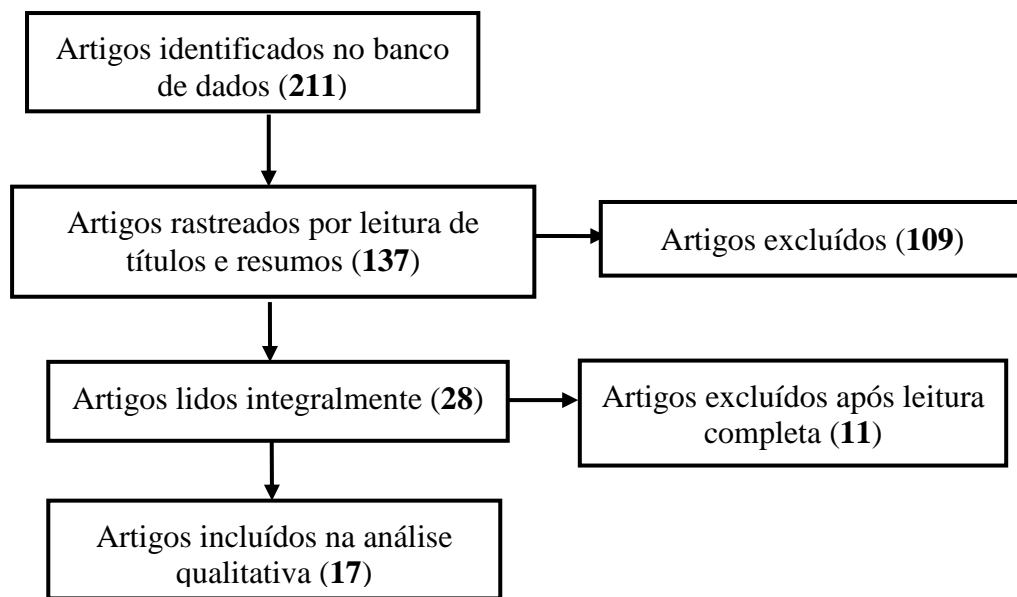
Por se tratar de uma revisão sistemática da literatura e não envolver seres humanos, não foi necessário submeter o projeto à avaliação de Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, conforme determina a Resolução n. 466/2012 do Ministério da Saúde.



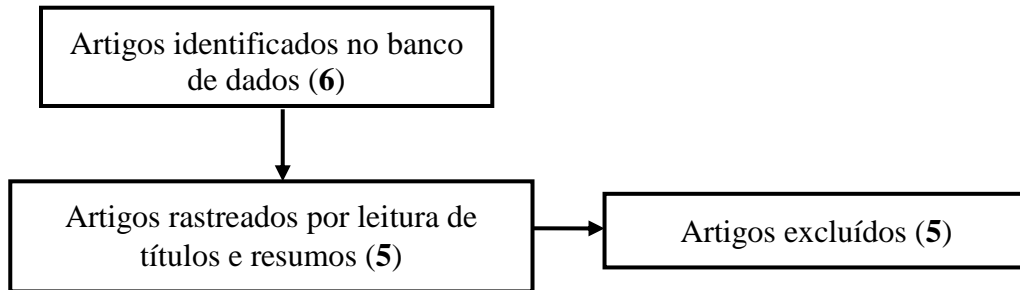
## V. RESULTADOS

A busca de artigos realizada na base de dados MEDLINE/Pubmed gerou um total de 211 artigos. Após a aplicação dos filtros para atender aos critérios de inclusão, restaram 137 artigos. Posteriormente à leitura de títulos e resumos, 109 artigos foram excluídos e 28 artigos foram selecionados para leitura completa. Dos 28 artigos lidos integralmente, foram excluídos 11 por não se adequarem ao tema e objetivos propostos, restando, dessa forma, 17 artigos para a análise qualitativa. Na figura 1 encontra-se o fluxograma adotado para a seleção dos artigos na base de dados MEDLINE/Pubmed.

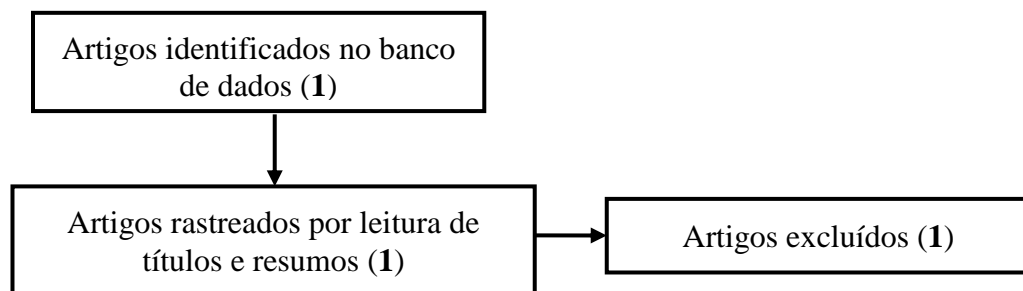
**Figura 1. Fluxograma dos artigos na base de dados MEDLINE/Pubmed**



A busca realizada na base de dados LILACS gerou um total de 6 artigos. Após a aplicação dos filtros para atender aos critérios de inclusão, restaram 5 artigos que, posteriormente à leitura de títulos e resumos, foram excluídos do estudo por se tratarem de revisões da literatura. Na figura 2 encontra-se o fluxograma adotado para a seleção dos artigos na base de dados LILACS.

**Figura 2. Fluxograma dos artigos na base de dados LILACS**

A busca realizada na base de dados SCIELO gerou apenas 1 artigo, que foi excluído após a leitura do resumo por se tratar de revisão da literatura. Na figura 3 encontra-se o fluxograma adotado para a seleção dos artigos na base de dados SCIELO.

**Figura 3. Fluxograma dos artigos na base de dados SCIELO**

No quadro 1 encontra-se a relação dos estudos selecionados para a análise qualitativa, incluindo o título do estudo, o nome do primeiro autor, o ano, o país e a revista de publicação. As principais características dos estudos selecionados estão relacionadas no quadro 2.

**Quadro 1. Artigos selecionados para análise qualitativa**

Nº	Título do artigo	Nome do 1º autor	País	Ano	Revista
1	A randomised placebo-controlled trial of prolonged prednisolone administration to patients with HELLP syndrome remote from term <sup>11</sup>	Heimel PJR	Holanda	2006	European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology
2	Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial <sup>12</sup>	Fonseca JE	Colômbia	2005	American Journal of Obstetrics and Gynecology
3	Dexamethasone in HELLP syndrome: experience in Bolivia <sup>13</sup>	Añez-Aguayo MY	Bolívia	2018	The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine
4	Maternal benefit of corticosteroid therapy in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: Impact on the rate of regional anesthesia <sup>14</sup>	O'Brien JM	Estados Unidos	2002	American Journal of Obstetrics and Gynecology
5	Impact of high-dose corticosteroid therapy for patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome <sup>15</sup>	O'Brien JM	Estados Unidos	2000	American Journal of Obstetrics and Gynecology
6	Maternal benefit of high-dose intravenous corticosteroid therapy for HELLP syndrome <sup>16</sup>	Martin JN Jr	Estados Unidos	2003	American Journal of Obstetrics and Gynecology
7	CORTICOTERAPIA NA SÍNDROME DE HELLP (Hemólise, Enzimas Hepáticas Elevadas e Trombocitopenia) <sup>17</sup>	Nunes F	Portugal	2005	Acta Médica Portuguesa
8	HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: The benefit of corticosteroids <sup>18</sup>	Tompkins MJ	Estados Unidos	1999	American Journal of Obstetrics and Gynecology

Nº	Título do artigo	Nome do 1º autor	País	Ano	Revista
9	Effects of postpartum corticosteroids in patients with HELLP syndrome <sup>19</sup>	Yalcin OT	Turquia	1998	International Journal of Gynecology & Obstetrics
10	The effects of betamethasone treatment on clinical and laboratory features of pregnant women with HELLP syndrome <sup>20</sup>	Ozer A	Turquia	2009	Archives of Gynecology and Obstetrics
11	Standardized Mississippi Protocol Treatment of 190 Patients with HELLP Syndrome: Slowing Disease Progression and Preventing New Major Maternal Morbidity <sup>21</sup>	Martin JN Jr	Estados Unidos	2012	Hypertension in Pregnancy
12	HELLP syndrome and postpartum corticosteroids <sup>22</sup>	Varol F	Turquia	2001	International Journal of Gynecology & Obstetrics
13	High-dose dexamethasone in the treatment of HELLP syndrome <sup>23</sup>	Mould S	África do Sul	2006	International Journal of Gynecology and Obstetrics
14	Postpartum dexamethasone for women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial <sup>24</sup>	Katz L	Brasil	2008	American Journal of Obstetrics & Gynecology
15	HELLP Syndrome Is Associated with an Increased Inflammatory Response, Which May Be Inhibited by Administration of Prednisolone <sup>25</sup>	Heimel PJR	Holanda	2008	Hypertension in Pregnancy
16	Seeking the mechanism(s) of action for corticosteroids in HELLP syndrome: SMASH study <sup>26</sup>	Wallace K	Estados Unidos	2013	American Journal of Obstetrics & Gynecology
17	Obstetric Implications of Antepartum Corticosteroid Therapy for HELLP Syndrome <sup>27</sup>	Rose CH	Estados Unidos	2004	OBSTETRICS & GYNECOLOGY

HELLP: hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets.

**Quadro 2. Principais características dos estudos selecionados**

<b>1º autor</b>	<b>População de estudo</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>N</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Desfechos analisados</b>
Heimel PJR <sup>11</sup>	Gestantes com Síndrome HELLP < 30 semanas de gestação	Ensaio clínico randomizado duplo cego	31	100 ml de cloridrato de sódio com 50 mg de prednisolona, a cada 12 horas, por 2 dias após o parto ou até o máximo de 14 dias antes do parto. Grupo de comparação: 100 ml de cloridrato de sódio, com mesmo regime.	Tempo entre a inclusão no estudo e o parto; risco de recorrência de síndrome HELLP; complicações maternas (hematoma hepático, ruptura hepática, coagulação intravascular disseminada, mortalidade e ruptura placenta); AST; ALT; LDH; contagem plaquetária; duração da admissão pós-parto; tipo de parto.
Fonseca JE <sup>12</sup>	Pacientes com Síndrome HELLP >20 semanas de gestação e puérperas de até 3 dias pós-parto	Ensaio clínico randomizado duplo cego	132	10 mg de dexametasona intravenosa a cada 12 horas até o parto e 3 doses adicionais após o parto. Puérperas receberam 3 doses de 10 mg após o parto. Grupo de comparação: água, com mesmo regime.	Duração da hospitalização; tempo para recuperação de plaquetas >100.000/mm <sup>3</sup> ; LDH <600 U/L; AST <70U/L; complicações maternas (insuficiência renal aguda, edema pulmonar, oligúria, eclampsia, infecções, mortalidade, transfusão de plaquetas e plasma).
Añez-Aguayo MY <sup>13</sup>	Pacientes com Síndrome HELLP parcial ou completa, após o parto	Estudo transversal	97	8 mg de dexametasona a cada 8 horas, durante 72 horas, para um total de 72 mg. Grupo controle: sem corticoides.	Contagem plaquetária.
O'Brien JM <sup>14</sup>	Gestantes com Síndrome HELLP	Estudo retrospectivo	69	Betametasona intramuscular 12 mg a cada 12 horas, 2 doses; ou dexametasona intravenosa 6 mg a cada 6 horas, 4 doses; ou dexametasona intravenosa 10 mg a cada 6 horas, 2 doses, e 6 mg em intervalos de 6 horas por mais 2 a 4 doses. Grupo controle: sem corticoides.	Utilização de anestesia regional.

1º autor	População de estudo	Tipo de estudo	N	Intervenção	Desfechos analisados
O'Brien JM <sup>15</sup>	Gestantes com Síndrome HELLP	Estudo retrospectivo	37	Grupo: 1 não recebeu corticosteroides; grupo 2: doses-padrão adotadas para maturação pulmonar fetal (12 mg de betametasona a cada 12 horas, 2 doses; ou 6 mg de dexametasona a cada 6 horas, 4 doses); grupo 3: dexametasona intravenosa 10 mg a cada 6 horas, 2 doses, e 6 mg em intervalos de 6 horas por mais 2 a 4 doses.	Intervalo entre diagnóstico e parto; transfusão de plaquetas e hemácias; anestesia regional; AST, LDH, contagem plaquetária; tipo de parto.
Martin JN Jr <sup>16</sup>	Pacientes com Síndrome HELLP classes 1 e 2 antes ou após o parto	Estudo retrospectivo	474	Grupo A: total de 20 mg de dexametasona, para maturação pulmonar fetal. Grupo B: dexametasona intravenosa (10 mg a cada 12 horas) ou betametasona (12 mg em intervalos de 24 horas) por 1 a 3 dias até que o parto pudesse ser realizado. O tratamento continuou após o parto com dexametasona ou betametasona.	Evolução para Síndrome HELLP classe 1; duração da hospitalização após o parto; tipo de parto; tipo de anestesia; transfusão de plaquetas, hemácias e plasma; morbidade materna (cardiopulmonares, infecciosas, coagulação-hematológicas, sistema nervoso central, hepáticas, renais); AST; LDH; contagem plaquetária.
Nunes F <sup>17</sup>	Gestantes com Síndrome HELLP >24 e <37 semanas de gestação	Estudo retrospectivo	48	Grupo 1: pacientes que não receberam corticosteroides ou receberam apenas a dose padrão para maturação pulmonar fetal. Grupo 2: 10 mg de dexametasona, de 12 em 12 horas, até o parto ou estabilização clínica.	Taxa de anestesia regional; tipo de parto; intervalo entre internamento e parto; contagem de plaquetas; LDH; AST; ALT; mortalidade materna; melhora de sintomas clínicos; complicações maternas (oligúria, insuficiência renal, edema agudo do pulmão, coagulação intravascular disseminada, convulsões, coma, infecção e internamento na Unidade de Cuidados Intensivos).
Tompkins MJ <sup>18</sup>	Gestantes com Síndrome HELLP entre 24	Estudo prospectivo	93	Grupo 1: 2 doses de 12 mg de betametasona intramuscular com 24 horas de intervalo (n = 27); grupo 2: 2	Contagem plaquetária; AST; ALT; LDH, melhor regime de corticoterapia.

<b>1º autor</b>	<b>População de estudo</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>N</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Desfechos analisados</b>
	a 34 semanas de gestação			doses de 12 mg de betametasona intramuscular com 12 horas de intervalo (n = 44); grupo 3: 4 doses de 6 mg de dexametasona intramuscular, a cada 6 horas (n = 12). Os 10 restantes pacientes receberam 1 dose de 12 mg de betametasona ou 1, 2 ou 3 doses de 6 mg de dexametasona.	
Yalcin OT <sup>19</sup>	Pacientes com Síndrome HELLP após o parto	Estudo clínico	30	Uma dose total de 30 mg de dexametasona intravenosa foi dada ao grupo de estudo durante as 36 h após o parto. Grupo controle: sem corticosteroide.	Pressão arterial média; AST; ALT; hematócrito; ácido úrico; contagem plaquetária; duração do internamento; diurese.
Ozer A <sup>20</sup>	Gestantes com Síndrome HELLP	Ensaio clínico randomizado	60	Betametasona (injeção intramuscular de 12 mg a cada 12 horas) foi administrado a 30 gestantes. Grupo controle: recebeu placebo.	Duração da hospitalização; complicações maternas (cardiopulmonar, hematológicas, neurológicas, renais, gastrointestinais, infecciosas, metabólicas); AST; ALT; LDH; contagem plaquetária; tipo de parto; tempo entre 1ª dose e parto.
Martin JN Jr <sup>21</sup>	Pacientes com Síndrome HELLP classe 1 ou 2 antes e após o parto	Estudo prospectivo	190	As 190 mulheres foram tratadas segundo o Protocolo Mississippi, que inclui: sulfato de magnésio, drogas anti-hipertensivas e dexametasona (10 mg, a cada 12 horas até a contagem plaquetária tender a 100.000/uL; a partir daí, 5 mg, a cada 12 horas, 2 vezes).	Complicações maternas (cardiopulmonares, hematológicas e de coagulação, visuais ou do sistema nervoso central, renais e hepáticas).
Varol F <sup>22</sup>	Pacientes com Síndrome HELLP após o parto	Estudo prospectivo com grupo controle retrospectivo	20	Uma dose total de 30 mg de dexametasona foi dada às pacientes, com 3 doses de 10 mg, a cada 12 horas, começando após o parto. Grupo controle: não recebeu corticosteroide.	Recuperação da contagem plaquetária; AST; ALT; LDH; necessidade de transfusão; duração do internamento.

<b>1º autor</b>	<b>População de estudo</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>N</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Desfechos analisados</b>
Mould S <sup>23</sup>	Pacientes com Síndrome HELLP após o parto	Ensaio clínico randomizado	30	16 pacientes receberam dexametasona a cada 12 horas até a contagem de plaquetas alcançar 10000 x10 <sup>9</sup> /L, além dos medicamentos da conduta padrão (sulfato de magnésio e anti-hipertensivos). Grupo controle: 14 pacientes receberam apenas os medicamentos da conduta padrão.	Recuperação da contagem de plaquetas; ALT; LDH; duração do internamento; complicações maternas (o estudo não especifica o tipo de complicação analisada).
Katz L <sup>24</sup>	Pacientes com síndrome HELLP após o parto	Estudo clínico randomizado duplo cego	105	10 mg de dexametasona a cada 12 horas durante 4 dias (após isto, a critério do médico assistente). Grupo controle: placebo, no mesmo regime.	Contagem plaquetária; LDH; AST; diurese; complicações maternas (oligúria, edema pulmonar agudo, manifestações hemorrágicas, insuficiência renal aguda, morte); necessidade de transfusão; duração da hospitalização.
Heimel PJR <sup>25</sup>	Gestantes com Síndrome HELLP	Estudo prospectivo	39	Pacientes com Síndrome HELLP que receberam prednisolona ou placebo foram comparadas com controles, que incluíram mulheres com pré-eclâmpsia e com gestação saudável, em relação aos níveis plasmáticos de citocinas e marcadores de dano hepatocelular e de inflamação.	Análise dos níveis plasmáticos de citocinas; marcadores de dano hepatocelular e inflamação.
Wallace K <sup>26</sup>	Pacientes com Síndrome HELLP antes e após o parto	Estudo prospectivo	17	Todas as pacientes receberam 10 mg de dexametasona em intervalos de 12 horas, até as plaquetas alcançarem 100.000 u/L. O sangue foi coletado antes da administração de corticosteroides e 12 e 24 horas após a administração inicial de dexametasona antes da próxima dose ser administrada.	Contagem plaquetária; hematócrito; LHD; creatinina; ácido úrico; AST; mensuração de citocinas e fatores antiangiogênicos.



1º autor	População de estudo	Tipo de estudo	N	Intervenção	Desfechos analisados
Rose CH <sup>27</sup>	Gestantes com Síndrome HELLP classe 1 e 2	Estudo retrospectivo	350	10 mg de dexametasona administrada por via intravenosa a cada 12 horas até o parto, seguida no pós-parto de 10 mg a cada 12 horas, 2 vezes e depois 5 mg por via intravenosa a cada 12 horas, 2 vezes. Grupo controle: sem corticosteroide em altas doses.	Contagem plaquetária; tipo de parto.

HELLP: *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; LDH: lactato desidrogenase.

## VI. DISCUSSÃO

Os estudos incluídos na revisão sistemática diferem entre si no que se refere à metodologia, desenho do estudo e principais desfechos analisados. Todos avaliam o impacto do uso de corticosteroides no manejo da Síndrome HELLP através da análise de diferentes desfechos maternos. A maioria deles estuda a efetividade dos corticosteroides na melhora dos parâmetros laboratoriais que definem e caracterizam a síndrome, ou seja, os valores de LDH, AST e contagem de plaquetas. Entretanto, observa-se que há uma ampla gama de desfechos clínicos maternos analisados.

A fim de facilitar a comparação dos diferentes resultados encontrados pelos estudos, estes serão discutidos em tópicos. O impacto dos corticosteroides na melhora clínica das pacientes com Síndrome HELLP será avaliado através da análise da duração da hospitalização e desenvolvimento de complicações/ morbidade materna. Também serão analisados o intervalo de tempo entre o diagnóstico da Síndrome HELLP ou início da terapia com corticosteroide até o parto, a via de parto, o tipo de anestesia, os parâmetros laboratoriais (AST, ALT, LDH, contagem de plaquetas) e o impacto dos corticosteroides na fisiopatologia da Síndrome HELLP, através da verificação do seu papel na cadeia de eventos fisiopatológicos que desencadeiam a doença.

### **Duração da hospitalização**

Oito estudos avaliaram a duração da hospitalização de pacientes com Síndrome HELLP, o que inclui 882 mulheres. Os estudos de Heimel PJR et al.<sup>11</sup> (2006) e Ozer A et al.<sup>20</sup> (2009) são ensaios clínicos randomizados, que avaliaram mulheres antes do parto, e a duração da hospitalização foi similar entre os grupos placebo e o grupo tratamento com prednisolona e betametasona, respectivamente.

Quatro estudos avaliaram mulheres com Síndrome HELLP após o parto (Yalcin OT et al.<sup>19</sup>, Varol F et al.<sup>22</sup>, Mould S et al.<sup>23</sup> e Katz L et al.<sup>24</sup>), mas apenas os estudos de Yalcin OT et al.<sup>19</sup> (1998) e Varol F et al.<sup>22</sup> (2001) encontraram um efeito positivo dos corticosteroides na redução da duração da hospitalização. Entretanto, o trabalho feito por Katz L et al.<sup>24</sup> (2008), que não evidenciou um impacto positivo dos corticosteroides na redução da duração da hospitalização, apresenta menor risco de vieses, por ser um estudo randomizado e duplo cego.

Fonseca JE et al.<sup>12</sup> (2005) e Martin JN Jr et al.<sup>16</sup> (2003) incluíram em suas pesquisas mulheres com Síndrome HELLP antes e após o parto; o primeiro estudo não encontrou diferença significativa entre o grupo placebo e o que recebeu dexametasona, enquanto o segundo estudo identificou um menor tempo entre o parto e a alta hospitalar para as pacientes que utilizaram altas doses de corticosteroides. Por outro lado, no estudo de Fonseca JE et al.<sup>12</sup> (2005), a análise dos resultados com base na gravidade da síndrome HELLP demonstrou uma menor duração da hospitalização nas pacientes com síndrome HELLP classe 1. Entretanto, esse resultado não é tão significativo porque a gravidade da síndrome HELLP não foi levada em consideração na randomização das pacientes. O estudo de Fonseca JE et al.<sup>12</sup> (2005) é um ensaio clínico, duplo cego, enquanto o estudo de Martin JN Jr et al.<sup>16</sup> (2003) tem caráter retrospectivo, o que o torna mais passível de vieses.

### **Complicações/ morbidade materna**

Oito estudos avaliaram o impacto do uso de corticosteroides na ocorrência de complicações maternas em pacientes com Síndrome HELLP. Desses estudos, três (Heimel PJR et al.<sup>11</sup>, Fonseca JE et al.<sup>12</sup>, Katz L et al.<sup>24</sup>) são ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos, enquanto dois (Martin JN Jr et al.<sup>16</sup> e Nunes F et al.<sup>17</sup>) são retrospectivos e um é prospectivo (Martin JN Jr et al.<sup>21</sup>). Os estudos de Ozer A et al.<sup>20</sup> (2009) e Mould S et al.<sup>23</sup> (2006) são ensaios clínicos randomizados, mas não há cegamento. Dos cinco ensaios clínicos randomizados, apenas o estudo de Mould S et al.<sup>23</sup> (2006) não tem um grupo controle que recebeu placebo. Os estudos avaliam a ocorrência de diferentes complicações maternas, o que limita a comparação de seus resultados.

No estudo de Heimel PJR et al.<sup>11</sup> (2006) as complicações maternas avaliadas foram hematoma hepático, ruptura hepática, coagulação intravascular disseminada, mortalidade e descolamento prematuro da placenta. Não houve diferença significativa no número de complicações maternas entre o grupo placebo e o grupo exposto ao corticosteroide. Fonseca JE et al.<sup>12</sup> (2005) avaliaram a ocorrência das seguintes complicações maternas: insuficiência renal aguda, edema pulmonar, oligúria, eclampsia, infecções, mortalidade. Os grupos que receberam placebo e corticosteroide não diferiram em relação ao desenvolvimento de complicações.

Martin JN Jr et al.<sup>16</sup> (2003) identificaram que a morbidade materna, analisada a partir de categorias (cardiopulmonares, infecciosas, da coagulação e hematológicas, do sistema nervoso central, hepáticas e renais), foi significativamente menor no grupo que recebeu altas

doses de corticosteroides em comparação ao grupo que recebeu a dose utilizada para benefício pulmonar fetal, exceto a morbidade relacionada à injúria renal.

No estudo de Nunes F et al.<sup>17</sup> (2005), a ocorrência de complicações maternas foi similar entre pacientes que não receberam corticosteroides ou receberam apenas a dose padrão para maturação pulmonar fetal e pacientes que receberam altas doses de corticosteroides. Nesse estudo, foram pesquisadas oligúria, insuficiência renal, edema agudo do pulmão, coagulação intravascular disseminada, convulsões, coma, infecção e internamento na unidade de cuidados intensivos.

No estudo de Ozer A et al.<sup>20</sup> (2009), a ocorrência de complicações maternas foi analisada com base em categorias, assim como o fez o estudo de Martin JN Jr et al.<sup>16</sup> (2003). As categorias incluíam complicações cardiopulmonares, hematológicas, neurológicas, renais, gastrointestinais, infecciosas e metabólicas. Complicações hematológicas, que incluíam sangramento grave requerendo transfusões de hemoderivados, tempo de tromboplastina parcial ativada > 40 s e fibrinogênio <200 mg / L e metabólicas, que incluíam edema generalizado e ascite ocorreram mais no grupo que recebeu placebo.

O estudo de Mould S et al.<sup>23</sup> (2006) também analisa a ocorrência de complicações maternas relacionadas à doença, que não foi significativamente diferente entre o grupo que recebeu corticosteroide e o grupo que não recebeu, mas não identifica quais complicações foram estudadas.

Katz L et al.<sup>24</sup> (2008) avaliaram a ocorrência de complicações maternas como oligúria, edema pulmonar agudo, manifestações hemorrágicas, insuficiência renal aguda e morte. As complicações analisadas foram semelhantes às discutidas por Fonseca JE et al.<sup>12</sup> (2005). Nesse estudo, não houve diferença significativa entre o grupo exposto ao corticosteroide e o grupo que recebeu placebo em relação à ocorrência de complicações maternas.

No estudo de Martin JN Jr et al.<sup>21</sup> (2012), complicações cardiopulmonares, hematológicas e de coagulação, visuais ou do sistema nervoso central, renais e hepáticas, estiveram presentes na admissão em 33,3% e 9,7% dos pacientes com Síndrome HELLP classe 1 e 2, respectivamente. Após o início do protocolo Mississippi, que inclui sulfato de magnésio, drogas anti-hipertensivas e dexametasona, apenas 18,2% e 2,4% dos pacientes com Síndrome HELLP classe 1 e 2, respectivamente, cursaram com desenvolvimento de novas complicações, um resultado estatisticamente significativo.

Os únicos estudos que identificaram um impacto positivo dos corticosteroides em reduzir a ocorrência de complicações maternas foi o de Ozer A et al.<sup>20</sup> (2009), Martin JN Jr et al.<sup>16</sup> (2003) e Martin JN Jr et al.<sup>21</sup> (2012). Contudo, os três apresentam risco de viés em seus resultados. O estudo de Ozer A et al.<sup>20</sup> (2009), apesar de ser randomizado, não é cego, enquanto o estudo de Martin JN Jr et al.<sup>16</sup> (2003) tem desenho de estudo retrospectivo. Já o estudo de Martin JN Jr et al.<sup>21</sup> (2012), apesar de ser prospectivo, não tem um grupo placebo, e avalia o impacto do corticosteroide comparando os períodos anterior e posterior ao seu uso. Além disso, os três ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos, que são menos susceptíveis à ocorrência de vieses, não identificaram efeito positivo dos corticosteroides na redução da morbidade materna.

### **Intervalo até o parto**

O intervalo entre a primeira dose de corticosteroide e o parto foi avaliado por dois ensaios clínicos randomizados. No estudo de Heimeel PJR et al.<sup>11</sup> (2006) não houve diferença estatisticamente significativa no intervalo entre a 1ª dose de prednisolona ou placebo e o parto. Resultados similares também foram obtidos por Ozer A et al.<sup>20</sup> (2009), em que não houve diferença entre o grupo que recebeu placebo e o grupo que recebeu betametasona.

Dois estudos com características similares avaliaram o intervalo entre o diagnóstico e o parto (O'Brien JM et al.<sup>15</sup>) e entre o internamento e o parto (Nunes F et al.<sup>17</sup>). Ambos têm um desenho de estudo retrospectivo, em que compararam diferentes desfechos entre gestantes que receberam corticosteroide em doses padrão para maturação pulmonar fetal ou não receberam nenhum corticosteroide e gestantes que receberam altas doses de corticosteroides. No estudo de O'Brien JM et al.<sup>15</sup> (2000), o intervalo entre o diagnóstico e o parto foi maior para as pacientes que receberam altas doses de dexametasona, em comparação com as que não receberam corticosteroide ou as que receberam a dose padrão para maturação pulmonar fetal. Ao contrário, Nunes F et al.<sup>17</sup> (2005) não identificaram diferença significativa entre os grupos.

As evidências encontradas por um único estudo sobre a postergação do parto após o uso de corticosteroide não são suficientes para suportar o uso dos corticosteroides para esse fim. O intervalo decorrido até o parto pode ser influenciado por outras variáveis não avaliadas pelos estudos. Além disso, ambos os ensaios clínicos randomizados, que são menos susceptíveis a vieses do que os estudos retrospectivos, não mostraram efeito positivo na postergação do parto após corticosteroides.

## **Via de parto**

Seis estudos avaliaram o tipo de parto preferencial em mulheres com Síndrome HELLP que foram expostas aos corticosteroides, e apenas dois deles (Martin JN Jr et al.<sup>16</sup> e Rose CH et al.<sup>27</sup>) apontam um efeito positivo dos corticosteroides em diminuir a taxa de partos cesáreos. No estudo de Heimel PJR et al.<sup>11</sup> (2006), a idade gestacional era similar entre o grupo que recebeu prednisolona e o grupo placebo. Em relação ao tipo de parto, todas as pacientes que receberam prednisolona tiveram partos cesáreos, enquanto 14 das 16 pacientes que receberam placebo tiveram partos cesáreos. No estudo de O'Brien JM et al.<sup>15</sup> (2000), a idade gestacional diferia entre o grupo que não recebeu corticosteroide, o que recebeu a dose para maturação pulmonar fetal e o que recebeu altas doses de corticosteroide; entretanto, a taxa de parto cesáreo não diferiu de maneira estatisticamente significativa entre os grupos.

Nos estudos de Martin JN Jr et al.<sup>16</sup>(2003), Nunes F et al.<sup>17</sup> (2005) e Ozer A et al.<sup>20</sup> (2009), a idade gestacional não diferiu significativamente entre os grupos analisados. A taxa de parto cesáreo foi menor no grupo que recebeu altas doses de corticosteroides no estudo de Martin JN Jr et al.<sup>16</sup>(2003), mas apenas 63% (129/205) das pacientes que foram expostas a esse regime terapêutico receberam o corticosteroide antes do parto. No trabalho de Nunes F et al.<sup>17</sup> (2005), a taxa de parto cesáreo foi semelhante entre o grupo que recebeu altas doses de dexametasona e os grupos que receberam ou a dose padrão para maturação pulmonar fetal ou que não receberam corticosteroide em nenhuma dosagem. A taxa de partos cesáreos também foi similar entre o grupo que recebeu betametasona e o grupo que recebeu placebo no estudo de Ozer A et al.<sup>20</sup> (2009).

Rose CH et al.<sup>27</sup> (2004) identificou um aumento de 28% de partos cesáreos quando a dexametasona não era administrada. Entretanto, quando a proporção de partos cesáreos foi analisada com base na idade gestacional, não houve diferença entre as mulheres que foram expostas às altas doses de corticosteroide e as que não o foram. Por outro lado, nesse estudo observou-se que, nas mulheres que utilizaram altas doses de corticosteroides, a taxa de partos vaginais cresceu de maneira significativa quando a idade gestacional foi maior que 32 semanas, em comparação com uma idade gestacional menor que 30 semanas.

## **Tipo de anestesia: regional ou geral**

O tipo de anestesia utilizada para o parto foi avaliada por quatro estudos (O'Brien JM et al.<sup>14</sup>, O'Brien JM et al.<sup>15</sup>, Martin JN Jr et al.<sup>16</sup> e Nunes F et al.<sup>17</sup>), o que inclui 628 pacientes

com Síndrome HELLP. A maioria dos estudos analisados aponta um impacto positivo dos corticosteroides em aumentar a taxa de anestesia regional e diminuir a taxa de anestesia geral. Entretanto, os estudos têm características metodológicas distintas: a dosagem, o período de tratamento e o tipo de corticosteroide utilizado variam amplamente entre eles. Um fato em comum é que todos os estudos são retrospectivos, fato que limita as evidências identificadas.

Os estudos de O'Brien JM et al.<sup>14</sup> (2002) e O'Brien JM et al.<sup>15</sup>(2000) incluem um grupo sem corticosteroide para comparação, enquanto o estudo de Martin JN Jr et al.<sup>16</sup> (2003) e Nunes F et al.<sup>17</sup> (2005) comparam mulheres que receberam ou nenhuma dose de corticosteroide ou a dose padrão para maturação pulmonar fetal com mulheres que receberam altas doses de corticosteroides.

No estudo de O'Brien JM et al.<sup>14</sup> (2002), das 69 mulheres incluídas no estudo, 32 tinham uma contagem de plaquetas acima de 90.000/mm<sup>3</sup>, enquanto 37 tinham plaquetas <90.000/mm<sup>3</sup>. A administração de glicocorticoide não alterou a taxa de anestesia regional do grupo de mulheres com plaquetas acima de 90.000/mm<sup>3</sup>. Contudo, o trabalho identificou que nas 37 mulheres com plaquetas <90.000/mm<sup>3</sup> na apresentação, a taxa de anestesia regional foi significativamente maior no grupo exposto ao corticoide, sendo que 26 das 37 mulheres foram expostas. Nesse estudo, é possível que o aumento da taxa de anestesia regional esteja diretamente ligado à melhora da contagem plaquetária após o uso do corticosteroide. Apesar desses achados, a casuística de pacientes com menor nível de plaquetas é pequena e, por se tratar de um estudo retrospectivo, não houve randomização dessas pacientes. Esse fato justifica o divergente número de mulheres expostas ou não ao corticosteroide, o que pode tornar os resultados enviesados, limitando, assim, a evidência dos achados.

O'Brien JM et al.<sup>15</sup> (2000) não encontraram diferença significativa na taxa de anestesia regional entre os grupos que receberam a dose padrão de corticosteroide para maturação pulmonar fetal, o grupo que recebeu altas doses e o grupo que não recebeu nenhuma dose de corticosteroide. Apesar de ser um estudo retrospectivo e ter uma casuística muito pequena, os três grupos de comparação tiveram um número similar de gestantes. Em contraposição, Nunes F et al.<sup>17</sup> (2005) identificaram uma maior utilização de anestesia regional no grupo que recebeu dexametasona, em comparação ao grupo que não recebeu nenhuma dose ou a dose padrão de corticosteroide para maturação pulmonar fetal.

No estudo de Martin JN Jr et al.<sup>16</sup> (2003), a taxa de anestesia geral foi menor no grupo que recebeu altas doses de corticosteroides, em comparação ao grupo com corticosteroide em

uma dosagem para maturação pulmonar fetal ou sem nenhuma dose. Entretanto, esse estudo incluiu mulheres com Síndrome HELLP antes do parto e após o parto. Das 205 mulheres que receberam altas doses de corticosteroide, 129 foram expostas à medicação antes do parto.

### **Testes laboratoriais: AST, ALT, LDH, contagem plaquetária**

A alteração dos parâmetros laboratoriais de mulheres com Síndrome HELLP após o uso de corticosteroides foi analisada de duas formas. Alguns estudos analisaram a melhora qualitativa desses parâmetros, ou seja, o aumento do número de plaquetas ou diminuição dos valores de AST, ALT e LDH, enquanto outros avaliaram a velocidade com a qual esses parâmetros melhoraram.

Quatro estudos (Fonseca JE et al.<sup>12</sup>, Ozer A et al.<sup>20</sup>, Mould S et al.<sup>23</sup>, Katz L et al.<sup>24</sup>) não identificaram impacto positivo dos corticosteroides na melhora dos parâmetros laboratoriais. No estudo de Ozer A et al.<sup>20</sup> (2009), as alterações na contagem de plaquetas e os níveis de ALT, AST e LDH foram similares entre o grupo que recebeu betametasona e o grupo placebo. Mould S et al.<sup>23</sup> (2006) não encontraram diferença significativa no tempo de recuperação da contagem de plaquetas, e a recuperação dos níveis de ALT e LDH foi similar entre o grupo exposto à dexametasona e o grupo não exposto. Fonseca JE et al.<sup>12</sup> (2005) não identificaram diferença no tempo requerido para alcançar um nível de plaquetas >100.000/mm<sup>3</sup>, no tempo de recuperação do LDH < 600 U/L, assim como da AST < 70 U/L entre o grupo exposto ao corticosteroide e o grupo controle. No estudo de Katz L et al.<sup>24</sup> (2008), a contagem de plaquetas e os níveis de LDH e AST não diferiram significativamente entre o grupo de tratamento e o grupo placebo.

Cinco estudos (O'Brien JM et al.<sup>15</sup>, Martin JN Jr et al.<sup>16</sup>, Nunes F et al.<sup>17</sup>, Varol F et al.<sup>22</sup>, Wallace K et al.<sup>26</sup>) verificaram um impacto positivo dos corticosteroides, quando da avaliação dos principais parâmetros laboratoriais. O'Brien JM et al.<sup>15</sup> (2000) identificaram melhora nos valores de LDH, AST e contagem de plaquetas no grupo de pacientes exposto à altas doses de corticosteroides, em comparação com o grupo que não recebeu corticosteroide, e uma melhora da contagem de plaquetas em comparação com o grupo que recebeu a dose padrão utilizada para a maturação pulmonar fetal. No estudo de Martin JN Jr et al.<sup>16</sup> (2003) os valores médios de pico de LDH e AST foram significativamente melhores no grupo que recebeu altas doses de corticosteroides; o valor total de plaquetas foi igual, mas no grupo que recebeu corticosteroides apenas para maturação pulmonar fetal, a contagem de plaquetas continuou a cair após o parto.



Nunes F et al.<sup>17</sup> (2005) identificaram que, após o 3º dia da admissão, houve um aumento significativo do número de plaquetas, assim como uma redução dos valores de LDH, AST e ALT, no grupo que recebeu altas doses de corticosteroides. No estudo de Varol F et al.<sup>22</sup> (2001), a recuperação da contagem de plaquetas após 18 horas foi mais evidente nas pacientes em uso de dexametasona, e as médias dos valores de LDH, AST, ALT e contagem de plaquetas foram melhores no grupo exposto ao corticosteroide. Wallace K et al.<sup>26</sup> (2013) relatam um aumento nos valores das plaquetas, enquanto os níveis de LDH e AST diminuíram após 12 e 24 horas.

Três estudos que avaliaram a contagem plaquetária, os valores de AST ou ALT e LDH apontam que os corticosteroides impactaram positivamente em apenas alguns parâmetros laboratoriais. No estudo de Heimel PJR et al.<sup>11</sup> (2006), naquelas pacientes apresentando uma recorrência da Síndrome HELLP quando o corticosteroide foi iniciado, uma recuperação mais rápida do nível das plaquetas foi obtida no grupo com prednisolona, mas não houve diferença na recuperação de AST, ALT e LDH. No estudo de Tompkins MJ e Thiagarajah S<sup>18</sup> (1999) a contagem de plaquetas e os níveis de AST e ALT melhoraram após o uso de corticosteroide, diferentemente dos níveis de LDH. Yalcin OT et al.<sup>19</sup> (1998) identificaram um aumento da contagem plaquetária nas pacientes expostas ao corticosteroide, e uma diminuição do nível de AST, diferentemente do nível de ALT.

Dois estudos avaliaram o impacto dos corticosteroides apenas na contagem de plaquetas. O estudo de Añez-Aguayo MY e Vigil de Gracia P<sup>13</sup> (2018) demonstrou que a recuperação da contagem plaquetária foi acelerada em pacientes que receberam corticosteroides. No estudo de Rose CH et al.<sup>27</sup> (2004), para pacientes com contagem plaquetária menor que 75,000/uL antes do parto, o alcance dessa contagem plaquetária no parto não diferiu significativamente entre as gestantes que receberam corticosteroide e as que não receberam, mas o alcance de uma contagem plaquetária maior que 100.000/uL no parto foi significativamente maior no grupo que foi exposto ao corticosteroide.

Como observado, a maioria dos estudos aponta um impacto positivo na melhora dos parâmetros laboratoriais analisados após o uso dos corticosteroides. Cabe destacar que os estudos apresentam muitas diferenças metodológicas, incluindo o desenho do estudo, o tipo de corticosteroide, dosagem, duração do tratamento e momento da introdução do corticosteroide. Assim, com base nessas diferenças metodológicas, os estudos permanecem

pouco comparáveis entre si. Além disso, alguns estudos apresentam pequena complexidade metodológica e casuística muito pequena, o que os tornam susceptíveis à ocorrência de vieses.

Todos os estudos que não encontraram efeito positivo dos corticosteroides em nenhum dos parâmetros laboratoriais são prospectivos, e dois deles são estudos clínicos randomizados duplo-cegos. O duplo cegamento é uma característica que diminui o risco de ocorrência de vieses, o que aumenta o poder dos estudos. Em contraste, poucos estudos que avaliam positivamente os corticosteroides na melhora dos resultados laboratoriais têm desenho de estudo prospectivo e são randomizados. Ainda, a escassez de fortes evidências é apontada mesmo nos estudos que encontraram uma melhora desses parâmetros em seus resultados, pois admitem as limitações dos métodos utilizados em suas pesquisas.

Observa-se que as pesquisas apresentam uma tendência em apontar uma melhora da contagem plaquetária ou do tempo requerido para a melhora da contagem de plaquetas. Entretanto, apenas o estudo de Heimel PJR et al.<sup>11</sup> (2006) é clínico, randomizado e duplo-cego, cujos resultados foram relatados acima. Assim, uma recuperação mais rápida no nível das plaquetas após a corticoterapia, ao invés de uma melhora absoluta de seus valores, é o resultado que apresenta o maior nível de evidência, dado o desenho de estudo no qual esse resultado foi encontrado e, conseqüentemente, o menor risco de viés.

### **Impacto na fisiopatologia da Síndrome HELLP**

Dois estudos incluídos na revisão avaliaram o efeito dos corticosteroides nas mulheres com Síndrome HELLP levando em consideração as teorias sobre a fisiopatologia da doença. O estudo de Heimel PJR et al.<sup>25</sup> (2008) aponta o desenvolvimento de uma resposta inflamatória exacerbada durante a Síndrome HELLP. O estudo identificou que algumas citocinas, a proteína C-reativa e um marcador de dano hepatocelular estão aumentados durante uma exacerbação da Síndrome HELLP e, nas gestantes que receberam prednisolona, os níveis de IL-6 foram significativamente menores. Assim, o estudo conclui que a Síndrome HELLP está associada a uma intensa resposta inflamatória, e o efeito benéfico da prednisolona poderia ser atribuído à estabilização do endotélio.

Wallace K et al.<sup>26</sup> (2013) investigaram o papel da dexametasona intravenosa para restaurar o desequilíbrio entre os fatores antiangiogênicos e inflamatórios que ocorre na Síndrome HELLP. Nesse estudo, foram mensuradas citocinas inflamatórias e fatores antiangiogênicos antes, durante e após a administração de dexametasona. A administração de

dexametasona diminuiu os níveis de fatores antiangiogênicos, assim como os níveis de IL-6. O estudo conclui que um mecanismo importante da dexametasona é atenuar a liberação de fatores antiangiogênicos e inflamatórios.

### **Limitações e perspectivas futuras**

As principais limitações desta revisão sistemática da literatura são a não inclusão de estudos em idiomas diferentes do português, inglês ou espanhol; as diferenças metodológicas entre os estudos, que dificultam a análise comparativa; e o pequeno número de pacientes incluídas nos estudos, o que pode limitar a evidência dos achados.

Por fim, são necessárias novas pesquisas, prospectivas, randomizadas e duplo-cegas, de preferência multicêntricas, para integrar o maior número possível de participantes, no intuito de estabelecer o real impacto dos corticosteroides no manejo de pacientes com Síndrome HELLP.

## VII. CONCLUSÕES

Após a análise da literatura especializada, conclui-se que a efetividade dos corticosteroides no manejo de pacientes com Síndrome HELLP permanece controversa. Os desfechos analisados apontam resultados discordantes entre os autores, sendo que a maioria das associações positivas feitas entre o corticosteroide e o desfecho específico foi identificada em estudos retrospectivos ou com uma casuística pequena. Ao mesmo tempo, estudos prospectivos e com metodologia mais aprimorada, no geral, não apontam um impacto significativo em relação aos mesmos parâmetros analisados.

A análise dos estudos aponta que uma recuperação mais rápida do nível das plaquetas parece ser o resultado com maior evidência científica, ao invés da melhora na contagem absoluta. Além disso, uma diminuição da resposta inflamatória parece ser o principal mecanismo de ação dos corticosteroides. No mais, não se pode afirmar que esses resultados implicam diretamente na melhora clínica e prognóstica das pacientes com Síndrome HELLP, já que não houve consenso entre os estudos sobre a redução da duração da hospitalização e desenvolvimento de complicações maternas após a utilização dos corticosteroides.

## VIII. SUMMARY

### **Corticosteroid therapy in HELLP syndrome: a systematic review of the literature.**

**Introduction:** Hypertension is considered a public health problem, constituting one of the main causes of maternal mortality. HELLP Syndrome is an acronym for the triad hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count, which may appear as a more severe form of preeclampsia, with great potential to cause maternal and fetal complications. **Main objective:** To verify the evidence in the literature about the effectiveness of corticosteroids used in the expectant management of HELLP Syndrome. **Methodology:** The study is a systematic review of the literature in which the MEDLINE / Pubmed, Scielo and LILACS databases were used. There were included original studies published between 1998 and 2018. **Results:** In the MEDLINE/Pubmed database, 211 articles were identified that, after reading titles and abstracts, 28 studies remained; of these, 17 were included in the review. In the LILACS database, 6 articles were identified, whereas in the Scielo database only 1 article was identified; after reading the titles and abstracts, no articles from LILACS and Scielo databases were included in the review. The studies were described according to the author's name, study population and number of participants, type of study, intervention and main outcomes analyzed. **Conclusion:** The effectiveness of corticosteroids in the management of patients with HELLP syndrome remains controversial. A higher rate of increase in platelet counts appears to be the result with more scientific evidence, and a decrease in the inflammatory response appears to be the main effect of corticosteroids.

Keywords: 1. HELLP syndrome; 2. Pharmacological treatment; 3. Corticosteroids.

## IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leal MC, Szwarcwald CL, Almeida PVB, Aquino EML, Barreto ML, Barros F et al. Saúde reprodutiva, materna, neonatal e infantil nos 30 anos do Sistema Único de Saúde (SUS). *Ciência & Saúde Coletiva* 2018; 23(6): 1915-1928.
2. Task Force on Hypertension in pregnancy. *Hypertension in pregnancy*. Washington: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2013.
3. 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.
4. Ertan AK, Wagner S, Hendrik HJ, Tanriverdi HA, Schmidt W. Clinical and biophysical aspects of HELLP-syndrome. *J. Perinat.Med.* 2002; 30: 483-489.
5. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2013; 166: 117–123.
6. Martin JN, 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 Jun; 180(6): 1373-1384.
7. Sibai MB, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman AS. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993 Oct; 169(4): 1000-1006.
8. Sibai BM. Diagnosis, Controversies, and Management of the Syndrome of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count. *OBSTETRICS & GYNECOLOGY* 2004; 103(5): 981-991.
9. Erkilinç S, Eyi EGY. Factors contributing to adverse maternal outcomes in patients with HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Aug; 8:1-7.

10. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2009; 9(8): 1-15.
11. Heimeel PJVR, Huisjes AJM, 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. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2006; 128: 187–193.
12. Fonseca JE, Méndez F, Cataño 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.
13. Añez-Aguayo MY, Vigil-De Gracia P. Dexamethasone in HELLP syndrome: experience in Bolivia. *J Matern Neonatal Med* 2018 May; 705: 1-101.
14. O'Brien JM, Shumate SA, Satchwell SL, Milligan DA, Barton JR. Maternal benefit of corticosteroid therapy in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: Impact on the rate of regional anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(3): 475-479.
15. 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(4): 921-924.
16. 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(3): 830-834.
17. Nunes F, Campos ANAP, Avillez T, Rodrigues R, Meirinho M. CORTICOTERAPIA NA SÍNDROME DE HELLP (Hemólise , Enzimas Hepáticos Elevados e Trombocitopenia ). *Acta Med Port* 2005; 18: 177-182.
18. Tompkins MJ, Thiagarajah S. HELLP ( hemolysis , elevated liver enzymes , and low platelet count ) syndrome : The benefit of corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 181(2): 304-309.

19. Yalcin OT, Sener T, Hassa H, Ozalp S, Okur A. Effects of postpartum corticosteroids in patients with HELLP syndrome. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1998; 61: 141-148.
20. Ozer A, Kanat-Pektas M, Ozer S, Tapisiz OL, Zulfikaroglu EE, Danisman N. The effects of betamethasone treatment on clinical and laboratory features of pregnant women with HELLP syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 65–70.
21. Martin JN Jr, Owens MY, Keiser SD, Parrish MR, Tam Tam KB, Brewer JM et al. Standardized Mississippi Protocol Treatment of 190 Patients with HELLP Syndrome: Slowing Disease Progression and Preventing New Major Maternal Morbidity. *Hypertension in Pregnancy* 2012; 31: 79–90.
22. Varol F, Aydin T, Gücer F. HELLP syndrome and postpartum corticosteroids. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2001; 73: 157\_159.
23. Mould S, Paruk F, Moodley J. High-dose dexamethasone in the treatment of HELLP syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 93(2): 140-141.
24. Katz L, de Amorim MMR, Figueiroa JN, Silva JLP. Postpartum dexamethasone for women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 283.e1-283.e8.
25. Heimeel PJR, Kavelaars A, Heijnen CJ, Peters WHM, Huisjes AJM, Franx A et al. HELLP Syndrome Is Associated with an Increased Inflammatory Response, Which May Be Inhibited by Administration of Prednisolone. *Hypertension in Pregnancy* 2008; 27: 253–265.
26. Wallace K, Martin JN Jr, Tam Tam K, Wallukat G, Dechend R, Lamarca B et al. Seeking the mechanism(s) of action for corticosteroids in HELLP syndrome: SMASH study. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 380.e1-8.
27. Rose CH, Thigpen BD, Bofill JA, Cushman J, May WL, Martin JN Jr. Obstetric Implications of Antepartum Corticosteroid Therapy for HELLP Syndrome. *OBSTETRICS & GYNECOLOGY* 2004; 104(5): 1011-1014.