

**UNIVERSIDADE REGIONAL DO NOROESTE DO ESTADO DO RIO
GRANDE DO SUL- IJUI – UNIJUI**
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA LABORATORIAL

TAMIRA BRAIDA

SÍNDROME HELLP E AS ALTERAÇÕES NA COAGULAÇÃO

Ijui-RS

Abr./2013

TAMIRA BRAIDA

SÍNDROME HELLP E AS ALTERAÇÕES NA COAGULAÇÃO

Artigo de Conclusão de Curso de Pós-Graduação, realizada na Unijui, na área de Hematologia Laboratorial, como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Hematologia Laboratorial.

Orientador: Dr. José Edson Paz da Silva

Ijuí – RS

Abr./2013

TAMIRA BRAIDA

SÍNDROME HELLP E AS ALTERAÇÕES NA COAGULAÇÃO

Artigo de Conclusão de Curso de Pós-Graduação, realizada na Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUI), na área de Hematologia Laboratorial, como requisito parcial para obtenção do grau de **Especialista em Hematologia Laboratorial**.

A Banca Avaliadora, abaixo assinada, aprova o Trabalho de Conclusão:

José Edson Paz da Silva, Dr. (UNIJUI)
(Orientador)

Marilei Uecker Pletsch, Ms. (UNIJUI)

Ijuí-RS, Abril de 2013

SÍNDROME HELLP E AS ALTERAÇÕES NA COAGULAÇÃO

Tamira Braidá¹
José Edson Paz da Silva²

¹Biomédica, Pós-Graduada em Hematologia Laboratorial, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - UNIJUI – Ijuí-RS

²Farmacêutico-Bioquímico, Doutor em Farmácia – UFSM – Santa Maria-RS

Autor Responsável: Tamira Braidá. E-mail: t.braidá@yahoo.com.br

RESUMO: A saúde pública nos países em desenvolvimento tem enfrentado sérios problemas com a mortalidade materna. O período de reprodução da mulher vem acompanhado de significativas alterações fisiológicas, o que a predispõe a determinados riscos que possam interagir em sua condição gravídica, podendo destacar a Doença Hipertensiva Específica da Gravidez ou pré-eclâmpsia. Nessa perspectiva, o objetivo geral é verificar os mecanismos que promovem o processo hemostático em pacientes gestantes com a patologia da pré-eclâmpsia e Síndrome HELLP. A pré-eclâmpsia é uma alteração multissistêmica particular do período gestacional, caracterizada pela elevação da pressão (Pressão arterial maior ou igual a 140 x 90 mmHg) e presença de proteinúria (Igual ou superior a 300 mg/24 horas). O diagnóstico final é realizado a partir da vigésima semana de gestação ou nos primeiros dias após o parto. Incluindo diversas manifestações clínicas, a pré-eclâmpsia acarreta disfunções hepáticas, ocasionando inflamações sistêmicas e anormalidades hematológicas. Esta última é caracterizada por uma exaustão de plaquetas, fatores de coagulação e fibrinogênio. Como uma de suas conseqüências seria a ativação do sistema hemostático, que pode gerar uma coagulação intravascular disseminada (CIVD), a pré-eclâmpsia pode constituir um quadro de Síndrome HELLP, que tem origem do inglês – Haemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets. A isquemia placentária é o evento inicial da síndrome, com a liberação de Fator Circulante Tóxico Endotelial, que lesaria as substâncias vasoconstritoras, nesse caso, a serotonina e tromboxano A₂. A constante ativação plaquetária pode acarretar em um aumento no consumo de plaquetas, resultando em uma elevação da capacidade de síntese, promovendo uma trombocitopenia. A trombocitopenia é a alteração da coagulação que se apresenta precocemente na Síndrome HELLP. Em fase acelerada da moléstia, ocorre aumentos dos tempos de protrombina e tromboplastina parcial, além da diminuição do fibrinogênio. Com isso, a CIVD pode compor a Síndrome HELLP. Um grupo de 1405 gestantes com pré-eclâmpsia foi avaliado, destas, 395 mulheres (28%) apresentaram trombocitopenia, sendo que os resultados anormais de coagulação não foram verificados no estudo desse grupo. Já pacientes que apresentaram trombocitopenia com plaquetas inferiores a 100000/mm³, os resultados dos testes laboratoriais de coagulação foram significativos, apesar de manifestar-se em 105 gestantes. Modificações no sistema renal, hepático e cardiovascular marcam a síndrome e geram conseqüências fatais ao complexo mãe-bebê quando o diagnóstico ocorre de maneira errônea ou tardia.

PALAVRAS CHAVE: Pré-eclâmpsia; Síndrome HELLP; Trombocitopenia; Coagulação

INTRODUÇÃO

A saúde pública nos países em desenvolvimento tem enfrentado sérios problemas com a mortalidade materna, em virtude do seu crescimento e conseqüências avassaladoras (SOARES et al., 2009), originadas pela hipertensão na gestação, a qual podemos destacar a pré-eclâmpsia, que origina um dos piores prognósticos materno-fetais (SILVA et al., 2008).

A World Health Organization (WHO) apresenta dados de 529.000 óbitos de mulheres por ano, relacionados à gestação, parto, puerpério e interrupção de gravidez. Deste, um número inferior a 1% ocorrem em países desenvolvidos, o que nos mostra a tamanha desigualdade social e em saúde das mulheres de países desenvolvidos e em desenvolvimento (SOARES et al., 2009).

O período de reprodução da mulher vem acompanhado de significativas alterações fisiológicas, o que a predispõe a determinados riscos que possam interagir em sua condição gravídica (ALMEIDA & NEVES, 2006). A Doença Hipertensiva Específica da Gravidez (DHEG) ou pré-eclâmpsia, é a condição mais importante daquelas que se explanam ou tornam-se complexas no decorrer da evolução do ciclo gestacional (NOVO & GIANINI, 2010).

A pré-eclâmpsia é uma alteração multissistêmica particular do período gestacional, caracterizada pela elevação da pressão (Pressão arterial maior ou igual a 140 x 90 mmHg) e presença de proteinúria (Igual ou superior a 300 mg/24 horas) (FILHO et al., 2011). O diagnóstico final é realizado a partir da vigésima semana de gestação ou nos primeiros dias após o parto, sendo que a complexidade da patologia é maior quanto mais precoce a paciente gestante apresentar manifestações clínicas da doença em si (OLIVEIRA et al., 2010).

De acordo com Oliveira et al (2010), o quadro de pré-eclâmpsia pode evoluir para uma patologia de maior complexidade, constituída por uma intensa atividade inflamatória, lesão endotelial e agregação plaquetária, que acarreta em ativação da coagulação e um aumento da resistência vascular generalizada.

Patologia própria do endotélio materno de procedência placentária, a pré-eclâmpsia é específica da espécie humana e da gravidez. No decorrer do quadro gestacional, o organismo da mulher sofre alterações hemodinâmicas, baseados na fisiologia renal e cardiovascular, as quais não são observadas na DHEG, o que pode ser responsável pelo desenvolvimento da moléstia em si (DUSSE et al., 2001).

Incluindo diversas manifestações clínicas, a pré-eclâmpsia acarreta disfunções hepáticas, ocasionando inflamações sistêmicas e anormalidades hematológicas. Esta última é caracterizada por uma exaustão de plaquetas, fatores de coagulação e fibrinogênio, que quando ocorre em nível moderado, o organismo apresenta um mecanismo de compensação, sendo que ocasionalmente, pode-se ocorrer uma aceleração desse consumo, tornando-se complexo e podendo ocasionar uma Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) (LASKIN et al., 2011).

Diversos autores consideram a Síndrome HELLP uma patologia secundária a um quadro atípico da pré-eclâmpsia grave, que passa a refletir a sua complexidade fisiopatológica a partir de alterações dos exames laboratoriais, diferenciando-a dos parâmetros clínicos de rotina

da pré-eclâmpsia de uma forma geral, que seriam a proteinúria e a hipertensão arterial (ABBADE et al., 2002).

Embora haja uma gama de pesquisas baseadas na própria pré-eclâmpsia e em suas patologias associadas, a patogênese da mesma não se apresenta totalmente esclarecida pela literatura científica. Como uma de suas conseqüências seria a ativação do sistema hemostático, que pode resultar num quadro de CIVD, a pré-eclâmpsia pode constituir um quadro de Síndrome HELLP (STENCZER et al., 2012).

No ano de 1982, Weinstein e seu grupo de pesquisadores apresentam a Síndrome HELLP, que tem origem do inglês – Haemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets (PINA et al., 2004). Embora a mesma possa apresentar associação a pré-eclâmpsia e eclâmpsia, cerca de 15% dos casos da síndrome apresenta-se de forma isolada as demais (FREITAS, 2009).

Os critérios de diagnósticos da Síndrome HELLP são fundamentados em alterações laboratoriais. A presença de hemólise, caracterizada pela presença de esquizócitos no esfregaço sanguíneo, elevação da Bilirrubina Total (Superior a 1,2 mg/dL), elevação da Desidrogenase Láctica (Superior a 600 U/L), elevação da Transaminase Glutâmica Oxalacética (TGO) superior a 70 U/L e a plaquetopenia (Inferior a 100.000/mm³) também são características laboratoriais que caracteriza a síndrome (FREITAS, 2009).

O diagnóstico final da Síndrome HELLP é realizada muitas vezes de forma tardia, uma vez que a sintomatologia do quadro clínico pode ser associada a outras enfermidades. Os sintomas constituintes da patologia podem fazer parte de síndromes virais, distúrbios regionais músculo-esquelético, úlceras pépticas, hepatite aguda, doença da vesícula biliar, pielonefrite, pancreatite, anemia hemolítica microangiopática, dentre outras associadas, que de qualquer forma, podem tornar o período gestacional um quadro de risco materno e fetal (PINA, 2004).

Pacientes que não desenvolvem todos os critérios anteriormente citados de diagnóstico são consideradas portadoras da síndrome de forma parcial, o que não a impede de uma progressão para a expressão extrema da patologia em si. Composta de diversas complicações maternas, como o descolamento placentário precoce (9% dos casos), CIVD (15 a 39% de ocorrência), insuficiência renal aguda (3%), hematoma hepático subcapsular (1 a 20%), descolamento de retina (1%), síndrome da angústia respiratória severa (28%), edema agudo de pulmão (8 a 40%), sepse (23%) e acidente vascular encefálico (inferior a 1%), a síndrome pode ocasionar morte materna e em muitos casos, morte perinatal (CUNHA, 2012).

O agente exato da pré-eclâmpsia ainda não está totalmente identificado pelos pesquisadores, o que a classifica como uma patologia típica da espécie humana. É fato de que

estudos, teorias e possíveis fatores de contribuição para o desenvolvimento do quadro clínico tem sido relacionados para explicar a sua origem, incluindo anormalidades na coagulação e fatores relacionados ao metabolismo anormal. Fatores imunológicos, genéticos e alterações na placentação são também indicados como possíveis contribuintes (KAHHALE & ZUGAIB, 1995).

Com isso, esta pesquisa bibliográfica se propõe a realizar um estudo que tem como tema as alterações de coagulação na Síndrome HELLP. Nessa perspectiva, o objetivo geral da mesma é verificar os mecanismos que promovem uma aceleração do processo hemostático em pacientes gestantes.

Inicialmente a discriminação da síndrome é de fundamental importância, delimitando a coagulação como uma complexa alteração fisiopatológica. Sob o aspecto laboratorial, verificar dosagens determinantes ao diagnóstico de Síndrome HELLP, os mecanismos que originam a hiperatividade plaquetária, bem como o processo de CIVD.

FISIOPATOLOGIA DA COAGULAÇÃO NA SÍNDROME DE HELLP

Durante o processo de uma gestação normal, se tem o conhecimento de que acontecem alterações no sistema de coagulação e de fibrinólise, no qual ocorre uma elevação significativa nos fatores de coagulação II, VII, VIII, IX e XII, do Fibrinogênio e no Fator de Von Willebrand, e em associação, ocorre uma redução nas concentrações de proteínas anticoagulantes e fibrinólise. Essa modificação fisiológica que ocorre são importantes para reduzir o risco de perda sanguínea no momento do parto, o que pode aumentar as chances de um evento tromboembólico se instalar, principalmente quando a gestante herda uma carga genética desse mesmo processo (FILHO et al., 2011).

O conhecimento científico na área ginecológica/obstétrica avança de forma contínua, e apesar de diversos estudos, a pré-eclâmpsia permanece constituindo uma síndrome complexa de ser compreendida devido as suas conseqüências que podem ser instaladas tanto na mãe gestante como no bebê. Estudos apontam aspectos imunogenéticos relacionados a modificações na síntese do sistema Human Leucocyte Antigens (HLA) e do óxido nítrico, considerados por muitos pesquisadores, o ponto chave do processo fisiopatológico. Todavia, esses mesmos fatores, associados ao endotélio, poderiam ser influenciados pelas alterações implicadas no período gestacional, como por exemplo, a ativação da cascata inflamatória basal na gestação (NETO et al., 2010).

Conforme o autor Neto et al (2010), as alterações anteriormente relatadas estariam interligadas no desenvolvimento errôneo da placenta, o que geraria uma hipoperfusão placentar. Essa isquemia da circulação uteroplacentária resultaria em uma liberação de constituintes vasoativas na circulação materna, ocasionando a lesão endotelial, tendo como consequência principal a alteração da sua verdadeira função. Com a provável lesão no endotélio materno, o complexo sangue-tecido apresentaria uma agregação plaquetária, intensificação do sistema de coagulação e a ampliação da permeabilidade vascular.

A diminuição da perfusão trofoblástica acarreta a disfunção endotelial, que reduz a capacidade de geração de agentes vasodilatadores, provocando efeito contrário, facilitando desse modo, a ação vasoconstritora da endotelina, procoagulantes (Fator XII e o fator de crescimento proveniente da própria plaqueta) e Tromboxano A2 (CORDOVIL, 2003). Dessa maneira, as artérias uterinas são formadas em um diâmetro menor, conservando a função de vasoconstrição, originando a hipóxia placentária (GARCIA et al., 2010).

A camada do endotélio vascular produz diversas substâncias vasoativas, como por exemplo, a Endotelina e o Tromboxane A2, que interagem na regulação do tônus, permeabilidade e coagulação vascular. Ambas as concentrações e/ou funções apresentam a tendência de sofrer alterações em direções divergentes no decorrer da gestação normal e da pré-eclâmpsia. No quadro patológico, elevam-se, ao contrário dos vasodilatadores Endothelium-derived-relaxing Factor (EDRF) e Prostaciclina, que reduzem sua expressão. Essa alteração é comparada com gestações normais, indicando a importância da função endotelial na fisiopatologia da síndrome de pré-Eclâmpsia (CUNHA, 2012).

A isquemia placentária é o evento inicial da síndrome, com a liberação de Fator Circulante Tóxico Endotelial, que lesaria as substâncias vasoconstritoras, nesse caso, a serotonina e Tromboxane A2. Associadas, as mesmas provocariam uma reação descontrolada dos vasos sanguíneos, tornando mais complexo o dano endotelial e gerando maior atividade plaquetária, ativando o sistema de coagulação e acúmulo de fibrina nas paredes dos vasos. Assim, a hemólise seria o resultado da passagem dos eritrócitos pelos capilares estreitados de forma patológica (ZACONETA, 2012).

A constante ativação plaquetária pode acarretar em um aumento no consumo de plaquetas, resultando num aumento da capacidade de síntese, podendo desenvolver uma trombocitopenia. Ênfase nesse real consumo plaquetário tem sido estudada, em decorrência do aumento do tamanho das plaquetas circulantes no vaso em conjunto com significativa trombocitopenia (DUSSE et al., 2001).

A trombocitopenia é a alteração da coagulação que se apresenta precocemente na Síndrome HELLP (ELLISON et al., 1999). Em fase acelerada da moléstia, ocorre aumento dos tempos de protrombina e tromboplastina parcial, além da diminuição do fibrinogênio (MAGANN, et al., 1999).

De acordo com Dorigoni (2001), a CIVD pode fazer parte da Síndrome HELLP. O diagnóstico é realizado através da presença de trombocitopenia, extensão dos exames de coagulação (Tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativado) e diminuição dos níveis de Fibrinogênio (Inferior a 300 mg/dL). Grupos de pesquisadores apresentam analogias entre a CIVD e a síndrome em si, mas o que impede a real comprovação da união desses dois mecanismos são os critérios utilizados para referenciá-los, alegando que não seriam suficientes para aplicar essa interação. Pressupõe-se que todas as gestantes com síndrome HELLP apresentam grau de CIVD que seria comprovado caso exames mais específicos/sensíveis fossem empregados ao diagnóstico.

Rotineiramente, a CIVD é realmente diagnosticada após alguma intervenção cirúrgica, no qual ocorre um aumento no consumo dos fatores de coagulação. A pesquisa laboratorial de alteração nas dosagens de Antitrombina III, Fibrinopeptídeos, D-dímeros, Alfa2-antiplasmina, Plasminogênio, Pré-caliceína e Fibronectina permitem aos pesquisadores e corpo clínico um diagnóstico diferencial e coerente com a clínica da gestante (EGERMAN et al., 1999).

Conforme o autor Dorigoni (2001), analisando a CIVD de uma forma prática, a mesma pode ser contextualizada como a presença de deterioração da fibrina em níveis superior ao de 40 ug/mL, considerando a CIVD uma alteração de compensação do mecanismo de coagulação.

DISCUSSÃO

Há muitos anos a literatura obstétrica apresenta relatos de gestantes com distúrbios de coagulação (DORIGONI, 2001). A avaliação dos parâmetros laboratoriais da hipercoagulabilidade tem nos mostrado nos últimos anos de estudos científicos um grande avanço, e em conjunto as mais diversas técnicas tem sido empregadas na avaliação de novos parâmetros relevantes no processo hemostático (FREITAS, 2009).

De acordo com Freitas (2009), a agregação plaquetária e a deposição das mesmas na camada endotelial alterada tornam as lesões na camada íntima mais complexa, que tem como implicação a redução da produção de prostaciclina. Com isso, essas alterações contribuem para o desenvolvimento da vasoconstrição generalizada, que também é consequência do aumento da produção de endotelina, caracterizada por ser um potente vasoconstritor.

Em estudos científicos, Macey et al (2012), acompanhou gestantes com a patologia e gestantes normais como grupo controle. Curiosamente, nas pacientes que não se apresentaram portadoras da pré-eclâmpsia, houve elevação da trombina sem evidência do aumento da ativação plaquetária, sugerindo que o quadro de gestação normal é caracterizado por uma hiperatividade do sistema de coagulação apesar de não ser acompanhado de um aumento na agregação plaquetária. Enquanto que em gestantes com a pré-eclâmpsia, a hiperatividade plaquetária é desencadeada, juntamente com formação de micropartículas e monocitose, ambos em resposta a um aumento de trombina.

De Boer (1991), realizou testes considerados marcadores para o diagnóstico de CIVD, em um grupo de gestantes com Síndrome HELLP e outro com a ausência da mesma. Realizou-se a dosagem de antitrombina III, complexo trombina-antitrombina III e proteína C, em conjunto com os exames laboratoriais rotineiros de avaliação do estado de coagulabilidade do paciente (Tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativado, fibrinogênio e produtos de degradação de fibrina). Os possíveis resultados foram ordenados em quadro compensado (alteração em dois ou mais testes específicos, isento de modificações nos exames de rotina) ou descompensado (alteração em três dos testes de rotina laboratorial) de CIVD. Com isso, verificou-se que em gestantes com a síndrome HELLP, a mesma apresentara o quadro compensado de CIVD, o que conseqüentemente desconsidera as alterações obtidas nos distúrbios de coagulação mais freqüentes nas pacientes com a síndrome.

O grupo de pesquisadores Laskin et al (2011) também verificou resultados semelhantes diante do tema de possíveis alterações nos testes rotineiros de coagulação. Um grupo de 1405 gestantes com pré-eclâmpsia foi avaliado, destas, 395 mulheres (aproximadamente 28%) apresentaram trombocitopenia (Plaquetas inferior a $150000/\text{mm}^3$), sendo que os resultados anormais de coagulação não foram verificados no estudo desse grupo com o limite mínimo de plaquetopenia estabelecido. Já pacientes que apresentaram trombocitopenia com plaquetas inferiores a $100000/\text{mm}^3$, os resultados dos testes laboratoriais de coagulação foram significativos, mesmo ocorrendo em apenas 105 pacientes gestantes. Assim, os pesquisadores evidenciaram que uma trombocitopenia não é regra para resultados elevados dos testes de coagulação laboratorial.

Em contrapartida, grande parte dos autores defendem o conceito de que em pacientes com pré-eclâmpsia, ocorre uma elevação da degradação da fibrina e cerca da metade das gestantes com histórico da patologia apresentam uma prolongação no tempo de trombina, além de um aumento significativo na atividade dos Fatores V e VIII (ALMEIDA & NEVES, 2006).

Estudos sobre a ativação plaquetária representam que a mesma encontra-se elevada em gestantes com a pré-eclâmpsia, quando comparadas com gestantes normais (SANTOS et al.,

2004). De acordo com Takeuchi et al (2001), ocorre uma maior hiperatividade plaquetária em pacientes com pré-eclâmpsia quando comparadas com as gestantes normais, fenômeno este observado *in vitro* por meio da utilização da adenosina como agente agregante.

A pesquisa de Leão (2007) avaliou 1230 gestantes, destas 62 desenvolveram Síndrome HELLP completa, e o diagnóstico de CIVD esteve presente em todo o grupo de pacientes a qual foi constatada a síndrome. A conclusão de diagnóstico foi permitida após uma observação detalhada do comportamento da hemostasia na patologia, no qual constatou-se uma redução da atividade da antitrombina, queda brusca nos níveis de fibrinogênio, aumento do dímero-D, complementado pela análise do esfregaço sanguíneo, com a pesquisa da anemia microangiopática. Observando o aspecto da coagulopatia formada, independente se a mesma formou-se de forma compensada ou não, o grupo de pesquisadores verificou que o estado de hipercoagulabilidade constitui significativas alterações fisiopatológicas na Síndrome HELLP.

Conforme dados de Garg et al (2009), os exames de tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativado e fibrinogênio sérico apresentam-se dentro dos parâmetros normais na síndrome HELLP, embora prolongados quando ocorre o quadro de CIVD. A avaliação de dímero D positivo configura um estado de pré-eclâmpsia, com possível evolução do quadro para a síndrome.

A plaquetopenia é o principal agente de alteração da coagulação precoce na Síndrome HELLP. Quando o valor plaquetário reduz a números inferiores a $50.000/\text{mm}^3$, uma associação a CIVD deve ser realizada, que ao ser diagnosticadas, geram um prognóstico grave a paciente detectada (GARG et al., 2009).

Esclarecimentos fisiopatológicos, que associam-se a lesão endotelial, microcirculação, trombose e injúria vascular, vinculadas a um quadro de vasoconstrição, talvez juntos, originam-se os fatores mais significativos para o desencadeamento da Síndrome HELLP (LEÃO, 2007).

CONCLUSÃO

A síndrome HELLP é caracterizada por diversas alterações patológicas no organismo da gestante. Modificações no sistema renal, hepático e cardiovascular originam a síndrome e geram conseqüências muitas vezes fatais ao complexo mãe-bebê quando o diagnóstico ocorre de maneira errônea ou tardia.

Quadro característico da espécie humana, a síndrome desencadeia uma ativação plaquetária, resultando em um quadro de CIVD, constituindo uma alteração de coagulação particular a síndrome quando comparada a uma gestação normal.

Apesar da literatura científica apresentar diversos estudos em relação aos determinantes dos parâmetros hemostáticos na síndrome HELLP, os dados laboratoriais pesquisados apresentam-se parcialmente estabelecidos como possível diagnóstico ao quadro de hipercoagulabilidade e CIVD, oriundos de modificações na angiogênese placentária, bem como à lesão endotelial desencadeada na patologia.

Com isso, podemos verificar que as alterações hemostáticas na síndrome apresentam-se características peculiares a mesma. A plaquetopenia associada à pesquisa de Dímero D positivo são reais marcadores do quadro de CIVD na doença em si, seguidos de uma investigação clínica e laboratorial dos fatores de coagulação.

É relevante o estudo dos mecanismos de alterações na coagulação na síndrome HELLP. Importante ressaltar que a patologia deve ser constantemente acompanhada pelo clínico, verificando qualquer alteração significativa nos exames clínicos e laboratoriais. A vigilância severa é a eficácia para o controle da doença.

REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

ABBADE, J. F. Partial HELLP Syndrome: maternal and perinatal outcome. **Medical Journal, Revista Paulista de Medicina**, v.120, n.6, p.180-184, 2002.

ALMEIDA, K. B. de; NEVES, L. A. Pré-eclâmpsia: uma revisão de literatura nacional. **Centro Universitário Claretiano**. Curso de Enfermagem, Batatais, 2006.

CORDOVIL, I. Hipertensão arterial na gravidez: aspectos práticos. **Revista do Instituto Nacional de Cardiologia de Rio de Janeiro**, v.1, n.2, p.42-455, 2003.

CUNHA, H. H. S. *Proteinúria e ácido úrico sérico maternos em pacientes com síndrome de Hellp*. 2012. 93f. Dissertação (Mestrado de Medicina e Ciências da Saúde) - Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

DE BOER, K. et al. Coagulation studies in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. **Br J Obstet Gynaecol**, v.98, p.42-47, 1991.

DORIGONI, S. M. *Insuficiência renal aguda em pacientes com síndrome HELLP*. 2001. 105f. Dissertação (Mestrado em Medicina:Nefrologia) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

DUSSE, L. M. S. et al. Revisão sobre alterações hemostáticas na doença hipertensiva específica da gravidez (DEHG). **Jornal Brasileiro de Patologia**, v.37, n.4, p. 267-272, 2001.

EGERMAN, R. S. et al. Hellp syndrome. **Clin Obstet Gynecol**, v. 42, n.2, p.381-389, 1999.

ELLISON, J. et al. Hellp syndrome: mechanisms and management. **Hospital Medicina**, v.60, p.243-249, 1999.

FILHO, E. A. F. et al. Marcadores séricos de trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípidos em gestantes com antecedentes de pré-eclâmpsia grave. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 34, n. 1, p.40-46, 2012.

FREITAS, D. *Características clínicas, sintomatologia, tipo de parto, tratamento, morbidade e mortalidade materna associada ao síndrome Hellp no CHP-HSA_ Estudo retrospectivo*. 2009. 16f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Portugal.

GARCIA, S. L. Fisiopatologia da pré-eclâmpsia. **Revista Brasileira de Medicina**, v.67, n.1/2, p.14-20, 2010.

GARG, R. et al. Disseminated intravascular coagulation complicating HELLP syndrome: perioperative management. **BMJ Case Rep.**, 2009.

KAHHALE, S.; ZUGAIB, M. **Síndromes hipertensivas na gravidez**. Rio de Janeiro: Atheneu, 1995.

LASKIN, S. et al. The role of platelet counts in the assessment of inpatient women with preeclampsia. **J Obstet Gynaecol Can**, v.33, n. 9, p.900-908, 2011.

LEÃO, M. D. *Redução da morbi-mortalidade da síndrome hellp completa com o uso de altas doses da dexametasona com enfoque renal*. 2007. 125f. Tese (Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

MACEY, M. G. et al. Platelet activation and endogenous thrombin potential in pre-eclampsia. **Thromb Res**, v.125, n.3, p. 76-81, 2012.

MAGANN, E. F. et al. **Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome**. Clin Obstet Gynecol, v.43, n.3, 532-550, 1999.

NETO, C. N. et al. Tratamento da pré-eclâmpsia baseado em evidências. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.32, n.9, p.459-468, 2010.

NOVO, J. L. V. G; GIANINI, R. J. Mortalidade materna por eclampsia. **Revista Brasileira de Saúde Materna Infantil**, v. 10, n. 2, p.209-217, 2010.

OLIVEIRA, L. G. et al. Pré-eclâmpsia: estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 32, n. 12, p.609-616, 2010.

PINA, P. R. et al. Um caso de síndrome Hellp associada a síndrome anti-fosfolipídica. **Medicina Interna**, v.11, n. 2, p.87-94, 2004.

SANTOS, E. V.; FILHO, J. M. Plaquetograma em Gestantes Normais e com Pré-eclâmpsia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.26, n.3, p.201-206, 2004.

SILVA, R. F. N. et al. Significado da presença de esquizócitos no sangue periférico de gestantes com pré-eclâmpsia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 30, n. 8, p.106-112, 2008.

SOARES, V. M. N. et al. Mortalidade materna por Pré-eclâmpsia/eclampsia em um estado do Sul do Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, n. 11, p.566-573, 2009.

STENCZER, B. et al. Circulating levels of thrombospondin-1 are decreased in HELLP syndrome. **Thromb Res**, v.129, n.4, p.470-473, 2012.

TAKEUCHI, T. et al. Regulation of platelet aggregation in vitro by plasma adenosine in preeclampsia. **Gynecol Obstet Invest**, v,51, p.36-39, 2001.

ZACONETA, A. **Síndrome HELLP**. Hospital Santa Lúcia: Gravidez de Alto Risco. Disponível em:

http://paulomargotto.com.br/busca_resultado.php?busca=Sindrome+Hellp&Submit=Buscar. Acesso em: 18 Dez .2012.

NORMAS PARA APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS

Informações gerais

A *Infarma*, sessão da revista **PHARMACIA BRASILEIRA**, é voltada exclusivamente à publicação de artigos, revisões, resenhas, ensaios e traduções técnico-científicas na área farmacêutica. Trabalhos cujos assuntos sejam de interesse da profissão, dirigidos à prática ou à formação continuada. Só serão aceitas resenhas de livros que tenham sido publicados, no Brasil, nos dois últimos anos, e no exterior, nos quatro últimos anos.

Os trabalhos deverão ser redigidos em português. É permitida a sua reprodução em outras publicações ou a sua tradução para outro idioma somente com a autorização prévia do representante legal do Conselho Federal de Farmácia, órgão responsável pela revista *Infarma*.

PREPARAÇÃO DOS ORIGINALS

Apresentação. Os trabalhos devem ser apresentados em arquivo eletrônico e encaminhados exclusivamente através do site www.cff.org.br, menu "Pharmacia Brasileira", no formulário do link [Clique aqui para enviar seu trabalho à infarma](#). Artigos submetidos, por outra via, somente serão considerados, caso a cidade de origem dos autores não tenha meio de comunicação por Internet. Neste caso, os arquivos poderão ser encaminhados em disquetes acompanhados do arquivo *printer* (cópia impressa fiel, do disquete), digitados no programa *Word for Windows*.

Os textos deverão ser apresentados em lauda-padrão A4, espaços duplos, com margem superior e inferior de 2,5cm e margem direita e esquerda de 3cm; parágrafo justificado e não hifenizado, digitados usando fonte *Times New Roman* – tamanho 12. Os textos devem ter, no mínimo, cinco, e no máximo 25, páginas. Os artigos que estiverem fora dessas especificações não serão considerados para análise.

Estrutura do trabalho. Os trabalhos devem obedecer à seguinte seqüência: título; autores (por extenso e apenas o sobrenome em maiúscula); filiação científica dos autores (indicar a instituição ou o departamento, instituto ou faculdade, universidade-sigla, CEP, Cidade, Estado, País, e-mail do autor responsável); texto (introdução, material e métodos, resultados, discussão e conclusão); agradecimentos; referências bibliográficas (todos os trabalhos citados no texto). O autor responsável pela publicação deve ser expressamente indicado entre os colaboradores.

Referências bibliográficas. Deverão ser relacionadas em ordem alfabética pelo sobrenome do primeiro autor, seguindo a NBR 10520 de 2001 e NBR 6023 de 2000, da ABNT. A seguir, são transcritos alguns exemplos:

• Livros e outras monografias

KIBBE, A.H. (Ed.) *Handbook of pharmaceutical excipients*. 3. Ed. Washington: Pharmaceutical Press, 2000. 665p.

FARMACOPÉIA brasileira, 4. Ed., São Paulo: Atheneu, 1988. pte. 1, 526p.

• Capítulos de livros

FIGE, E.F.; HAGEN, T.A. Pré-formulação. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.K. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 2001. p.295-340.

• Teses e dissertações

PERES-PERES, P. *Obtenção de sistema multi-particulado flutuante de metilcelulose e ftalato de hidroxipropilcelulose de liberação controlada utilizando rifampicina como fármaco modelo*. 2001. 91f. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista-Unesp, Araraquara.

• Artigos de periódicos

Abreviaturas. Os títulos de periódicos deverão ser abreviados conforme o *Biological Abstracts*, *Chemical Abstracts*, *Index Medicus*, *Current Contents*.

Exemplo:

LIMA, E.M.; OLIVEIRA, A.G. Tissue tolerance of diclofenac sodium encapsulated in liposomes after intramuscular administration. *Drug Dev. Ind. Pharm.* v.28, p.673-80, 2002.

• Trabalho de congresso ou similar (publicado)

FONSECA, S.G.C.; CASTRO, R.F.; SANTANA, D.P. Validation of analytical methodology for stability evaluation of lapachol in solution. In: VI PHARMATECH: ANNUAL MEETING OF THE SBTF, 2001, Recife. *Proceedings of VI Pharmatch*, Recife: SBTF, 2001. p.336-337.

• Manuais

BRASÍLIA. Ministério da Fazenda. Secretaria do Tesouro Nacional. **Sistema integrado de administração financeira do governo federal**. Brasília, 1996. 162 p. (Manual SIAF, 5).

• Citações da Internet

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução 357. Disponível em: http://www.cff.org.br/legislação/resoluções/res_357_2001.htm. Acesso em: 11 jan. 2004.

www.cff.org.br/legislação/resoluções/res_357_2001.htm. Acesso em: 11 jan. 2004.

• Citação no texto

A citação de autores no texto (quando necessária) deverá ser feita pelo sobrenome do primeiro autor. No caso de dois autores, os sobrenomes devem ser separados por &. Mais de dois autores, indicar apenas o sobrenome do primeiro seguido de et al., e pelo ano da publicação.

• Anexos e/ou apêndices

Serão incluídos somente, quando imprescindíveis à compreensão do texto.

Tabelas. Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, encaixadas pelo título e inseridas diretamente no texto nos locais apropriados.

Figuras. Desenhos, gráficos, mapas, esquemas, fórmulas, modelos (em papel vegetal e tinta nanquim, ou computador); fotografias (em papel brilhante); radiografias e cromos (em forma de fotografia). As figuras e suas legendas devem ser claramente legíveis, após sua redução no texto impresso de 10 X 17cm. Devem ser inseridas diretamente nos locais em que aparecerão no texto. As legendas deverão ser numeradas consecutivamente em algarismos arábicos e iniciadas pelo termo FIGURA, seguidas pelo número correspondente. As figuras devem ser inseridas, quando estritamente necessárias para a compreensão do texto e não podem caracterizar repetições de dados de tabelas.

Unidades de medida e símbolos. Devem restringir-se apenas àqueles usados convencionalmente ou sancionados pelo uso. Unidades não-usuais devem ser claramente definidas no texto. Nomes dos fármacos devem ser citados, de acordo com a DCB e nomes comerciais devem ser citados entre parênteses.

RESPONSABILIDADE

Os dados e conceitos emitidos nos trabalhos, a exatidão do conteúdo do texto e das referências bibliográficas e informações extraídas de outras fontes com reserva de direitos autorais são de inteira responsabilidade dos autores do texto. Os trâmites legais para a reprodução de publicações traduzidas ou utilização de ilustrações retiradas de outras publicações serão de inteira responsabilidade dos autores. Os trabalhos que não se enquadrarem nessas normas serão devolvidos aos autores.