

**Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Departamento de Pediatria e Puericultura**

Mariana Setanni Grecco

**Síndrome HELLP e defeitos de beta oxidação de ácidos graxos de
cadeia longa hidroxí-acil: um estudo de caso-controle**

**Ribeirão Preto - SP
2016**

Mariana Setanni Grecco

Síndrome HELLP e defeitos de beta oxidação de ácidos graxos de cadeia longa hidroxí-acil: um estudo de caso-controle

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e Adolescente da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração:

Saúde da Criança e do Adolescente

Orientador: Prof. Dr. José Simon Camelo Junior

Ribeirão Preto - SP

2016

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Grecco, Mariana Setanni

Síndrome HELLP e defeitos de beta oxidação de ácidos graxos de cadeia longa hidroxil-amil: um estudo de caso-controlado. Ribeirão Preto, 2016.

79p.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Saúde da Criança e Adolescente.

Orientador: Camelo Junior, José Simon.

1. Síndrome HELLP, 2. 3-Hidroxilamil-CoA desidrogenase, 3. Erros Inatos do Metabolismo.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do Aluno: Mariana Setanni Grecco

Título do Trabalho: Síndrome HELLP e defeitos de beta oxidação de ácidos graxos de cadeia longa hidroxi-acil: um estudo de caso-controle

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Saúde da criança e adolescente

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

“Se estava com medo? Mais que a espuma das ondas, estava branco, completamente branco de medo. Mas, ao me encontrar afinal só, só e independente, senti uma súbita calma. [...] Era preciso vencer o medo; e o grande medo, meu maior medo na viagem, eu venci ali, naquele mesmo instante, em meio à desordem dos elementos e à bagunça daquela situação. Era o medo de nunca partir. Sem dúvida, este foi o maior risco que corri: não partir”

Amyr Klink

DEDICATÓRIA

Dedico à minha família por ser ao mesmo tempo porto e horizonte, abraços que confortam e asas que me levam aonde só ousaria sonhar.

Dedico em especial à minha mãe: “Mãe não tem limite, é tempo sem hora, luz que não apaga quando sopra o vento e chuva desaba[...] Mãe, na sua graça, é eternidade.” Carlos Drummond de Andrade

AGRADECIMENTOS

“Mesmo sem querer, fala em verso quem fala a partir da emoção” João Cabral de Melo Neto

Agradeço em primeiro lugar a Deus, que com Sua providência me permitiu alcançar tudo até aqui

Ao meu orientador Prof. Dr. José Simon Camelo Jr., cuja orientação e ajuda transcendem em muito a conclusão desse trabalho, pela oportunidade de aprender tanto nesses três anos de parceria, obrigada pelos conselhos, paciência, ensinamentos e principalmente por confiar em mim.

À Prof. Dra. Jacqueline Pontes Monteiro por ser mais do que meu exemplo de profissional a ser seguido, mas pela amizade que ultrapassa o ambiente acadêmico desde o segundo ano de graduação, você me ajudou em todas as escolhas profissionais e foi uma amiga carinhosa nos momentos difíceis. Obrigada por me ajudar a chegar até aqui

Aos professores participantes da banca, Dra. Ana Maria Martins e Dr. Ricardo Carvalho Cavalli por aceitarem contribuir com esse trabalho, pela disponibilidade, sugestões e correções.

À minha mãe, por ser amiga, confidente, apoio constante, guerreira, colo acolhedor e merecedora dessa conquista tanto quanto eu! Obrigada não só por me ensinar a sonhar, mas por me ensinar que é possível realizar todos os sonhos. Obrigada pelos cafés, massagens e por me fazer acreditar que eu era capaz.

Ao meu pai, por ser pai, amigo e parceiro, por ensinar os valores da vida e a importância da família, por ensinar o valor do estudo e por sempre ter lutado tanto para que cada um de seus filhos chegassem o mais longe possível. Obrigada por você ser meu pai!

Aos meus irmãos, Alexandre, irmão e compadre por ser exemplo a ser seguido, pelos conselhos, pela preocupação e por estar sempre presente. Ao Carlos, cuja amizade ultrapassa a fraternidade, por sempre ter me ajudado, ouvido e me guiado. Seu exemplo de lidar com as dificuldades que a vida lhe impôs e vencê-las me guiam, você continua sendo meu herói favorito.

Às minhas sobrinhas Alice (minha afilhada amada) e Ana Beatriz (paixão da Naná), por serem luz nos dias mais escuros e por me fazerem sorrir quando eu não achei que fosse possível. Vocês me ensinaram algumas das coisas mais importantes da vida; que amor não se divide, se multiplica, vocês me ensinam a dimensão do amor mais puro e incondicional e o valor do tempo bem aproveitado. Eu sou uma pessoa melhor graças a vocês

Aos meus amigos da turma 3 de Ribeirão Preto, aos meus amigos de Santos, aos amigos que entenderam minha ausência, aos encontros potentes, aos braços e abraços que me deram força. Em especial à Rebeca, Priscila, Ana Carolina e Heloísa, por serem presentes que a vida pôs no meu caminho, família que eu encontrei.

À equipe da Nestlé, pelo apoio, torcida, orações e ouvidos nesse final enlouquecedor. Vocês não imaginam o quanto me ensinaram e ajudaram.

Ao Davi Aragon e Fernando Silva Ramalho, cuja ajuda tornou possível a conclusão deste trabalho.

Aos funcionários do SAME pela ajuda nessa incansável e quase interminável coleta de dados.

Agradeço em especial às gestantes e seus filhos que me permitiram realizar esse trabalho. Às pacientes do HC, cujos dados fizeram parte do meu projeto, vocês me motivaram a realizar esse estudo e assim mostrar a necessidade de uma atenção maior aos erros inatos do metabolismo. Espero que esse trabalho possa ajudá-las assim como outras gestantes. Espero que tenha conseguido contribuir de alguma forma à essas mães e seus filhos.

A todos que não foram nominalmente citados, mas ajudaram direta ou indiretamente nessa conquista. Bandit, Pandora e Mel pela companhia nas madrugadas de escrita e estudo.

RESUMO

GRECCO, M.S. Síndrome HELLP e defeitos de beta oxidação de ácidos graxos de cadeia longa hidroxil-acil: um estudo de caso-controle, 2016. Mestrado. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

Introdução: A enzima 3-hidroxiacil CoA desidrogenase de cadeia longa (LCHAD) é uma das enzimas envolvidas na beta-oxidação mitocondrial de ácidos graxos e faz parte do complexo enzimático chamado proteína trifuncional. Sua deficiência segue um modelo de herança autossômica recessiva com uma mortalidade maior que 70%, porém um tratamento dietoterápico adequado reduz substancialmente a morbimortalidade. Estudos recentes descreveram que gestantes de fetos homozigóticos para defeitos de LCHAD apresentam grandes chances de desenvolver síndrome HELLP e doença hepática aguda da gestação, com risco de morte materna, fetal e do recém-nascido. A síndrome HELLP é caracterizada por plaquetopenia, enzimas hepáticas elevadas e hemólise, podendo se apresentar na forma completa ou parcial. Estudos mostram que investigar a relação entre síndrome HELLP e defeitos de LCHAD, possibilita a prevenção de futuras gestações de risco por meio de aconselhamento genético e o diagnóstico precoce deste erro inato do metabolismo. **Objetivos:** Verificar a associação entre gestantes com síndrome HELLP e lactentes com defeitos LCHAD e identificar problemas de saúde gerados pela doença nesses conceitos. **Metodologia:** Análise de prontuários, necropsias e desfecho atual dos conceitos de 42 gestantes com síndrome HELLP e 84 controles. **Resultados:** Entre as gestantes que compunham os casos, a maioria apresentou proteinúria; além de sintomas como vômitos e epigastralgia. O parto cesárea foi realizado em 93% das gestantes. Quase metade das puérperas apresentou algum tipo de complicação materna. Quanto ao desfecho perinatal, 90% dos conceitos apresentaram baixo peso ao nascer e 23,8% evoluíram para óbito. Entre esses 10 óbitos, resgatamos 7 imagens histopatológicas com esteatose hepática. Inferimos doença metabólica nesses casos, que levou a uma associação de 11% com a síndrome HELLP. Entre o grupo controle, 46,2% das mulheres já haviam sofrido pelo menos um aborto. Na atual gestação 6,4% desenvolveram pré-eclampsia; entre outras complicações. Encontramos gravidezes subsequentes das gestantes do grupo Caso com recorrência de HELLP e óbito. **Conclusão:** Os resultados reforçam a importância do diagnóstico precoce de síndrome HELLP, além da investigação da associação do defeito de LCHAD e HELLP mesmo *post mortem* afim de evitar futuras gestações de risco e diminuir a morbimortalidade materna e neonatal

Palavras-chave: Síndrome HELLP, 3-Hidroxiacil CoA desidrogenase, Erros Inatos do Metabolismo

ABSTRACT

Grecco M.S. HELLP syndrome and Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: case-control study, 2016

Long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase (LCHAD) is one of the enzymes involved in the mitochondrial fatty acids beta-oxidation and part of the enzymatic complex called trifunctional protein. Its deficiency follows an autosomal recessive model with a higher mortality, but an adequate dietary treatment reduces its morbimortality. Recent studies reported that mothers of fetuses homozygous for LCHAD deficiency have higher chances of developing HELLP and acute fatty liver of pregnancy with risk of maternal, infant and fetal death. Thrombocytopenia, elevated liver enzymes and hemolysis characterize HELLP syndrome, which can be diagnosed as complete or partial. Studies demonstrate that investigate the association between HELLP syndrome and LCHAD defects can prevent future risk pregnancies through genetic counseling and early diagnosis of this inborn error of metabolism. **Objectives:** To investigate the association between pregnant women and concepts with LCHAD deficiency and identify health problems caused by the disease in these fetuses. **Methodology:** Analysis of medical records, autopsy reports and current outcome of fetuses of 42 pregnant women with HELLP syndrome and 84 controls. **Results:** In case group, most patients presented proteinuria; as well as symptoms as vomiting and epigastric pain. The cesarean delivery was performed in 93% of pregnant women. Almost half of women presented maternal complications. In perinatal outcome, 90% of fetuses has low weight at birth and 23.8% died. Among these 10 deaths, we rescued 7 histopathological images with hepatic steatosis. We could infer metabolic disease in these cases, which led to an association of 11% to the HELLP syndrome. Among the control group, 46.2% of women had at least one abortion before this pregnancy. During the pregnancy 6.4% developed pre-eclampsia among other complications. In control group, we find HELLP syndrome recurrence and death in subsequent pregnancy. **Conclusion:** The results reinforce the importance of early diagnosis of HELLP syndrome, as well as research LCHAD and HELLP association even *post mortem* to avoid future risk pregnancies and reduce maternal and neonatal morbidity and mortality

Key words: HELLP syndrome; 3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenases; Inborn Errors

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Passos bioquímicos da oxidação de ácidos graxos na mitocôndria	16
Figura 2 – Paciente 1 – Esteatose microgoticular difusa grave	70
Figura 3 – Paciente 1 – Esteatose microgoticular difusa grave	70
Figura 4 – Paciente 1 – Esteatose microgoticular difusa grave	71
Figura 5 – Paciente 2 – Esteatose microgoticular difusa – leve autólise	71
Figura 6 – Paciente 2 – Esteatose microgoticular difusa – leve autólise	72
Figura 7 – Paciente 3 – Esteatose microgoticular difusa grave	72
Figura 8 – Paciente 3 – Esteatose microgoticular difusa grave	73
Figura 9 – Paciente 3 – Esteatose microgoticular difusa grave	73
Figura 10 – Paciente 4 – Esteatose microgoticular difusa	74
Figura 11 – Paciente 4 – Esteatose microgoticular difusa	74
Figura 12 – Paciente 5 – Esteatose microgoticular difusa grave	75
Figura 13 – Paciente 5 – Esteatose microgoticular difusa grave	75
Figura 14 – Controle 5 – apresenta pouco de degeneração baloniforme	76
Figura 15 – Controle 5 – apresenta pouco de degeneração baloniforme	76
Figura 16 – Controle 6 – exibe um pouco de esteatose hepática microgoticular	77
Figura 17 – Controle 6 – exibe um pouco de esteatose hepática microgoticular	77
Figura 18 – Controle 4 – não apresenta alterações hepáticas	78
Figura 19 – Controle 4 – não apresenta alterações hepáticas	78
Figura 20 – Controle 4 – não apresenta alterações hepáticas	79
Figura 21 – Controle 4 – não apresenta alterações hepáticas	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais classificações para síndrome HELLP	22
Tabela 2 - Principais Diagnósticos diferenciais de Síndrome HELLP	23
Tabela 3 – Possíveis tamanhos amostrais para o grupo HELLP	28
Tabela 4 – Possíveis tamanhos amostrais para o grupo Controle.....	28
Tabela 5 – Características das gestantes	35
Tabela 6 – Características da gestação.....	36
Tabela 7 – Desfecho da gestação.....	37
Tabela 8 – Análise simples e múltipla em modelo de regressão logística para determinar <i>odds ratio</i> e intervalo de confiança de variáveis associadas a Síndrome HELLP	38
Tabela 9 – Análise em modelo de regressão logística para determinar risco relativo simples e ajustado para o desfecho dos conceitos	39
Tabela 10 – Desfecho atual dos casos	40
Tabela 11 – Testes exato de Fisher - imagens histopatológicas de necropsias entre os óbitos neonatais de gestantes com HELLP e controle	42
Tabela 12 – Teste exato de Fisher - imagens histopatológicas de necropsias entre os óbitos neonatais de gestantes com HELLP e controle	42

LISTA DE SIGLAS

AFLP	Do inglês, acute fatty liver of pregnancy
CTI	Centro de tratamento intensivo
DM	Diabetes mellitus
EIM	Erro inato do metabolismo
GC-MS	Do inglês, gas chromatography mass spectrometry
HAC	Hipertensão arterial crônica
HC-FMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HELLP	Do inglês, hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets
HIV	Do inglês, human immunodeficiency vírus
IG	Idade gestacional
IMC	Índice de massa corporal
LCHAD	Do inglês, Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase
LC-MSMS	Do inglês, Liquid chromatography-tandem mass spectrometry
LDH	Lactato desidrogenase
MS	Ministério da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
SUS	Sistema Único de Saúde
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 Erros inatos do metabolismo	15
1.1.1 Deficiência da enzima 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase.....	16
1.2 Deficiência da enzima 3-hidroxiacil CoA desidrogenase e Doenças Hipertensivas gestacionais.....	19
1.2.1 Síndrome HELLP	20
1.3 Justificativa.....	25
1.4 Hipótese	25
2 OBJETIVOS	26
3 MÉTODOS	27
3.1 Delineamento	27
3.2 Amostra	27
3.2.1 Critérios de inclusão	28
3.2.2 Critérios de exclusão.....	29
3.3 Instrumentos.....	29
3.4 Riscos e Benefícios.....	30
3.5 Comitê de Ética	30
3.6 Análise Estatística	31
4 RESULTADOS	32
4.1 Casos	32
4.2 Controles	33
4.3 Análises de Associação.....	34
4.4 Desfecho Atual	35
4.5 Óbitos	41
5 DISCUSSÃO	43
6 CONCLUSÕES	50

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51
8 ANEXOS	57
Anexo 1 – Protocolo de Investigação – Análise de registro de prontuários.....	57
Anexo 2 – Pedido de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	66
Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	67
Anexo 4 – Imagens das necropsias de conceptos que evoluíram para óbito.....	70

1 INTRODUÇÃO

1.1 Erros inatos do metabolismo

O termo erro inato do metabolismo (EIM) foi usado pela primeira vez em 1908, por Sir Archibald Garrod, atualmente existem caracterizados bioquímica e geneticamente em torno de 500 EIM. Estes distúrbios são geralmente relacionados a alterações genéticas que em mais de 90% dos casos seguem um padrão de herança autossômica recessiva.

Os EIM afetam proteínas relacionadas à biossíntese, degradação, armazenamento e transporte e podem levar a defeitos pontuais no metabolismo intermediário de substâncias; causar o acúmulo de metabólitos tóxicos e deficiência de produtos essenciais ao organismo (CLARKE et al, 2006). Embora raros individualmente, os EIM tornam-se frequentes quando vistos em conjunto, podendo atingir 1 caso a cada 1000 nascidos vivos (Redaelli *et al.*, 2005; Howard *et al.*, 2008). O tratamento pode incluir restrições dietéticas, suplementação de cofatores, reposições enzimáticas, entre outros. Em função da gravidade dessas doenças, a triagem neonatal expandida permite o diagnóstico de uma gama desses defeitos na fase pré-sintomática (Scriver and Wolf, 2001).

Dentre os EIM estão os defeitos de oxidação de ácidos graxos, encontrados em uma frequência de aproximadamente 1 para 8000 nascidos vivos. (DELTETTO et al., 2012). A beta-oxidação mitocondrial de ácidos graxos de cadeia longa em Acetil-CoA é fundamental para a obtenção de energia, sendo a principal fonte de obtenção energética para músculo cardíaco e esquelético, especialmente no jejum prolongado, porém este é um processo que envolve diversas etapas e enzimas específicas em cada etapa (SMITH et al., 2005).

O processo de beta-oxidação de ácidos graxos de cadeia longa ocorre na membrana mitocondrial e requer múltiplos passos de quatro reações enzimáticas catalisadas por: Acil-CoA desidrogenase, enoil-CoA hidratase, 3-hidroxi-acil-CoA desidrogenase e 3-ceto-acil-CoA. Portanto a 3-hidroxiacil CoA desidrogenase de cadeia longa (LCHAD) faz parte de um grande complexo enzimático na membrana interna da mitocôndria, chamado proteína trifuncional e é responsável por catalisar o

terceiro passo desta oxidação, convertendo 3-hidroxiacil-CoA em 3-ceto-acil-CoA, como mostrado na figura 1. Mutações na proteína trifuncional levam a um grande espectro de manifestações neonatais como cardiomiopatia e morte (OLPIN et al., 2005; TYNI et al., 1997).

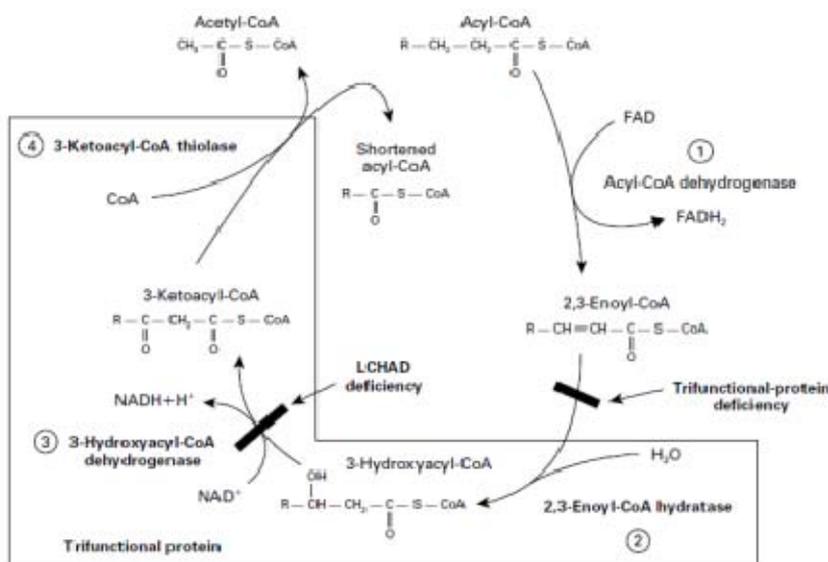


Figura 1 – Passos bioquímicos da oxidação de ácidos graxos na mitocôndria. R representa o tamanho variável do ácido graxo, FAD (dinucleotídeo de flavina e adenosina), FADH_2 (dinucleotídeo de flavina e adenosina reduzidos), NAD (dinucleotídeos de nicotinamida e adenina). As barras indicam o bloqueio da reação causada pela deficiência de LCHAD ou da proteína trifuncional da mitocôndria. Nos ácidos graxos de cadeia longa, a proteína trifuncional catalisa os passos 2, 3 e 4 da beta oxidação. O terceiro passo é catalisado pela enzima LCHAD, que se encontra na subunidade alfa da proteína trifuncional. (Retirado de Ibdah et al, 1999).

1.1.1 Deficiência da enzima 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase

A deficiência da 3-hidroxiacil CoA desidrogenase de cadeia longa foi descrita pela primeira vez em 1989 e é um distúrbio hereditário autossômico recessivo. É um dos distúrbios mais graves cuja evolução leva cerca de 50% dos pacientes a óbito, com envolvimento moderado a grave de diversos órgãos, porém o diagnóstico precoce e o tratamento adequado cursam com longa sobrevivência nesses pacientes (OLPIN et al., 2005; WANDERS et al., 1990)

Geralmente, é encontrada uma mutação localizada na subunidade alfa da proteína trifuncional da mitocôndria, no sítio de domínio de atividade de LCHAD; esta alteração ocasiona perda da atividade enzimática, levando a sintomas como: retinopatias, hipoglicemia hipocetótica, hipotonia, disfunções neuromusculares, hepáticas agudas fulminantes ou cardíacas, podendo aparecer até alguns meses após o nascimento e antes mesmo de apresentar algum episódio catabólico ou de jejum. Essas últimas disfunções citadas como outros problemas crônicos são provavelmente causados pelo acúmulo de ésteres tóxicos. O aparecimento dos sintomas pode ocorrer desde o primeiro dia de vida aos 39 meses.

Achados clínicos como aumento hepático, hipotonia muscular e cardiomiopatia hipertrófica, além de sintomas inespecíficos como: vômitos, ganho de peso insuficiente e baixa estatura geralmente estão presentes (HAGLIND et al., 2013).

O perfil de acilcarnitinas do sangue encontra-se alterado nestes pacientes, com concentração elevada de acilcarnitinas de cadeia longa. O diagnóstico desta deficiência geralmente é feito pelo aumento da excreção de ácidos 3-hidroxi-dicarboxílicos medidos na urina por cromatografia gasosa com detecção por espectrometria de massa (GC-MS), ou pelo acúmulo de 3-hidroxiacilcarnitinas sanguíneas medidas por espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS), contudo acredita-se que sua prevalência seja subestimada, seja por um diagnóstico errôneo, ou por falta de equipamentos adequados para seu diagnóstico. A confirmação é feita pela atividade de LCHAD em linfócitos ou fibroblastos através de biópsia muscular ou hepática, alguns estudos com análise de necropsia revelam a presença de hepatomegalia, hipertrofia cardíaca e esteatose microgoticular hepática em pacientes com diagnóstico de defeito de LCHAD (DEN BOER et al., 2002; ROE, 2002).

A principal mutação encontrada nos pacientes com deficiência de LCHAD é a mutação pontual (1528 G>C). Apesar da sua alta mortalidade, o tratamento dietoterápico reduz substancialmente a morbimortalidade entre essas crianças. O objetivo do tratamento é minimizar a necessidade de produção energética proveniente dos ácidos graxos de cadeia longa e assim evitar o acúmulo de metabólitos tóxicos intermediários produzidos pela beta-oxidação (DEN BOER et al., 2002; HAGLIND et al., 2013; IBDAH et al., 1999)

O uso de espectrômetro de massa em tandem tem sido utilizado na triagem neonatal de EIM, sua tecnologia permite medir biomarcadores metabólicos em uma pequena amostra sanguínea. Alguns painéis realizam a triagem de mais 30 distúrbios metabólicos, como defeitos de oxidação lipídica, proporcionando ao neonatologista o tratamento imediato no período neonatal desses distúrbios e não apenas após descompensações metabólicas. No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal detecta apenas 4 grupos de doenças, o que é muito pouco diante do número de patologias potencialmente identificáveis, muitas delas tratáveis (BENNETT et al., 2012; ROE, 2002).

Vários trabalhos recentes mostraram que alguns defeitos de beta-oxidação de ácidos graxos, entre eles o defeito de LCHAD, apresentam forte ligação com algumas doenças específicas da gestação de etiologia desconhecida como pré-eclampsia, síndrome HELLP e doença hepática aguda da gestação. Gestantes de fetos homocigóticos para defeitos de LCHAD têm grande chance de desenvolverem síndrome HELLP e doença hepática aguda, que levam ao risco de morte materna, fetal e para o recém-nascido, sendo assim de extrema importância o diagnóstico precoce da síndrome HELLP e investigação deste EIM, para tratamento e aconselhamento genético *a posteriori* (LAMIREAU et al., 2012; MATIN; SASS, 2011; RAKHEJA et al., 2002; (ROE, 2002).

Na literatura tem sido observado que entre as gravidezes com fetos homocigóticos para mutações que levam a defeitos de LCHAD, houve entre 15% a 30% de desenvolvimento de síndrome HELLP durante a gestação. No trabalho de Ibdah et al (1999), essa frequência de associação de mães com HELLP ou doença hepática aguda da gestação foi de 79%. Outros trabalhos também mostram uma maior prevalência de doenças hepáticas específicas da gestação de fetos com defeitos de beta oxidação quando comparados com controles da população. Tiny e colaboradores (1998) descreveram que síndrome HELLP, pré-eclampsia e doença hepática aguda ocorreram em 31% das gestações de fetos com defeitos de LCHAD, porém gestantes de fetos heterocigotos, não apresentaram essas doenças (DELTEGTO et al., 2012; DEN BOER et al., 2002; IBDAH et al., 1999; JEBBINK et al., 2012; MATIN; SASS, 2011; RAKHEJA et al., 2002).

1.2 Deficiência da enzima 3-hidroxiacil CoA desidrogenase e Doenças Hipertensivas gestacionais

Apesar de ainda não ser completamente compreendida esta relação entre a doença da gestação e o defeito de beta oxidação, acredita-se que a mãe heterozigota é assintomática até engravidar de um feto homozigoto e que a placenta, com a mesma composição genética do feto, ao utilizar ácidos graxos como fonte de energia, levaria ao acúmulo de metabólitos hepatotóxicos do tipo 3-hidroxiacil, aumentando a peroxidação lipídica e a formação de radicais livres que ao cair na corrente sanguínea materna, podem causar o dano endotelial e o desenvolvimento dessas doenças (LAMIREAU et al., 2012; RAKHEJA et al., 2002).

A doença hepática aguda da gravidez (*Acute fatty liver of the pregnancy* - AFLP) é uma doença materna grave, que aparece geralmente no terceiro trimestre de gestação, entre a 30^a e 38^a semana de gestação, com uma frequência maior em primíparas independentemente de cor ou idade, com uma frequência de 1 para 13000 gestações, com risco de recorrência em gestações posteriores, pode apresentar sintomas inespecíficos parecidos com de outras doenças gestacionais como síndrome HELLP: vômitos e dor epigástrica e traz riscos maternos e fetais. O padrão ouro para o diagnóstico dessa doença seria a biópsia hepática que raramente é feita devido aos riscos intrínsecos do método, portanto geralmente o diagnóstico feito por parâmetros bioquímicos: elevação de aminotransferases, glóbulos brancos e trombocitopenia. A AFLP também tem associação com defeitos de LCHAD e algumas vezes é difícil diferenciar a AFLP e síndrome HELLP. (IBDAH, 2006; MATIN; SASS, 2011)

A pré-eclâmpsia está relacionada com o aumento da morbimortalidade materna e perinatal e tem sua prevalência entre 2 a 10%. A patologia da pré-eclâmpsia envolve disfunção endotelial generalizada. Distúrbios clínicos pré-existentes caracterizados por essa disfunção como HAC e DM estão relacionados ao desenvolvimento da pré-eclâmpsia, quando o endotélio está lesado, suas funções vasodilatadoras, antitrombóticas e anti-inflamatórias ficam prejudicadas. Entre os fatores de risco relacionados ao surgimento da pré-eclâmpsia podem ser citados: idade avançada, sobrepeso e obesidade e nuliparidade.

Além disso, a combinação de implantação anormal da placenta com a liberação de fatores placentários na corrente sanguínea materna leva a uma resposta imune e estresse oxidativo e inicia um processo inflamatório exacerbado, levando à disfunção endotelial generalizada, que é o caminho final para o desenvolvimento desta doença.

A pré-eclâmpsia envolve a tríade: hipertensão arterial, proteinúria e edema e pode evoluir para formas mais graves: quando há o aumento de enzimas hepáticas, reflete o desenvolvimento da síndrome HELLP, se houver convulsão será diagnosticada como eclâmpsia (MARTIN, 2009; MATIN; SASS, 2011).

1.2.1 Síndrome HELLP

A síndrome HELLP é de origem multifatorial, porém sua fisiopatologia ainda não é completamente conhecida. Possivelmente uma implantação anormal do tecido trofoblástico (placentário) e a perfusão placentária inadequada levaria a um aumento da ativação e agregação plaquetária, o que resultaria numa disfunção endotelial materna responsável pela anemia microangiopática hemolítica que somada a lesão celular seriam as principais causas de HELLP. As enzimas hepáticas estariam aumentadas devido à necrose hepática periportal e outros fatores também estariam envolvidos no dano epitelial e desenvolvimento destes distúrbios como o estresse oxidativo, originado também da placenta. A placenta pouco perfundida, libera receptores de fatores de crescimento endotelial- 1 (VEGF), que ao se ligar aos VEGF impedem a ligação aos receptores endoteliais celulares. Isso causa os sintomas de hipertensão, proteinúria e agregação plaquetária, com ativação da cascata de coagulação e consumo de plaquetas (JEBBINK et al., 2012; RAKHEJA et al., 2002; BARNHART, 2015).

A síndrome HELLP, na maioria das vezes, se desenvolve com uma das formas mais graves da pré-eclâmpsia, e o termo foi utilizado pela primeira vez em 1982, como acrônimo para a caracterização de hemólise (*Hemolysis*), enzimas hepáticas elevadas (*Elevated Liver Enzymes*) e plaquetopenia (*Low platelets*), que se desenvolvem geralmente no terceiro trimestre. Sua forma completa requer a presença destes três principais sintomas, enquanto sua forma parcial é

caracterizada por pelo menos um sintoma da tríade. De acordo com a *Preeclampsia Foundation* (2014), 48000 mulheres desenvolvem HELLP por ano (BARNHART, 2015).

Em sua forma parcial apresenta menos sintomas e complicações, porém pode evoluir para forma completa, que leva a grandes riscos maternos e fetais; o parto imediato é aconselhado para evitar complicações hepáticas.

Na literatura, encontramos uma frequência de diagnósticos de síndrome HELLP entre em 0,2 a 0,9% de todas as gestações, e 10 a 20% de casos com pré-eclampsia (ADUKAUSKIEN et al., 2006; MARTIN, 2009). Sua incidência é influenciada pela idade, paridade e duração da pré-eclampsia, a maioria ocorre antes do parto, com uma frequência maior entre a 27^a e 37^a semanas gestacionais, entre mulheres brancas, com idade mais avançada e múltiparas, que apresentam inicialmente hipertensão arterial e proteinúria. Mulheres que apresentaram HELLP têm um risco aumentado (maior que 52%) de desenvolver algum tipo de doença hipertensiva gestacional em gravidezes subsequentes (MARTIN, 2009).

A síndrome HELLP pode se instalar tanto de forma lenta como por um quadro agudo e grave desde o início. A maioria das mulheres apresentam hipertensão e proteinúria, podendo também apresentar: dor abdominal no quadrante superior, náusea e vômitos, mal-estar, dor de cabeça, edema e cerca de 5% apresentam icterícia. Esses sinais devem ser investigados como sintomas precedentes de síndrome HELLP para um diagnóstico precoce que evite as complicações decorrentes dessa patologia. Entre as complicações maternas encontram-se: eclampsia, coagulação intravascular disseminada, insuficiência renal aguda, ascite, edema cerebral, edema pulmonar, hematoma subcapsular hepático, ruptura hepática, entre outras; com a morbimortalidade maior quanto mais grave for o quadro (HARAM; SVENDSEN; ABILDGAARD, 2009; MARTIN; SASS, 2011).

A mortalidade materna descrita por complicações é de até 3%, sendo as principais causas: insuficiência renal aguda, coagulopatia de consumo, síndrome do desconforto respiratório do adulto, edema pulmonar e cerebral, hematoma hepático, descolamento prematuro de placenta anormalmente inserida, hemorragia de sistema nervoso central e choque hipovolêmico, sendo a hemorragia cerebral a principal causa. A mortalidade perinatal também é elevada, com uma prevalência de 7-20%, como resultado da prematuridade, restrição de crescimento intrauterino,

trombocitopenia neonatal, ou consequência de complicações graves maternas (MAMOUNI et al., 2012; MATIN; SASS, 2011).

Uma outra teoria para a fisiopatologia da síndrome HELLP inclui o defeito de beta oxidação de ácido graxos no feto, que causaria o dano hepático materno e condições inflamatórias. Defeitos de LCHAD estão associados com a síndrome HELLP, os sintomas maternos melhoram após o parto, o que leva a acreditar que os metabólitos tóxicos produzidos pelo feto com defeitos de beta-oxidação causam o efeito tóxico na mãe (BARNHART, 2015; IBDAH et al., 1999; SPIEKERKOETTER, 2010).

Em 1990, foram definidos os critérios diagnósticos para síndrome HELLP por Sibai e por sua classificação todos os critérios deveriam estar presentes. Atualmente, destacam-se duas grandes definições: o sistema de classificação de Tennessee, que propõe critérios rigorosos para a forma completa, e o sistema de classe triplo de Mississippi como mostrado na tabela 1 (HARAM, 2009).

Tabela1: Principais classificações para síndrome HELLP

Classificação	Critérios diagnósticos	Bibliografia
Martin classe 1:		
Plaquetopenia	≤ 50000	(MARTIN et al., 2012a)
TGO:	≥ 70	
LDH	≥ 600	
Martin Classe 2:		
Plaquetopenia	$>50000 \leq 100000$	(MARTIN et al., 2012a)
TGO:	≥ 70	
LDH	≥ 600	
Martin Classe 3:		
Plaquetopenia	$> 100,000 \leq 150,000$	(MARTIN et al., 2012a)
TGO	≥ 40	
LDH		
HELLP Incompleta	Dois dos três critérios	
Sibai		
Plaquetopenia	< 100000	(BARTON; SIBAI, 2004)
TGO:	≥ 70	
LDH	≥ 600	

Porém ainda não há uma uniformidade nos critérios para realizar o diagnóstico de HELLP, apenas parâmetros bioquímicos ou associados com pré-eclampsia, classificados em forma completa e incompleta, que muitas vezes não são rigorosos e variam entre pesquisadores e países. Por vezes a HELLP pode ser mal diagnosticada como outras doenças agudas, como, por exemplo, hepatite viral ou doença hepática aguda da gestação. O diagnóstico diferencial se faz importante para um tratamento adequado (Tabela 2) (BLANCO; MALDONADO, 2013; BARTON; SIBAI, 2004; DUSSE et al., 2015; HARAM; SVENDSEN; ABILDGAARD, 2009).

Tabela 2: Principais Diagnósticos diferenciais de Síndrome HELLP

Doenças relacionadas à gestação	Doenças inflamatórias e infecciosas	Trombocitopenias	Outras
Trombocitopenia benigna	Hepatite viral	Trombocitopenia imunológica	Púrpura Trombocitopenica trombótica
AFLP	Colangite	Deficiência de folato	Síndrome urêmica hemolítica
	Colecistite	Lupus eritematoso sistêmico	
	Infecção urinária alta	Síndrome antifosfolípido	
	Gastrite		
	Pancreatite		

Retirado de Martínez-Blazquez *et al.*, 2013

Em um trabalho que avaliou parâmetros clínicos, epidemiológicos e evolutivos de 61 mulheres com síndrome HELLP foi descrito que os sinais clínicos apresentados na admissão incluíam: hipertensão arterial, proteinúria, cefaleia, dor epigástrica, náusea e icterícia. Destas pacientes, 74% das mulheres apresentaram algum tipo de complicação materna como: eclampsia, hematoma subcapsular hepático, insuficiência renal aguda, edema pulmonar agudo, coagulação intravascular disseminada, hematoma retro placentário e leucoencefalopatia reversível. Ocorreram 3 óbitos maternos entre as gestantes acompanhadas (MAMOUNI et al., 2012).

O aparecimento dos sintomas de defeitos de LCHAD nos conceptos é variável podendo ocorrer no período neonatal. Geralmente ocorrem após jejum prolongado ou infecções recorrentes, entre os sinais clínicos e as complicações estão:

hipoglicemia hipocetótica, doença hepática, déficit do crescimento, dificuldades de alimentação, hipotonia, hepatomegalia, colestase, cardiomiopatia, vômitos, letargia, retardo psicomotor, neuropatia periférica, microcefalia, coma, convulsão, apneia, parada cardiorrespiratória e morte súbita (DEN BOER et al., 2002; LAMIREAU et al., 2012).

A mortalidade das crianças com defeitos de LCHAD é muito elevada, entre 75 a 90%, porém um tratamento dietoterápico que evite períodos de jejum prolongado, inibindo a lipólise; pobre em lipídios e rico em carboidratos, com suplementação de ácidos graxos de cadeia média e reposição de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa essenciais, especialmente do tipo ω -3, reduz drasticamente este índice mostrando a relevância da investigação deste EIM para um diagnóstico precoce e tratamento adequado (HAGLIND et al., 2013).

A alta mortalidade pode ser explicada por dois mecanismos: a toxicidade dos metabólitos de cadeia longa que se acumulam no organismo e podem causar cardiomiopatia hipertrófica e pela incapacidade de produzir energia a partir dos ácidos graxos de cadeia longa, que são a fonte mais abundante de energia no homem (DELTETTO et al., 2012; DEN BOER et al., 2002).

Den Boer et al (2002) objetivaram avaliar a apresentação de anormalidades bioquímicas e efeitos da terapia em 50 crianças com defeitos de LCHAD, demonstraram que 15% das gestações tiveram a síndrome HELLP como complicação e 38% destes conceptos já haviam morrido no momento deste estudo, sendo que 14 pacientes faleceram antes de serem diagnosticados. A maioria apresentou inicialmente um distúrbio metabólico agudo com hipoglicemia hipocetótica. Entre os 62% dos pacientes que continuam vivos, a grande maioria se encontra em bom estado clínico, porém apresentam crises metabólicas recorrentes e outros problemas clínicos. Este trabalho concluiu que o diagnóstico precoce deste EIM, antes de descompensações metabólicas diminui a mortalidade.

Haglind et al (2012) avaliaram o crescimento de 10 crianças com defeito de LCHAD, a idade de diagnóstico variou de recém-nascido a 13 meses de idade. Após o diagnóstico e a intervenção dietética nenhum paciente morreu e logo após o início do tratamento apresentaram uma aceleração no crescimento além de ganho de peso, seguido por estabilização. Este estudo mostrou que a maioria dos pacientes apresentou excesso de peso, concluindo que tratamento dietoterápico na doença é desafiador, pois ao mesmo tempo que diminui substancialmente a mortalidade, o

consumo de refeições frequentes – inclusive durante a noite – ricas em carboidratos, com períodos de alta ingestão calórica, aumenta o risco de sobrepeso e obesidade.

1.3 Justificativa

Diante do apresentado acima, vê-se a importância de estudar a associação entre HELLP e defeitos de LCHAD, visto que é possível a prevenção de futuras gestações de risco por meio do aconselhamento genético, evitando a recorrência de doenças específicas da gravidez, diminuindo o risco de morte materna, consequentemente a mortalidade materna, além do aparecimento desta doença metabólica nos conceptos.

Entender essa associação possibilita que a investigação leve a um diagnóstico precoce na criança, diminuindo a morbimortalidade nestes pacientes, justificando em longo prazo, o uso de triagem neonatal expandida em recém-nascidos com risco de deficiência de LCHAD.

1.4 Hipótese

Este estudo tem a hipótese de que existe a associação entre síndrome HELLP e defeitos de beta-oxidação de ácidos graxos do tipo hidroxil-ácil, com proporção estimada de 20% de doença metabólica neonatal em gestações com síndrome HELLP.

2 OBJETIVOS

2.1 Verificar possível associação entre gestantes que apresentaram a síndrome HELLP e lactentes/crianças com defeitos de beta oxidação de ácidos graxos de cadeia longa do tipo hidroxil-ácil.

2.2 Identificar problemas de saúde gerados pelo defeito de beta oxidação nos lactentes/crianças cujas mães desenvolveram síndrome HELLP, por meio do diagnóstico e acompanhamento clínico e dietético destas crianças.

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento

Estudo analítico, tipo caso-controle, por meio de análise retrospectiva de dados de prontuário, necropsias e observação atual de desfecho nos conceptos.

3.2 Amostra

Foram selecionados 42 casos de gestantes que cumprissem critérios de diagnóstico de Síndrome HELLP, que tenham sido internadas pelo Departamento de Ginecologia e Obstetrícia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo durante a gestação ou parto, no período de janeiro de 2003 a janeiro de 2013, ou seja, em um período de 10 anos.

Os controles foram selecionados aleatoriamente de uma população semelhante aos casos, ou seja, 84 gestantes que tenham sido internadas durante a gestação ou parto e que não apresentaram os critérios diagnósticos para síndrome HELLP.

O serviço de Obstetrícia do HC-FMRP-USP atende às gestantes de alto risco, dispõe de 28 leitos, seis de gestantes de alto risco e 24 de alojamento conjunto onde permanecem o binômio mãe-bebê, sendo 22 leitos para recém-nascidos. Em 2009 foram realizados 1850 partos (964 normais e 886 operatórios); em 2010 foram 1659 partos (837 normais e 822 operatórios) e em 2011 foram 1688 partos (889 normais e 799 operatórios) (DALLORA et al., 2011).

O tamanho amostral deste trabalho é demonstrado na tabela abaixo e foi calculado levando-se em conta inicialmente a incidência populacional da doença materna, com um poder de teste de 95% e nível de significância de 0,01.

Tabela 3: Possíveis tamanhos amostrais para o grupo HELLP.

Poder do teste (%)	Alfa (nível de significância)			
	0,01	0,02	0,05	0,10
95	42	37	31	26
90	35	31	25	20
80	28	24	19	15
75	25	22	17	13

Tabela 4: Possíveis tamanhos amostrais para o grupo Controle.

Poder do teste (%)	Alfa (nível de significância)			
	0,01	0,02	0,05	0,10
95	84	74	62	52
90	70	62	50	40
80	56	48	38	30
75	50	44	34	26

3.2.1 Critérios de inclusão

Para inclusão neste trabalho, os critérios para síndrome HELLP foram: plaquetopenia com contagem abaixo de $100.000/\text{mm}^3$, TGO (AST) acima de 70 U/l e bilirrubina total sérica $> 1.2 \text{ mg}\%$ ou aumento do LDH ($> 600 \text{ U/l}$). Foram incluídos os pacientes que apresentaram tanto a forma completa, quanto a parcial, com a alteração de dois parâmetros bioquímicos.

Além disso, a busca pelos dados dos filhos destas gestantes deu-se por meio de contato telefônico. Após 5 tentativas em dias e horários diferentes sem sucesso, realizou-se visita domiciliar para as pacientes residentes em Ribeirão Preto e busca

em prontuário (atenção hospitalar e dados de atendimento em atenção primária), com o intuito de encontrar complicações e acompanhar o desfecho atual dessas crianças.

A evidência de problemas na criança implicaria em convocação da mesma para diagnóstico e acompanhamento hospitalar: nos casos em que fossem encontrados sintomas de defeito de beta oxidação, a criança seria convocada para avaliação laboratorial, por meio da análise do perfil de acilcarnitinas no sangue e acompanhamento clínico e dietético.

Nos casos de óbitos de crianças nascidas de gestações com síndrome HELLP, foi solicitada a revisão das necropsias com dados de histologia hepática (alteração no tamanho do fígado, infiltração gordurosa e esteatose hepática microgoticular) realizada por docente do Departamento de Patologia da FMRP-USP.

3.2.2 Critérios de exclusão

Prontuários que apresentassem falta de clareza ou falta de informações descritas. Em casos de gemelaridade, optou-se por utilizar dados de apenas um bebê, para que não houvesse dados duplicados das gestantes nas análises estatísticas.

3.3 Instrumentos

Para a busca dos dados em prontuários foi elaborado um questionário estruturado contendo: dados maternos epidemiológicos; dados relativos aos antecedentes obstétricos (gestações, paridade, aborto) e em relação à gestação atual (idade gestacional, resolução da gestação); sinais clínicos de HELLP (dor epigástrica, náusea, vômitos, mal-estar, dor de cabeça, sintomas oftalmológicos); dados bioquímicos (proteinúria, função renal, TGO, TGP, bilirrubina, hemoglobina sérica, plaquetas, leucócitos, desidrogenase láctica) e existência de outras complicações. Além destes, também foram incluídos dados dos conceptos que

apontassem complicações perinatais como: restrição de crescimento intrauterino, prematuridade, trombocitopenia, síndrome respiratória e acompanhamento do surgimento de sinais clínicos de defeitos de beta oxidação (hipoglicemia hipocetótica, morte súbita, cardiomiopatia, hepatopatia e dosagem de acilcarnitinas para diagnóstico). O questionário segue em anexo (anexo 1).

Para essa primeira parte do trabalho, que constou da revisão de prontuários, foi solicitada a dispensa da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 2).

3.4 Riscos e Benefícios

Existe o risco e desconforto mínimo em relação à coleta de sangue para confirmação diagnóstica. Apenas os conceptos que tivessem apresentado sinais clínicos de defeitos de beta-oxidação seriam convocadas e teriam que colher uma amostra de sangue.

Quanto aos benefícios encontram-se: a prevenção de futuras gestações de risco por meio do aconselhamento genético, evitando a recorrência de doenças específicas da gravidez, diminuindo o risco de morte materna. Além de possibilitar o diagnóstico precoce na criança que apresentar sinais de defeito de beta oxidação, garantindo seu acompanhamento.

Possivelmente, as informações obtidas por este trabalho serão muito úteis, possibilitando a criação de ações preventivas acerca do tema. Sendo assim, os benefícios superam largamente os riscos apresentados.

3.5 Comitê de Ética

Este trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos – HCFMRP-USP, de acordo com a Declaração de Helsinki. Para a análise retrospectiva dos dados em prontuários foi solicitada e aprovada dispensa do Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 2), contudo para proceder a

avaliação clínica e laboratorial nas crianças com problemas potenciais de saúde, possivelmente relacionados ao LCHAD, seria solicitado aos pais a assinatura de TCLE (Anexo 3).

O pesquisador-responsável e seus colaboradores se comprometem a cumprir e zelar pelos direitos e garantias devidamente expressos na Resolução 466/2012 sobre pesquisa envolvendo seres humanos - Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde.

O projeto foi aprovado pelo CEP em 12/06/2013, sob número de parecer 321.772.

3.6 Análise Estatística

Um banco de dados foi criado a partir das informações coletadas e submetido à análise estatística utilizando o programa *SAS System 9.3*. Os dados foram submetidos inicialmente à estatística descritiva, sendo as variáveis contínuas expressas em média e desvio padrão (média \pm dp) e as variáveis categóricas em distribuição de frequência.

Para análise de associação foram ajustados modelos de regressão logística multivariada para obtenção de *odds ratio* (OR) e seus intervalos de confiança 95%(JR.; LEMESHOW; STURDIVANT, 2013).

Fez-se comparação de proporções por teste do qui-quadrado. Para análise do desfecho imediato, foi realizado um corte transversal do estudo e calculado risco relativo.

4 RESULTADOS

4.1 Casos

A média de partos entre os anos de 2009 e 2011 realizados no HC-FMRP foi de $1732 \pm 102,9$. O número médio de cesáreas foi de 836 (48,3%). A amostra deste estudo incluiu um total 126 partos realizados no serviço, com uma porcentagem de 63% (79) de cesáreas entre casos e controles.

Dentre as gestantes que compunham o grupo de Casos, a idade média foi de $28 \pm 6,6$ anos, aproximadamente 21% dessas mulheres tinham idade igual ou superior a 35 anos; 48% eram procedentes de outras cidades e vieram encaminhadas de seus serviços de saúde (Tabela 5). Com relação ao passado obstétrico, 55% dessas gestantes eram nulíparas e 16,7% já tinham sofrido pelo menos um aborto (tabela 5).

Em gestações anteriores, aproximadamente 14,35% dessas mulheres tiveram alguma complicação hipertensiva, 4,8% apresentaram HELLP em gestação prévia (Tabela 6).

Na gestação atual, um pouco mais da metade das gestantes (57,1%) fizeram acompanhamento na atenção primária de saúde; das que continham dados em prontuário, 38,1% fizeram 7 ou mais consultas, acima do que preconiza o Ministério da Saúde. Em relação ao estado nutricional, 42,8% das mulheres apresentavam excesso de peso (IMC/idade gestacional) durante a gravidez (Tabela 6). A maioria das gestantes apresentavam proteinúria (83,3%). A pressão arterial sistólica e diastólica estavam elevadas em 95 e 88%, respectivamente, com média de PAS de $161,5 \pm 23,4$ mmHg e PAD de $103,4 \pm 17,5$ mmHg. A idade gestacional média de entrada no serviço do HC-FMRP foi de aproximadamente $31 \pm 4,4$ semanas com uma média de $2 \pm 3,4$ dias entre a entrada no serviço e o parto.

Quanto aos parâmetros bioquímicos diagnósticos de Síndrome HELLP, 59,5% apresentavam sua forma completa, com plaquetopenia, elevação de enzimas hepáticas e hemólise (Tabela 6). Plaquetopenia e alteração hepática estavam presentes em 100% das gestantes. Entre os sintomas apresentados encontram-se:

náuseas, 21,4% (9); vômitos, 43% (18); mal-estar, 21,4% (9); epigastria 69% (29); cefaleia, 62% (26); edema, 54,8% (23); turvação visual, 14,2% (6).

Quanto ao desfecho perinatal, 92,9% das gestantes realizaram parto cesariana; 49,2% das puérperas apresentaram complicações: a eclampsia e a iminência de eclampsia foram as mais comuns com uma frequência de 19,1% cada. Entre os conceptos, 57,1% (24) eram do sexo masculino, 45,3 % dos bebês nasceram antes de 32 semanas e apenas 9,5% nasceram a termo. Aproximadamente 92,7% dos conceptos tinham baixo peso ao nascer, destes, cerca de 57% apresentavam muito baixo peso ao nascer. A média de peso ao nascer foi de 1463g \pm 864,8. Destes recém-nascidos, 23,8% (10) evoluíram para óbito, apenas 28,6% dos recém-nascidos não foram encaminhados ao CTI (Tabela 7).

4.2 Controles

Entre as gestantes que compunham o grupo dos controles, aproximadamente 43% não moravam em Ribeirão Preto, a idade média foi de 27,1 \pm 7,4 anos, 20,2% tinham mais de 35 anos. A maioria das gestantes (62%) já haviam tido pelo menos um parto, e quase metade delas, 44% já haviam sofrido pelo menos um aborto (tabela 5).

Na gestação estudada, um pouco mais da metade das gestantes (53,6%) apresentaram excesso de peso segundo o IMC/idade gestacional; 14,3% (12) das gestantes apresentaram hipertensão gestacional, 4,8% (4) desenvolveram pré-eclampsia; apenas 6% (5) das gestantes apresentaram proteinúria (Tabela 6). Em dados de prontuário encontramos que 11,9% (10) dos bebês tiveram algum tipo de má formação fetal. Entre outras complicações que essas gestantes apresentaram podemos citar: Diabetes gestacional, 14,3% (12); HIV, 6% (5); Hipotireoidismo, transtorno psiquiátrico, miomatose representam 10,7% dos diagnósticos apresentado pelas gestantes; entre outras complicações com frequência menores como: drogadição e sífilis.

O acompanhamento pré-natal dessas gestantes ocorreu tanto em atenção primária quanto secundária para 41,7% destas mulheres, destas das que continham o número de consultas realizadas no prontuário, cerca de 59% realizaram mais de 7

consultas, além do preconizado pelo Ministério da Saúde. Mais de 85% das gestantes apresentavam níveis pressóricos sistólicos e 83,3% níveis pressóricos diastólicos dentro dos parâmetros normais, com média de $118,6 \pm 17,2$ mmHg e $74,3 \pm 12,4$ mmHg respectivamente (tabela 6). Entre os sintomas apresentados 8,3% (7) e apresentaram náuseas e vômitos; 20,2% (17) apresentaram cefaleia; edema estava presente em 19% (16) das gestantes, e 8,3% (7) apresentaram turvação visual.

A idade gestacional média de entrada no serviço foi de $28 \pm 8,4$ semanas com um média de 60 ± 60 dias entre a entrada no serviço e o parto. Em relação ao desfecho das gestações, 69% dos bebês nasceram a termo, com 37 semanas de gestação ou mais; 50% eram do sexo masculino; 52,4% (44) dos partos ocorreram por via vaginal; 78,5% (66) das crianças foram encaminhadas ao berçário; aproximadamente 66,7% (56) dos conceptos tinham peso adequado ao nascer, com média de $2771,5 \pm 952,2$ g (Tabela 7).

4.3 Análises de Associação

Na análise de regressão logística multivariada, os fatores de risco para desenvolvimento de síndrome HELLP analisados foram: cor, idade, paridade, diagnóstico de pré-eclampsia, mau passado obstétrico, presenças de sinais e sintomas clínicos (náuseas, vômitos, turvação visual); hipertensão arterial e proteinúria (tabela 8). Foi realizada a análise bruta e ajustada por todos as variáveis. Na bruta, as variáveis com associação foram observadas para: nuliparidade, diagnóstico de pré-eclampsia; a presença de sinais e sintomas; hipertensão arterial e proteinúria. Quando ajustamos por todos os fatores, a associação permanece apenas para a presença de proteinúria.

Foi realizada a análise de regressão logística multivariada para determinar risco relativo e intervalo de confiança do desfecho dos conceptos em modelo simples e múltiplo, sendo o múltiplo ajustado por todos os fatores. No modelo simples foi encontrado desfecho mais grave para os conceptos de gestantes com síndrome HELLP, prematuridade, baixo peso ao nascer e a presença de

complicações maternas como a eclampsia. No modelo ajustado, essa associação se mantém apenas para prematuridade. (tabela 9).

4.4 Desfecho Atual

A tabela 10 traz o desfecho atual dos casos. Não foi possível contato com 22 pacientes (52,4%). Desses casos, não havia dados atuais nos prontuários do HC-FMRP que relatassem acompanhamento atual ou óbito. Desses, 10 pacientes eram de Ribeirão Preto e tinham dados de acompanhamento em Unidade Básica de Saúde. Dos 21 pacientes com quem obtivemos contato, 3 crianças faziam acompanhamento em centros de especialidade por malformação fetal ou problemas decorrentes da prematuridade. Nove gestantes tiveram gestações posteriores, 1 teve diagnóstico de Síndrome HELLP e 2 de pré-eclampsia. Entre as crianças, encontraram-se 3 óbitos e 4 crianças nasceram prematuras.

Tabela 5: Características das gestantes

Características	Casos		Controles	
	N	%	N	%
Idade:				
<18 anos	1	2,4	10	11,9
18 – 34 anos	32	76,2	57	67,9
≥35 anos	9	21,4	17	20,2
Procedência:				
Ribeirão Preto	22	52,4	48	57,1
Outras cidades de SP	20	47,6	36	42,3
Cor:				
Branca	28	66,7	66	78,6
Negra	6	14,3	5	5,9
Parda	8	19	13	15,5
Paridade:				
Nulíparas	23	54,8	32	38,1
1 parto	11	26,2	19	22,6
>1 parto	8	19	33	39,3
Aborto:				
Sim	7	16,7	37	44,1
Não	35	83,3	47	55,9

Tabela 6: Características da gestação

Características	Casos		Controles	
	N	%	N	%
Onde realizou o pré-natal:				
Hospital das Clínicas	06	14,3	23	27,4
Unidade Básica de Saúde	24	57,1	18	21,4
UBS +HC	08	19	35	41,7
Não realizou	01	2,4	2	2,4
Outra/Sem resposta:	03	7,1	6	7,1
Número de consultas:				
≥7	16	38,1	50	59,5
<7	21	50	24	28,6
Sem resposta	05	11,9	10	11,9
Classificação do estado nutricional segundo IMC				
Baixo Peso	06	19,1	16	19
Eutrofia	08	16,7	20	23,8
Sobrepeso	09	21,4	20	23,8
Obesidade	10	21,4	25	29,8
Sem resposta	09	21,4	3	3,6
Patologias em gestações anteriores				
Síndrome Hellp	02	4,8	0	0
Pré-eclampsia	04	9,5	1	1,2
Eclampsia	01	2,4	1	1,2
Sem doenças relacionadas/outras complicações	35	83,3	82	97,6
Pressão arterial sistólica				
<140	2	4,8	72	85,7
≥140	40	95,2	12	14,3
Pressão arterial diastólica				
<90	5	11,9	70	83,3
≥90	37	88,1	14	16,7
Alterações Bioquímicas Síndrome HELLP				
Completa (3 critérios bioquímicos)	25	59,5		
Parcial	17	40,5		
Proteinúria Presente				
Sim	35	83,3	5	5,9
Não	7	16,7	79	94,1
Bilirrubina total >1,2				
Sim	14	33,3		
Não	28	66,7		

Características	Casos		Controles	
	N	%	N	%
LDH >600 mg%				
Sim	21	50		
Não	6	14,3		
Sem exame	15	35,7		
TGO >70 u/ml				
Sim	41	97,6		
Não	1	2,4		
Contagem de plaquetas < 100000/mm ³				
Sim	42	100		
Não	0	0		

Tabela 7: Desfecho da gestação

Características	Casos		Controles	
	N	%	N	%
Idade gestacional no parto				
<32 semanas	19	45,2	6	7,1
32 – 38 semanas	19	45,2	29	34,6
≥ 38 semanas	04	9,6	48	57,1
Sem dados	0	0	1	1,2
Tipo de parto				
Cesárea	39	92,9	40	47,6
Vaginal	03	7,1	44	52,4
Complicação materna				
Eclampsia	8	19		
Iminência de eclampsia	8	19		
Edema pulmonar agudo	2	4,8		
Sem complicações	24	57,2		
Sexo do concepto				
Masculino	18	42,9	41	48,8
Feminino	24	57,1	42	50
Não consta	0	0	1	1,2
Desfecho do recém-nascido				
Óbito	10	23,8	6	7,1
CTI	20	47,6	12	14,3
Berçário	12	28,6	66	78,6
Peso ao nascer (g)				
<1500	23	54,8	9	10,7
1500-2500	15	35,7	17	20,2
>2500	3	7,1	56	66,7
Sem resposta	1	2,4	2	2,4

Tabela 8: Análise simples e múltipla em modelo de regressão logística para determinar *odds ratio* e intervalo de confiança de variáveis associadas a Síndrome HELLP

Variáveis	Casos (n)	Controles (n)	OR (bruto)	IC 95%		OR (ajust)	IC 95%	
				LLI	LLS		LLI	LLS
COR								
Branca	28 (66,7)	66(78,6)	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Negra	6 (14,3)	5(5,9)	2,82	0,79	10,03	0,59	0,04	8,38
Parda	8 (19)	13(15,5)	1,45	0,54	3,89	0,49	0,03	9,53
IDADE								
<18	1(2,38)	10(11,9)	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
18-34	32(76,2)	57(67,9)	5,61	0,68	45,88	0,1	0,00	14,1
≥35	9(21,4)	17(20,2)	5,2	0,58	48,2	0,68	0,01	91,27
PARTO								
0	23(54,76)	32(38,1)	2,97	1,15	7,59	1,16	0,09	15,71
1	11(26,19)	19(22,62)	2,39	0,82	6,97	3,38	0,19	60,99
>1	8(19,05)	33(39,29)	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
PRÉ-ECLAMPSIA								
Não	18(42,86)	79(94,05)	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Sim	24(57,14)	5(5,95)	21,06	7,08	62,72	2,67	0,35	20,57
MAU PASSADO OBSTETRICO								
Não	29(69,05)	43(51,19)	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Sim	13(30,95)	41(48,81)	0,47	0,21	1,02	0,36	0,04	3,37
SINAIS E SINTOMAS								
Não	2(4,76)	47(55,95)	ref.	ref.	ref.	ref.	rref.	ref.
Sim	40(95,24)	37(44,05)	25,4	5,76	112,05	6,66	0,33	134,5
PAS								
<140	2(4,76)	72(85,71)	ref.	ref.	ref.	ref.	rref.	ref.
≥140	40(95,24)	12(14,29)	119,99	25,57	563,08	54,69	0,91	>999
PAD								
<90	5(11,9)	70(83,33)	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
≥90	37(88,1)	14(16,67)	36,99	12,36	110,71	0,95	0,03	28,75

Variáveis	Casos (n)	Controles (n)	OR (bruto)	IC 95%		OR (ajust)	IC 95%	
				LLI	LLS		LLI	LLS
URINA 1								
Proteína -	7(16,67)	79(94,05)	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.
Proteína +	35(83,33)	5(5,95)	78,99	23,45	266,17	86,14	7,42	999,9

Tabela 9: Análise em modelo de regressão logística para determinar risco relativo simples e ajustado para o desfecho dos conceitos

	Desfecho		Modelo simples		Modelo Múltiplo
	Óbito +CTI	Berçário	Risco Relativo (IC95%)	Relativo	Risco relativo (IC95%)
Controle	18(21,43)	66(78,57)	Ref.		Ref.
Caso	30(71,43)	12(28,57)	3,33 (2,12; 5,24)		0,97 (0,59; 1,58)
IG					
<32	31(93,94)	2(6,06)	24,42 (6,25; 95,32)		3,56 (1,54; 8,22)
32-38	15(37,50)	25(62,50)	9,75 (2,36; 40,20)		2,60 (1,56; 4,37)
≥38	2(3,85)	50(96,15)	Ref.		Ref.
Tipo de parto					
Cesárea	36(45,57)	43(54,43)	1,78 (1,03; 3,08)		1,04 (0,72; 1,52)
Normal	12(25,53)	35(74,47)	Ref.		Ref.
Peso ao nascer					
<1500	27(84,38)	5(15,63)	12,44 (4,78; 32,43)		1,07 (0,52; 2,20)
1500-2500	14(43,75)	18(56,25)	6,45 (2,31; 17,95)		1,09 (0,73; 1,62)
≥2500	4(6,78)	55(93,22)	Ref.		Ref.
Compl. maternas					
Não	35(31,53)	76(68,47)	Ref.		Ref.
Sim	13(86,67)	2(13,33)	2,75 (1,96; 3,86)		1,11 (0,54; 2,27)

Tabela 10: Desfecho atual dos casos

Caso	IG PARTO	DESFECHO IMEDIATO	SAÚDE ATUAL	OUTRAS GESTAÇÕES	OUTROS FILHOS
01	32	CTI	SEM CONTATO		
02	29	CTI	SEM CONTATO		
03	33	BERÇÁRIO	ACOMPANHAMENTO NO CSE – PROBLEMA MOTOR	0	
04	34	BERÇÁRIO	SEM CONTATO		
05	28	BERÇÁRIO	MÁLFORMAÇÃO NO URETER	0	
06	31	CTI	SEM PROBLEMAS DE SAÚDE	0	
07	40	BERÇÁRIO	SEM PROBLEMAS DE SAÚDE	0	
08	25	ÓBITO	SEM CONTATO		
09	31	CTI	SEM CONTATO		
10	23	ÓBITO	SEM CONTATO		
11	26	ÓBITO	-	1 – PRÉ-ECLAMPSIA	FILHO PREMATURO (ig=36) – SEM INTERCORRÊNCIAS ATUAIS
12	33	CTI	SEM CONTATO		
13	33	BERÇÁRIO	ASMA	1 – HAG	CRIANÇA SAUDÁVEL A
14	25	ÓBITO		1 – DIABETES GESTACIONAL	
15	32	ÓBITO	-	1 – DIABETES GESTACIONAL	FILHO PREMATURO – SEM INTERCORRÊNCIAS ATUAIS
16	36	BERÇÁRIO	RINITE	0	
17	24	ÓBITO	SEM CONTATO		
18	31	BERÇÁRIO	SEM PROBLEMAS DE SAÚDE	0	
19	30	ÓBITO	SEM CONTATO		
20	26	ÓBITO		1	ÓBITO FETAL AOS 6M
21	33	CTI	SEM PROBLEMAS DE SAÚDE	0	
22	23	ÓBITO	-	1- GRAVIDEZ SEM INTERCORRÊNCIA	CRIANÇA SAUDÁVEL
23	33	CTI	SEM PROBLEMAS DE SAÚDE	0	
24	32	CTI	SEM CONTATO		
25	32	CTI	PROBLEMA DE FALA DEVIDO A PREMATURIDADE	1 – GRAVIDEZ GEMELAR, PRÉ-ECLAMPSIA, SD HELLP	2 ÓBITOS
26	38	BERÇÁRIO	SEM CONTATO		
27	25	CTI	SEM CONTATO		

Caso	IG PARTO	DESFECHO IMEDIATO	SAÚDE ATUAL	OUTRAS GESTAÇÕES	OUTROS FILHOS
28	27	ÓBITO	-	1 – PRÉ-ECLAMPSIA	PREMATURIDADE 32 SEM
29	33	CTI	SEM CONTATO		
30	39	BERÇÁRIO	SEM CONTATO		
31	40	BERÇÁRIO	SEM CONTATO		
32	33	CTI	SEM CONTATO		
33	32	CTI	SEM PROBLEMAS DE SAÚDE	0	
34	29	CTI	SEM CONTATO		
35	33	BERÇÁRIO	SEM CONTATO		
36	29	CTI	CIRURGIA DE ADENOIDE-SIC	1 – SEM INTERCORRÊNCIA	PREMATURIDADE
37	32	CTI	SEM CONTATO		
38	31	CTI	SEM PROBLEMAS DE SAÚDE	0	
39	37	BERÇÁRIO	SEM CONTATO		
40	36	CTI	SEM CONTATO		
41	31	CTI	SEM PROBLEMAS DE SAÚDE	0	
42	34	CTI	SEM CONTATO		

4.5 Óbitos

Entre as gestantes diagnosticadas com síndrome HELLP, 10 conceptos evoluíram para óbito. Destes dez óbitos, três não tinham a lâmina preparada, foi possível a revisão para resgatar a histopatologia hepática de sete recém-nascidos, cinco bebês apresentaram esteatose microgoticular difusa grave (imagens em anexo 4); um apresentava autólise hepática avançada, que prejudicou a análise. Um não apresentava esteatose hepática.

Entre os conceptos das gestantes sem o diagnóstico de síndrome HELLP, seis evoluíram para óbito: o controle 1 não havia sido autopsiado; o controle 2 era natimorto, cujos tecidos estavam autolisados; o controle 3 exibiu uma série de malformações, entre elas displasia das vias biliares e portanto não se pôde usar o fígado como controle. Dessa forma, entre seis óbitos, pudemos utilizar a revisão de 3; o controle 5 apresenta um pouco de degeneração baloniforme; o controle 6 exibe

um pouco de esteatose hepática microgoticular; e o controle 4 não apresenta alterações hepáticas (imagens em anexo 4).

Foi realizado o teste exato de Fisher para avaliar se haveria diferença estatística significativas entre as necropsias suspeitas do grupo com HELLP e do grupo controle. A tabela 11, foi feita com a necropsia como uma única variável com 4 possíveis resultados para avaliar essa diferença. Na tabela 12 comparamos apenas as imagens com ou sem esteatose entre casos e controles, porém não houve diferença estatística (tabela 11 e 12).

Tabela 11: Testes exato de Fisher - imagens histopatológicas de necropsias entre os óbitos neonatais de gestantes com HELLP e controle

Óbitos	Casos (42)		Controles (84)		p -valor
	N	%	N	%	
Necropsia					
Sem lâminas	3	30,00	1	16,67	
Esteatose microgoticular difusa	5	50,00	1	16,67	
Sem esteatose	1	10,00	3	50,00	0,32
Autólise	1	10,00	1	16,67	
Total	10		6		

Tabela 12: Teste exato de Fisher - imagens histopatológicas de necropsias entre os óbitos neonatais de gestantes com HELLP e controle

Necropsia	Casos (42)		Controles (84)		p -valor
	N	%	N	%	
Esteatose microgoticular difusa	5	11,9	1	1,2	0,19
Sem esteatose	1	2,4	3	3,6	

5 DISCUSSÃO

De acordo com o encontrado na literatura, as gestantes com síndrome HELLP estudadas, além da alteração dos exames bioquímicos, apresentaram sintomas e sinais clínicos condizentes com o diagnóstico como edema, vômitos e epigastralgia (HARAM; SVENDSEN; ABILDGAARD, 2009; KENNEDY et al., 2010; MATIN; SASS, 2011; NAGAMANI et al., 2012; SHEKHAWAT; MATERN; STRAUSS, 2005).

Ainda neste grupo, apesar de não haver óbitos maternos, encontraram-se complicações maternas relacionadas à síndrome HELLP (eclampsia, iminência de eclampsia e edema pulmonar agudo). Na literatura, a mortalidade materna descrita é de 3% consequente a complicações como: insuficiência renal aguda, coagulopatia de consumo, síndrome do desconforto respiratório do adulto, edema pulmonar e cerebral, hematoma hepático, descolamento prematuro de placenta anormalmente inserida, hemorragia de sistema nervoso central e choque hipovolêmico, sendo hemorragia cerebral a causa primária (ADUKAUSKIEN et al., 2006).

Em estudo retrospectivo de 1992 a 2004 com 37 pacientes apresentando quadro de HELLP, Osmanagaoglu *et al*, descreveram elevada morbidade e mortalidade maternas, incluindo a ocorrência de insuficiência renal aguda (11%), coagulação intravascular disseminada (5%), edema agudo de pulmão (3%), ascite severa (11%), derrame pleural (3%), síndrome da angústia respiratória aguda (11%), descolamento prematuro de placenta normalmente inserida (11%), edema cerebral (8%), hemorragia cerebral (40%) e morte materna (30%).

Martin Jr. *Et al*. compararam a morbidade materna aumentada entre pacientes com critérios diagnósticos diferentes: Síndrome HELLP Classe 1, HELLP Classe 2, HELLP Classe 3, HELLP parcial e pré-eclâmpsia grave, apenas para o grupo Classe 1 a morbidade materna é aumentada quando comparada aos outros grupos. Essas diferenças de diagnósticos e critérios de inclusão podem ter refletido nas diferenças encontrados no nosso trabalho quando comparamos com outros da literatura.(MARTIN et al., 2012b)

A hipertensão arterial grave é a manifestação clínica mais frequente no início do quadro, tendo como marcadores de morbimortalidade mais importantes a insuficiência renal aguda, eclampsia, coagulação intravascular disseminada e hematomas (OSMANAGAOGU et al., 2006). Mamouni *et al* (2012) concluíram que

a síndrome HELLP é uma complicação grave que aumenta o risco de morbimortalidade materna independente de se apresentar na forma completa ou incompleta.(MAMOUNI et al., 2012) Apesar de a grande maioria iniciar com hipertensão arterial e proteinúria, algumas pacientes não apresentaram esses parâmetros clínicos, o que corrobora com os dados de outros artigos que demonstram alteração de exames laboratoriais, mas sem a pré-eclâmpsia (ABBADÉ et al., 2002; MARTIN J.N. et al., 1999).

Duarte *et al*, em casuística de 37 recém-nascidos de pacientes portadoras da síndrome HELLP, descreveram uma taxa de 89,2% dos recém-nascidos com baixo peso ao nascer, sendo que 54% apresentavam peso abaixo de 1500g, com uma taxa geral de morbidade de 80% dos casos. Na mesma casuística foram observados 32,4% de óbitos fetais e 5,4% de óbitos neonatais. Sabe-se que mortalidade perinatal, nestes casos, gira em torno de 11% (EGERMAN and SIBAI, 1999).

Neste trabalho, a mortalidade perinatal encontrada foi de 23,8% influenciada principalmente pela prematuridade extrema e baixo peso ao nascer. Na literatura, o número de consultas pré-natais, os distúrbios hipertensivos, entre outros fatores podem aumentar o risco de óbito fetal, com maior risco perinatal para gestantes com pré-eclâmpsia (KLEIN et al., 2004; MONTEIRO, 2000; VICTORA et al., 2011).

O baixo peso encontrado foi semelhante ao encontrado na literatura de 90,5%, sendo que 54% apresentavam extremo baixo peso, corroborando a influência do baixo peso ao nascer na alta mortalidade perinatal.

HINTZ *et al* (2002), apresentaram dois relatos de casos em que os neonatos tiveram diagnóstico de defeito de LCHAD confirmados por análise molecular. Um conceito iniciou quadro com sintomas cardiorrespiratórios, hipoglicemia, falência renal e evoluiu para óbito após dois dias. A necropsia revelou hepatomegalia com esteatose hepática. Rinaldo *et al* (1999), consideraram esteatose hepática microvesicular e infiltração gordurosa como achados informativos para defeitos de oxidação de ácidos graxos. ROE (2002) relata em um de seus trabalhos a associação de defeitos de oxidação mitocondrial e óbitos neonatais, de 14 recém-nascidos com defeitos de LCHAD, 11 faleceram (79%) entre o terceiro dia de vida e o 7º mês (79%); um paciente diagnosticado com defeito de beta oxidação que evoluiu a óbito por parada cardiorrespiratória apresentou hipertrofia cardíaca, hepatomegalia e grave esteatose hepática na necropsia.

Em nosso trabalho, as imagens histopatológicas de cinco autópsias revisadas apresentaram esteatose hepática microgoticular que nos leva a inferir o possível defeito de beta-oxidação de ácidos graxos nesses casos. Este achado histopatológico é condizente com outros estudos, em que necropsias de bebês com este EIM de mães diagnosticadas com HELLP também apresentavam esteatose microgoticular hepática (EMURA; USUDA, 2003; HINTZ et al., 2002; IBDAH et al., 1999; LAMIREAU et al., 2012; “*National Newborn Screening Status Report*”, 2011; RINALDO et al., 1999; SIMS et al., 1995).

Podemos inferir também sobre o risco aumentado em gestações posteriores. Entre as mães destes conceptos com imagens histopatológicas alteradas, duas tiveram complicações em gestações subsequentes, com um óbito fetal com 24 semanas e uma gestante com pré-eclampsia e síndrome HELLP, cujo filho nasceu prematuro com 32 semanas, atualmente não apresenta problemas de saúde. Alguns estudos mostram que óbitos por doenças metabólicas podem permanecer sem diagnóstico e erroneamente serem classificados como morte súbita do lactente, sendo as mais comuns por defeitos de oxidação de ácidos graxos, com um número maior que 3 a 6% em estudos mais recentes. Pode-se destacar também a importância de investigação de doenças metabólicas e em especial de LCHAD para casos de morte súbita, a fim de evitar riscos para gestações recorrentes por meio de aconselhamento (CARDOSO et al., 2004; HARPEY et al., 1990; VAWTER et al., 1986)

Assim como mostrado em nosso estudo, achados patológicos na necropsia de cardiomiopatia e esteatose hepática sugerem a possibilidade de morte por EIM. Na literatura, encontramos estudos que sugerem que crianças com deficiência de MCCAD tem 33% mais chance de morte prematura. Podemos assumir um valor estatístico similar para defeitos de LCHAD ou VLCAD, o que reforça a importância da investigação *post mortem* desses pacientes. O fenótipo mais grave de defeito de LCHAD é caracterizado por cardiomiopatia, acidose láctica, hipoglicemia hipocetótica e morte neonatal (CHACE et al., 2001; MOCZULSKI; MAJAK; MAMCZUR, 2009).

Diante do descrito acima, os dados histopatológicos nos levam a inferir que esses óbitos podem ser devido à presença de defeito de beta oxidação de ácidos graxos de cadeia longa do tipo hidroxil-acil. Encontramos no nosso estudo uma frequência de associação de 11,9% de doença hepática de conceptos de gestantes que apresentaram síndrome HELLP durante a gestação, frequência menor que

encontrada na literatura, no entanto, esse dado provavelmente está subestimado, considerando-se a existência de óbitos não revisados e possíveis casos de doenças metabólicas entre eles. O número de óbitos sem imagens histológicas, ou seja, as perdas nos dois grupos (casos e controles) pode ter sido o motivo da ausência de diferença estatística nos testes de Fisher.

Diversos estudos relatam essa associação entre o conceito com defeito de LCHAD e maior risco de síndrome HELLP na gestação. Em um trabalho com 50 crianças com diagnóstico de defeito de LCHAD, 16% das mães tiveram síndrome HELLP ou AFLP. Zi Yang *et al* (2002) mostraram que entre 19 mães heterozigotas com filhos com defeito de LCHAD, 79% desenvolveram síndrome HELLP na gestação (DELTEGTO *et al.*, 2012; GUTIÉRREZ JUNQUERA *et al.*, 2008; MOCZULSKI; MAJAK; MAMCZUR, 2009; RAGHUPATHY *et al.*, 2014; YANG *et al.*, 2002)

Como exposto, doenças hipertensivas representam grande risco de saúde materna e perinatal. No grupo controle, entre as patologias diagnosticadas, 65 apresentaram pré-eclâmpsia, a prevalência dessa doença entre as gestantes varia de 2 a 10%. Outras 5,1% das gestantes estudadas no grupo controle eram portadoras do HIV, porcentagem muito acima da prevalência de HIV em mulheres grávidas no Brasil, que é de 0,4% (VICTORA *et al.*, 2011). Isso se justifica em nosso estudo por ter sido desenvolvido no HC que é hospital de referência para gestações de alto risco.

O elevado índice de excesso de peso, demonstrado pelo IMC gestacional tanto entre as gestantes com síndrome HELLP e controles, cerca de 50% para cada grupo, favorece o aparecimento de intercorrências na gravidez, como diabetes e pré-eclâmpsia. O risco de pré-eclâmpsia duplica para cada 5 a 7 kg/m² de aumento no IMC no início da gestação. O baixo peso materno também aumenta o risco de desfechos desfavoráveis para a díade mãe-bebê (GONÇALVES *et al.*, 2012; OLIVEIRA; GRACILIANO, 2015).

Com relação ao desfecho gestacional, 48,7% dessas mulheres realizaram partos cesárea, número que acompanha os dados nacionais com um número crescente de cesarianas e é semelhante à média das cesáreas realizadas no HC-FMRP. Em 2007, 35% dos partos os realizados pelo SUS foram por operações cesarianas; em 2009 esse número já ultrapassava os 50% dos partos realizados no

Brasil, o preconizado pela OMS é 15% (GILLINGHAM et al., 2009; VERAS; MATHIAS, 2014).

O índice de conceptos prematuros encontrado neste estudo foi alto, sendo quase 90% entre os casos e quase 50% entre os controles; muito maior que a prevalência em cidades com mais de 500 mil habitantes onde o nascimento pré-termo ocorre em cerca de 8,5% dos nascidos vivos. O baixo peso ao nascer, um dos principais decorrentes da prematuridade e um dos principais fatores que influenciam a sobrevivência do recém-nascido, se mostrou maior entre os casos e controles quando comparados à prevalência nacional, que é de 8,4% (MINISTERIO DA SAUDE, 2011). Deve-se levar em conta que o HC-FMRP-USP é um hospital terciário com encaminhamentos principalmente de gestações de alta complexidade e isso pode ser um dos fatores relacionados a essa discrepância de valores entre o encontrado na literatura e no nosso trabalho. Outro fator que deve ser levado em conta, é que a seleção dos controles foi feita a partir de uma população com características semelhantes aos casos, excluído o diagnóstico de HELLP, mas não excluindo gestações de médio e alto risco ou com complicações. Este alto número de complicações gestacionais com desfechos como prematuridade, além do alto número de cesáreas, pode ter influenciado na análise de regressão logística ao não encontrarmos associação entre alguns fatores.

É importante ressaltar que a amostra foi selecionada a fim de estimar a prevalência dos desfechos investigados e não necessariamente se extrapolam estatisticamente para dados validados em termos populacionais.

Entre os controles, percebe-se uma estrutura etária mais envelhecida: 36,9% tem mais de 30 anos, condizente com a idade materna de municípios com mais 500 mil habitantes, em que nascimentos de mães com mais de 30 anos superaram 32%. Além disso, 10,7% de bebês apresentaram algum tipo de malformação fetal. Na literatura, alguns trabalhos mostram associação entre idade materna e malformação fetal com o óbito fetal. (KLEIN et al., 2004; LANSKY et al., 2006).

A atenção pré-natal é um indicador da qualidade da atenção à saúde da mulher e da criança. Neste estudo, 38,1% das gestantes dentro do grupo Casos e 59,5% no grupo Controle realizaram 7 ou mais consultas. Na região Sudeste, em torno de 70% das gestantes realizam mais de 7 consultas pré-natais. (MINISTERIO DA SAUDE, 2011). Sabe-se que gestantes que realizaram menos de 6 consultas de pré-natal tem 7 vezes mais chance de apresentar óbito fetal (KLEIN et al., 2004). A

prematuridade é um fator que pode ter influenciado o percentual de consultas pré-natais abaixo da média encontrada na região Sudeste.

Algumas queixas clínicas inespecíficas estão associadas à presença da síndrome HELLP, alguns artigos associam risco maior para síndrome HELLP para mulheres mais velhas, multíparas e com uma maior duração de pré-eclampsia. (ANGONESI; POLATO, 2007; ARIAS et al., 2011; CARPENTER; POLLITT; MIDDLETON, 1992; KATZ et al., 2013; O'BRIEN; BARTON, 2005). Neste trabalho, em análise bruta achamos a associação estatisticamente significativa de pré-eclampsia, sinais e sintomas clínicos (náuseas, vômitos, edema, cefaleia), hipertensão arterial e proteinúria com o diagnóstico de Síndrome HELLP, quando ajustamos entre todos fatores, essa associação se manteve apenas para proteinúria.

A síndrome HELLP geralmente acomete multíparas com idade mais avançada, brancas e com mau passado obstétrico, porém em nosso trabalho não encontramos associação entre mau passado obstétrico; idade avançada e cor da pele. A nuliparidade apresentou associação significativa apenas na análise bruta, quando ajustada, não apresentou associação (AUDIBERT et al., 1996; MARTIN, 2009).

Ao se fazer um corte transversal para análise de risco relativo entre o desfecho mais grave (óbito/CTI) para esses conceitos, foi encontrado no modelo simples a associação entre pior desfecho para gestantes com síndrome HELLP, prematuridade, baixo peso ao nascer e complicações maternas. Ao analisarmos o risco relativo num modelo ajustado entre todas as variáveis, encontrou-se estimativa de risco, apenas para a prematuridade, em que o risco de um desfecho desfavorável é de até 3 vezes maior a de um bebê a termo.

Alguns estudos demonstram uma morbimortalidade no feto é maior para mãe com síndrome HELLP e diretamente relacionada com a prematuridade do feto. Haram *et al* (2009) descreveram uma mortalidade menor conforme aumenta a idade gestacional no parto e peso ao nascer (DEN BOER et al., 2002; HARAM; SVENDSEN; ABILDGAARD, 2009)

Alguns estudos divergiram sobre a relação entre mortalidade perinatal e presença de síndrome HELLP e pré-eclampsia grave, Liu *et al* (2006), encontraram uma mortalidade perinatal de 22,6% sem diferenças significativas com o grupo com o pré-eclâmpsia. De modo geral a mortalidade perinatal varia de 7,4 a 34% para síndrome HELLP (BODUR; TAN; AYD, 2005; DIETZEN et al., 2009; GUZEL;

KUYUMCUOGLU; CELIK, 2011; LIU et al., 2006). Encontramos neste estudo uma taxa de mortalidade perinatal de 23,8%.

As influências não significativas destes fatores ao se ajustar por todas os outros componentes devem ser interpretadas com cautela, pois a inclusão de outras variáveis independentes como o peso ao nascer e o diagnóstico de síndrome HELLP estão diretamente associados à prematuridade dos recém-nascidos, que se associam diretamente a um pior prognóstico para o conceito após o parto, ou seja, mostram associação de mesmo sentido. Então sugere-se que a falta de associação do peso ao nascer e o diagnóstico de síndrome HELLP não devem ser interpretados como não importantes para o risco de um desfecho desfavorável.

Nas análises de regressão logística encontramos intervalos de confiança muito amplos o que denotam grande variabilidade / dispersão dos dados.

Ao analisarmos a tabela de desfecho atual dos casos do nosso estudo, pode-se inferir sobre gravidezes subsequentes com maiores riscos, entre os pacientes que conseguimos contato, apenas 9 (42,8%) engravidaram novamente após a coleta de dados do estudo, entre essas apenas duas relataram gravidezes de baixo risco, entre os problemas encontrados na gestação, houve reincidência de síndrome HELLP e pré-eclampsia, prematuridade e 3 óbitos.

Junquera *et al* (2008), trazem um relato de caso de uma paciente diagnosticada aos 7 meses com defeito de LCHAD e mau passado obstétrico – na primeira gestação a mãe teve síndrome HELLP e óbito fetal. Este relato reforça não apenas a importância da triagem neonatal para defeitos de beta-oxidação de ácidos graxos, mas a importância de investigar defeito de LCHAD em gestantes com síndrome HELLP e óbitos para prevenção de futuras gestações de risco, enfatiza também que o diagnóstico de síndrome HELLP ou doença hepática aguda da gestação podem indicar a presença de defeito de LCHAD.

6 CONCLUSÕES

➤ Não encontramos crianças vivas que apresentassem sinais clínicos e sintomas de defeito de beta-oxidação de ácidos graxos de cadeia longa do tipo hidroxi-acil, porém os achados histopatológicos dos óbitos fetais e neonatais nos leva a inferir que 5 conceptos tinham fortes indícios de defeitos de LCHAD. Inferimos então uma associação de 11,9% de doença metabólica cujas mães foram diagnosticadas com síndrome HELLP, associação provavelmente subestimada devido à perdas

➤ Os óbitos, complicações maternas e o alto número de prematuridade, baixo peso ao nascer e crianças com permanência em CTI neonatal após o nascimento reforçam:

- A importância do diagnóstico de síndrome HELLP precocemente, levando em conta além de fatores bioquímicos, sinais e sintomas relacionados a essa doença, evitando complicações maternas
- A investigação precoce do defeito de beta-oxidação estudado, tendo em vista sua alta mortalidade, possibilitaria um diagnóstico precoce, reduzindo a morbimortalidade nesses pacientes.

➤ Este trabalho confirma a importância de estudar a associação entre defeitos de LCHAD e síndrome HELLP, principalmente com o intuito de prevenção de futuras gestações de risco por meio do aconselhamento genético e identificação precoce de crianças doentes, especialmente pelo perfil de acilcarnitinas por espectrometria de massa em tandem, no chamado teste do pezinho expandido (triagem neonatal expandida).

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBADE, J. F. et al. Partial HELLP Syndrome: maternal and perinatal outcome. **São Paulo medical journal = Revista paulista de medicina**, v. 120, n. 6, p. 180–4, 1 nov. 2002.
- ADUKAUSKIEN, D. et al. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. v. 42, n. 9, p. 7–9, 2006.
- ANGONESI, J.; POLATO, A. Doença Hipertensiva Específica da Gestação (DHEG), incidência à evolução para a Síndrome de HELLP. **RBAC**, v. 39, n. 4, p. 243–245, 2007.
- ARIAS, T. et al. Association of the peroxisome proliferator-activated receptor α gene L162V polymorphism with stage C heart failure. **Journal of hypertension**, v. 29, p. 876–883, 2011.
- AUDIBERT, F. et al. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 175, n. 2, p. 460–4, ago. 1996.
- BARNHART, L. HELLP Syndrome and the Effects on the Neonate. v. 34, n. 5, p. 269–273, 2015.
- BARTON, J. R.; SIBAI, B. M. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. **Clinics in perinatology**, v. 31, n. 4, p. 807–33, vii, dez. 2004.
- BENNETT, M. J. et al. Newborn screening for metabolic disorders: how are we doing, and where are we going? **Clinical chemistry**, v. 58, n. 2, p. 324–31, fev. 2012.
- BLANCO, R.; MALDONADO, T. P. Gestante con hemólisis , enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia: diagnóstico diferencial Hemolysis , elevated liver enzymes and low platelet count in pregnancy: Differential. **Revista Española de Anestesiología y Reanimación**, v. 60, n. 5, p. 297–298, 2013.
- BODUR, H.; TAN, G. T.; AYD, B. V. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of pregnancy: a seven year experience of a tertiary care center. p. 43–49, 2005.

- CARDOSO, M. L. et al. Investigação bioquímica e molecular na morte súbita do lactente (SIDS). **Nascer e Crescer**, v. XIII, n. 3, p. 6, 2004.
- CARPENTER, K.; POLLITT, R. J.; MIDDLETON, B. Human liver long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase is a multifunctional membrane-bound beta-oxidation enzyme of mitochondria. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 183, p. 443–448, 1992.
- CHACE, D. H. et al. Electrospray tandem mass spectrometry for analysis of acylcarnitines in dried postmortem blood specimens collected at autopsy from infants with unexplained cause of death. **Clinical Chemistry**, v. 47, p. 1166–1182, 2001.
- DALLORA, M. E. L. DO V. et al. **Relatório do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo**. [s.l: s.n.].
- DELTETTO, N. et al. Deficiencia de 3-hidroxiacil coA deshidrogenasa de cadena larga , asociación con HELLP y hallazgos en la espectroscopia por resonancia magnética. **Archivos argentinos de pediatría**, v. 110, n. 4, p. 63–66, 2012.
- DEN BOER, M. E. J. et al. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: clinical presentation and follow-up of 50 patients. **Pediatrics**, v. 109, n. 1, p. 99–104, 1 jan. 2002.
- DIETZEN, D. J. et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: follow-up testing for metabolic disease identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry; executive summary. **Clinical chemistry**, v. 55, n. 9, p. 1615–26, set. 2009.
- DUSSE, L. M. et al. Revisiting HELLP syndrome. **Clinica Chimica Acta**, v. 451, p. 117–120, 2015.
- EMURA, I.; USUDA, H. Morphological investigation of two sibling autopsy cases of mitochondrial trifunctional protein deficiency. n. March, p. 775–779, 2003.
- GONÇALVES, C. V. et al. Índice de massa corporal e ganho de peso gestacional como fatores preditores de complicações e do desfecho da gravidez. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 34, n. 7, p. 304–309, 2012.
- GUTIÉRREZ JUNQUERA, C. et al. Acute fatty liver of pregnancy and neonatal long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase (LCHAD) deficiency. **European Journal of Pediatrics**, v. 168, n. 1, p. 103–106, 12 abr. 2008.

- GUZEL, A. I.; KUYUMCUOGLU, U.; CELIK, Y. Are maternal and fetal parameters related to perinatal mortality in HELLP syndrome? **Archives of gynecology and obstetrics**, v. 283, n. 6, p. 1227–32, 2011.
- HARAM, K.; SVENDSEN, E.; ABILDGAARD, U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. **BMC pregnancy and childbirth**, v. 9, p. 8, jan. 2009.
- HINTZ, S. R. et al. Early neonatal diagnosis of long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme a dehydrogenase and mitochondrial trifunctional protein deficiencies. **Molecular genetics and metabolism**, v. 75, n. 2, p. 120–7, fev. 2002.
- IBDAH, J. A. et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. **The new England Journal of Medicine**, v. 340, n. 22, p. 1723–1731, 1999.
- IBDAH, J. A. Acute fatty liver of pregnancy□: An update on pathogenesis and clinical implications. **World journal of gastroenterology**, v. 12, n. 46, p. 7397–7404, 2006.
- JR., D. W. H.; LEMESHOW, S.; STURDIVANT, R. X. **Applied Logistic Regression**. 3rd Editio ed. [s.l.] Wiley, 2013.
- KATZ, L. et al. COHELLP: collaborative randomized controlled trial on corticosteroids in HELLP syndrome. **Reproductive health**, v. 10, p. 28, 2013.
- KENNEDY, S. et al. The first three years of screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) by newborn screening ontario. **BMC Pediatrics**, v. 10, n. 1, p. 82, 2010.
- KLEIN, C. D. J. et al. Risk factors related to fetal mortality. v. 56, n. 1, p. 11–16, 2004.
- LAMIREAU, D. et al. [Acute fatty liver in pregnancy: revealing fetal fatty acid oxidation disorders]. **Archives de pédiatrie: organe officiel de la Société française de pédiatrie**, v. 19, n. 3, p. 277–81, mar. 2012.
- LANSKY, S. et al. Perinatal deaths and childbirth healthcare evaluation in maternity hospitals of the Brazilian Unified Health System in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, 1999. **Cad. Saúde Pública**, v. 22, n. 1, p. 117–130, 2006.

- LIU, C.-M. et al. Comparisons of maternal and perinatal outcomes in Taiwanese women with complete and partial HELLP syndrome and women with severe pre-eclampsia without HELLP. **The journal of obstetrics and gynaecology research**, v. 32, n. 6, p. 550–8, dez. 2006.
- MAMOUNI, N. et al. Le HELLP syndrome: à propos de 61 cas et revue de la littérature. **Pan African Medical Journal**, v. 8688, p. 11–30, 2012.
- MARTIN J.N., J. et al. The spectrum of severe preeclampsia: Comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 180, n. 6 I, p. 1373–1384, 1999.
- MARTIN, D. HELLP syndrome A-Z: facing an obstetric emergency. **Air medical journal**, v. 28, n. 5, p. 229–31, 256, 2009.
- MARTIN, J. N. et al. Standardized Mississippi Protocol treatment of 190 patients with HELLP syndrome: slowing disease progression and preventing new major maternal morbidity. **Hypertension in pregnancy**, v. 31, n. 1, p. 79–90, 2012a.
- MARTIN, J. N. J. et al. PP039. The importance of intentionally considering class 1 HELLP syndrome outcomes versus all other categories of HELLP syndrome or severe preeclampsia. **Pregnancy hypertension**, v. 2, n. 3, p. 262–263, 2012b.
- MATIN, A.; SASS, D. A. Liver disease in pregnancy. **Gastroenterology clinics of North America**, v. 40, n. 2, p. 335–53, viii, jun. 2011.
- MINISTERIO DA SAUDE. Saúde Brasil 2010: Uma análise da situação de saúde e de evidencias selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde. In: [s.l: s.n.]. p. 1 – 52.
- MOCZULSKI, D.; MAJAK, I.; MAMCZUR, D. An Overview of b -Oxidation Disorders. **Postepy Hig Med Dosw**, p. 266–277, 2009.
- MONTEIRO, C. A. Children's health: trends and determinants in S. Paulo city, Brazil, in the second half of the 20th century. **Revista de Saude Publica**, v. 34, p. 1–4, 2000.
- NAGAMANI, S. C. S. et al. Nitric-oxide supplementation for treatment of long-term complications in argininosuccinic aciduria. **American journal of human genetics**, v. 90, n. 5, p. 836–46, 4 maio 2012.
- National Newborn Screening Status Report**. , 2011.

- O'BRIEN, J. M.; BARTON, J. R. Controversies with the diagnosis and management of HELLP syndrome. **Clinical obstetrics and gynecology**, v. 48, n. 2, p. 460–77, jun. 2005.
- OLIVEIRA, A. C. M. DE; GRACILIANO, N. G. Síndrome hipertensiva da gravidez e diabetes mellitus gestacional em uma maternidade pública de uma capital do Nordeste brasileiro , 2013□: prevalência e fatores associados *. **Epidemiol. Serv Saúde, Brasília**, v. 24, n. 3, p. 441–451, 2015.
- OLPIN, S. E. et al. Biochemical, clinical and molecular findings in LCHAD and general mitochondrial trifunctional protein deficiency. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 28, p. 533–544, 2005.
- OSMANAGAOGLU, M. A. et al. Maternal outcome in HELLP syndrome requiring intensive care management in a Turkish hospital. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 124, n. 2, p. 85–89, 2006.
- RAGHUPATHY, V. et al. Absence of G1528C mutation in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase in four Indian patients with pregnancy-related liver disease. v. 33, n. August, p. 387–389, 2014.
- RINALDO, P. et al. Sudden and unexpected neonatal death: a protocol for the postmortem diagnosis of fat oxidation disorders. **Seminars in Perinatology**, v. 23, n. 2, p. 204–210, 1999.
- ROE, C. R. Inherited disorders of mitochondrial fatty acid oxidation□: a new responsibility for the neonatologist. **Semin Neonatol**, v. 7, p. 37–47, 2002.
- SHEKHAWAT, P. S.; MATERN, D.; STRAUSS, A. W. Fetal fatty acid oxidation disorders, their effect on maternal health and neonatal outcome: impact of expanded newborn screening on their diagnosis and management. **Pediatric research**, v. 57, n. 5, p. 78R–86R, 2005.
- SIMS, H. F. et al. The molecular basis of pediatric long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with maternal acute fatty liver of pregnancy. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 92, n. 3, p. 841–5, 31 jan. 1995.
- SPIEKERKOETTER, U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: Clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 33, p. 527–532, 2010.

TYNI, T. et al. Pathology of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency caused by the G1528C mutation. **Pediatric pathology & laboratory medicine: journal of the Society for Pediatric Pathology, affiliated with the International Paediatric Pathology Association**, v. 17, n. 3, p. 427–447, 1997.

VICTORA, C. G. et al. Maternal and child health in Brazil: Progress and challenges. **The Lancet**, v. 377, p. 1863–1876, 2011.

WANDERS, R. J. et al. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: identification of a new inborn error of mitochondrial fatty acid beta-oxidation. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 13, n. 3, p. 311–314, 1990.

YANG, Z. et al. Prospective Screening for Pediatric Mitochondrial trifunctional protein defects in pregnancies complicated by liver disease. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 288, n. 17, p. 2163–2166, 2002.

8 ANEXOS

Anexo 1 – Protocolo de Investigação – Análise de registro de prontuários

PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO – ANÁLISE DE REGISTRO DE PRONTUÁRIOS

Data:

Nome: n° prontuário:

Cor:

Data de nascimento: Idade:

Idade gestacional : GPA:

Peso pré gestacional: Peso atual:

Classificação curva Atalah:

Gestações prévias:

Intercorrências:

Óbito neonatal:

Patologias prévias: Cardiomiopatia:

DM1:

DM2:

Diabetes gestacional:

Hipertensão arterial:

Pré-eclampsia:

Alteração hepática:

Insuficiência renal:

Sintomas:

Náusea: Vômitos: Mal estar:

Dor epigástrica: Icterícia: Ganho de peso:

Cefaléia: Caracterização:

Edema: Caracterização:

Turvação visual:

HAS:

Manifestações hemorrágicas:

Quais:

Manifestações neurológicas:

Quais:

Corticoterapia:

Tipo de parto:

Complicações no parto:

Complicações maternas: eclampsia:

Coagulação intravascular disseminada:

Insuficiência renal aguda:

Oligúria:

Ascite:

Edema cerebral:

Edema pulmonar:

Hematoma subcapsular hepático

Ruptura hepática:

Choque:

Óbito:

Outras:

Quais:

Exames bioquímicos:

Data								
Proteinúria 24h								

Data								
Bilirrubina Direta								

Data								
Bilirrubina Indireta								

Data								
Bilirrubina Total								

Data								
Na								
Data								
K								

Data								
Ca								

Data								
Cl								

Data				
TGO				

Data				
TGP				

Data				
Ác. Úrico				

Data				
HT				

Data				
HB				

Data				
LDH				

Data				
Plaqueta				

Data				
Creatinina				

Data				
Ureia				

Criança:**Nome:****Data de Nascimento:****IG:****Sexo:****APGAR:****P ao nascer:****Idade ao início dos sintomas:****Complicações:** RCIU:

Trombocitopenia neonatal:

Dano cerebral:

Problemas respiratórios:

Acidose metabólica:

IRA:

Outras:

História clínica: _____

Sinais e sintomas:

Hepatomegalia:

Colestase:

Cardiomiopatia:

Vômitos:

Cãimbras:

Dor muscular:

Letargia:

Retardo psicomotor:

Neuropatia periférica:

Microencefalia:

Disfunção hepática:

Déficit de crescimento:

Dificuldade de se alimentar:

Hipotonia:

Hipoglicemia hipocetótica:

Coma:

Convulsão:

Apneia:

Parada cardiorespiratória:

Arritmia:

Morte súbita:

Exames bioquímicos:

Data				
Glicose				

Data				
Lactato				

Data				
ASAT				

Data				
Amonia				

Data				
CK				

Data				
Carnitina total				

Outras Crianças com defeitos de oxidação:

Nome: _____ **Data de Nascimento:** _____

IG: _____ **Sexo:** _____ **P ao nascer:** _____

Idade ao início dos sintomas: _____

Complicações: RCIU: _____

Trombocitopenia neonatal: _____

Outras: _____

História clínica: _____

Sinais e sintomas:

Hepatomegalia: _____

Colestase: _____

Cardiomiopatia: _____

Vômitos: _____

Letargia: _____

Retardo psicomotor: _____

Neuropatia periférica: _____

Microencefalia: _____

Disfunção hepática: _____

Déficit de crescimento: _____

Dificuldade de se alimentar: _____

Hipotonia: _____

Hipoglicemia hipocetótica: _____

Coma: _____

Convulsão: _____

Apneia: _____

Parada cardiorespiratória: _____

Arritmia: _____

Morte súbita: _____

Exames bioquímicos:

Data				
Glicose				

Data				
Lactato				

Data				
ASAT				

Data				
Amonia				

Data				
CK				

Data				
Carnitina total				

Idade: variável numérica discreta, correspondente a idade em anos completos no dia da inclusão no estudo.

Cor: variável categórica, correspondente a cor da pele da paciente, classificada a partir de autodefinição como branca, negra, parda, amarela ou outras. Caso a paciente não estivesse em condições de definir sua cor, era solicitado ao acompanhante que o fizesse.

Paridade: variável numérica contínua, correspondente ao número de partos (nascimento após 20 semanas ou peso do recém-nascido maior ou igual a 500 gramas), conforme informação da paciente ou de seus familiares.

IG no diagnóstico: variável numérica contínua, correspondente ao número de semanas de gestação no momento do diagnóstico de síndrome HELLP, caso o diagnóstico tenha sido pré-parto, calculada pela data da última menstruação ou por ultra-sonografia.

HB: variável numérica contínua, correspondente ao valor da dosagem de hemoglobina

colhida em sangue venoso expressa em mg/dl (considerado normal o valor acima de 11 mg/dl).

Plaquetas/mm³: variável numérica contínua, correspondente ao valor da contagem de plaquetas/mm³ em sangue periférico (considerado normal o valor acima de 100.000/mm³).

Desidrogenase láctica (DHL): variável numérica contínua, correspondente ao valor da dosagem sérica de desidrogenase láctica em mg% (considerado normal o valor menos que 600mg%).

Aspartato aminotransferase (AST/TGO): variável numérica contínua, correspondente ao valor da dosagem sérica de aspartato aminotransferase total em mg% (considerado normal o valor menor que 70mg%).

Alanina aminotransferase (ALT/TGP): variável numérica contínua, correspondente ao valor da dosagem sérica de alanina aminotransferase total em mg% (considerado normal o valor menor que 70mg%).

Bilirrubina total (BT): variável numérica contínua, correspondente ao valor da dosagem sérica de bilirrubina total em mg% (considerado normal o valor menor que 1,2mg%).

Bilirrubina direta (BD): variável numérica contínua, correspondente ao valor da dosagem sérica de bilirrubina direta em mg% (considerado normal o valor menor que 1,2mg%).

Bilirrubina indireta (BI): variável numérica contínua, correspondente ao valor da dosagem sérica de bilirrubina total em mg% (considerado normal o valor menor que 1,2mg%).

Creatinina: variável numérica contínua, correspondente ao valor da dosagem sérica de creatinina total em mg% (considerado normal o valor menor que 1,2mg%).

Pressão Arterial Sistólica (PAS) – variável numérica contínua, expressa em milímetros de mercúrio (mmHg), determinada pelo aparecimento do primeiro som de Korotkoff (National High Blood Pressure Education Program Working Group On High Blood Pressure In Pregnancy 2000).

Pressão Arterial Diastólica (PAD) – variável numérica contínua expressa em milímetros de mercúrio (mmHg), determinada pelo desaparecimento da bulha cardíaca (quinto som de Korotkoff) (National High Blood Pressure Education Program Working Group On High Blood Pressure In Pregnancy 2000).

Diurese: variável numérica contínua, correspondente ao volume de diurese apresentado pela paciente expresso em ml/h. Será considerado o volume em 24 horas, se disponível, em caso contrário será considerado o registro da diurese horária nas últimas seis horas.

Edema agudo de pulmão: variável categórica tipo sim/não correspondente ao diagnóstico de edema agudo de pulmão com base em achados clínicos (presença de taquidispnéia, cianose, taquicardia e estertores finos) na vigência de hipertensão arterial ou de doença cardíaca previamente diagnosticada (Santos *et al.*, 2004).

Manifestações hemorrágicas: variável categórica tipo sim/não correspondente ao diagnóstico de manifestações hemorrágicas caracterizada por um dos achados a seguir:

petéquias, equimoses, gengivorragia, hematúria, sangramento exagerado por pontos de punção venosa e/ou manipulação, sangramento por ferida operatória (sangramento profuso ou formação de hematoma), sangramento para sistema nervoso ou sangramento genital (loquiação aumentada) de acordo com a avaliação do médico assistente.

Insuficiência renal aguda: variável categórica tipo sim/não correspondente ao diagnóstico de insuficiência renal caracterizado por débito urinário menor que 400ml em vinte e quatro horas associada com elevação súbita de uréia e creatinina plasmáticas (creatinina $\geq 1,2\text{mg}\%$) (Santos *et al.*, 2004).

Oligúria: variável categórica tipo sim/não correspondente ao diagnóstico de oligúria caracterizado por débito urinário menor que 25ml/h (Santos *et al.*, 2004).

Choque: variável categórica tipo sim/não correspondente ao diagnóstico de choque por hipotensão grave com PAM menor que 60mmHg ou sistólica menor ou igual a 70mmHg.

Óbito materno: variável categórica tipo sim/não correspondente a morte de uma mulher durante a gestação ou dentro de um período de 42 dias após o término da gestação, independentemente da duração ou da localização da gravidez, devida a qualquer causa relacionada com ou agravada pela gestação ou por medidas tomadas em relação a ela, porém não devidas a causas acidentais ou incidentais (CID 10).

Anexo 2 – Pedido de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Ao CEP:

Para a realização da pesquisa: “SÍNDROME HELLP E DEFEITOS DE BETA OXIDAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA LONGA HIDROXI-ACIL EM GESTANTES: UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE” solicitamos a dispensa de termo de consentimento para a análise dos prontuários das gestantes diagnosticadas com Síndrome HELLP que tenham sido acompanhadas pelo Departamento de Ginecologia e Obstetrícia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, no período de janeiro de 2002 a janeiro de 2012, ou seja, nos últimos 10 anos.

Faremos um levantamento durante o tempo do estudo a partir de um sorteio randômico entre as mulheres portadoras de Síndrome HELLP. Sendo assim, consideramos que nesse caso o TCLE poderia ser dispensável, uma vez que nenhuma intervenção será realizada nas pacientes e todos os dados de interesse para pesquisa serão obtidos de forma retrospectiva dos prontuários.

Muito grato pela compreensão,

José Simon Camelo Junior (coordenador do projeto)

Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Estudo sobre a relação de síndrome HELLP e defeitos de beta oxidação de ácidos graxos de cadeia longa hidróxi-acil em gestantes: um estudo de caso-controle

Seu filho está sendo convidado a participar de um estudo realizado no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Ele será feito a fim de conhecermos a associação entre o desenvolvimento da síndrome HELLP, que é uma doença específica da gravidez que você apresentou durante a gestação e o defeito de beta oxidação de ácidos graxos de cadeia longa (tipo de gordura) em seu filho. Este defeito ocorre pela falta de uma substância que é responsável por transformar o ácido graxo em energia para utilização do organismo.

A beta-oxidação de ácidos graxos é fundamental para obter energia pelo nosso organismo, a criança com este problema pode apresentar desmaios, problemas no fígado, parada respiratória e morte.

Esta associação será investigada com a intenção de prevenir futuras gestações de risco, evitando a repetição de doenças específicas da gravidez, diminuindo o risco de morte materna, e do aparecimento desta doença e possibilitando seu diagnóstico precoce na criança.

É importante que você leia e compreenda totalmente as informações fornecidas. Caso você não entenda alguma parte deste consentimento, pergunte ao pesquisador antes de assiná-lo.

A participação de seu filho é totalmente voluntária (a escolha é sua).

Este trabalho está sob a coordenação do Prof. Dr. José Simon Camelo Junior, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, Avenida Bandeirantes, 3900 – 7º andar HC – 14049-900 – Ribeirão Preto – SP, Fone: (16) 3602-2478 / 4560 / 2573

Data:

Iniciais do Paciente:

Qual é a finalidade do estudo?

O objetivo deste estudo é verificar entre as mães que tiveram a síndrome HELLP quantas crianças apresentaram o defeito de oxidação de ácidos graxos citado acima e quais problemas de saúde apresentaram, para depois de o diagnóstico fazer o acompanhamento clínico e dietético destas crianças.

O que devo fazer caso resolva participar deste estudo?

Você deverá permitir que seu filho realize exames de sangue e urina. O exame de sangue pode causar um desconforto na criança. Além disso, o responsável terá que trazer a criança para acompanhamento clínico e dietético. Tudo isso será realizado no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo.

Quais são os possíveis riscos e benefícios se eu concordar em participar?

Os benefícios serão a prevenção de futuras gestações de risco por meio do aconselhamento genético, evitando a recorrência de doenças específicas da gravidez, diminuindo o risco de morte materna. Além de possibilitar o diagnóstico precoce na criança que apresentar sinais de defeito de beta oxidação, garantindo seu acompanhamento.

Quanto aos riscos, eles não existem.

O que acontece se eu não participar?

Sua participação é voluntária. Não haverá nenhum problema caso isso aconteça. Você pode mudar de ideia ou recusar-se a participar a qualquer momento.

A informação colhida será confidencial?

Neste estudo, seu filho será identificado apenas com as iniciais de seu nome e terão acesso aos resultados o seu médico, os pesquisadores da equipe de estudo ou membros do Comitê de Ética.

Os dados obtidos serão publicados, quaisquer que sejam os resultados, mas o sigilo será mantido e a sua identidade será mantida como estritamente confidencial.

CONSENTIMENTO INFORMADO

Ao dar o meu consentimento assinando este formulário, eu concordo que este registro me foi explicado e que minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente. Fui também informado de que possuo o direito de me retirar deste Projeto a qualquer momento. Sendo conhecedor disto, eu concordo em participar deste Projeto voluntariamente. Entendo que este formulário será preenchido e que receberei uma cópia.

Local / Data: _____

Assinatura da Mãe ou Responsável Legal pela criança*:

Nome do responsável pela coleta:

*Ou ainda Responsável Legal pela mãe em caso da mãe ser menor de idade

Anexo 4 – Imagens das necropsias de conceptos que evoluíram para óbito

Figura 2 – Paciente 1 – Esteatose microgoticular difusa grave

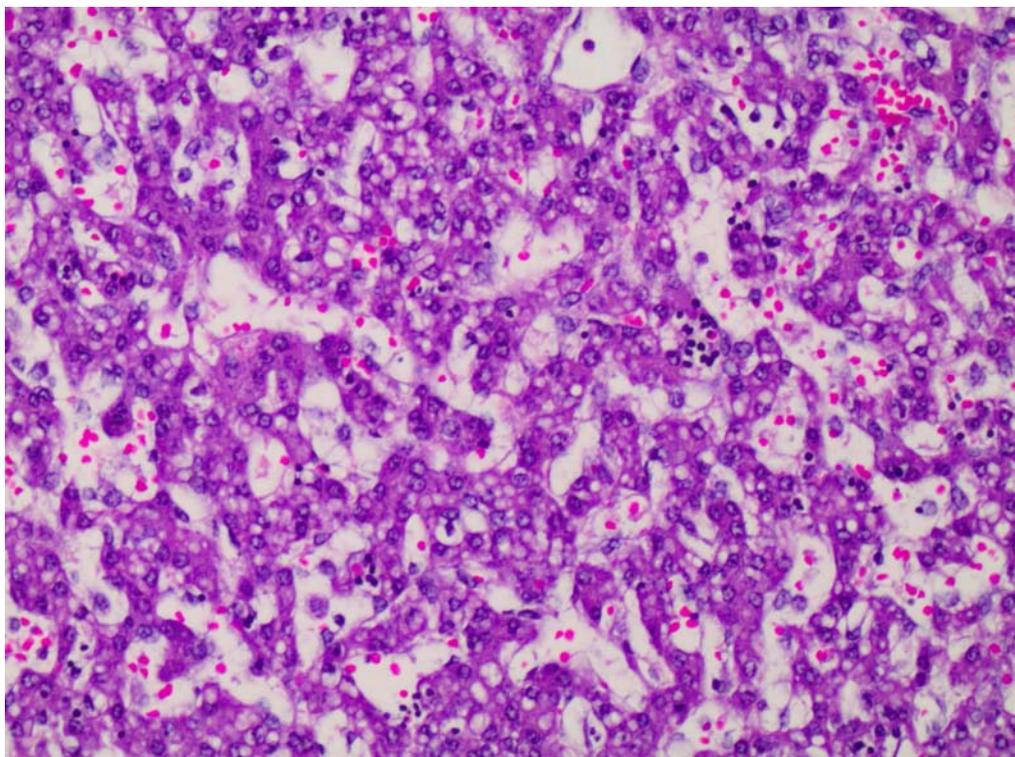


Figura 3 – Paciente 1 – Esteatose microgoticular difusa grave

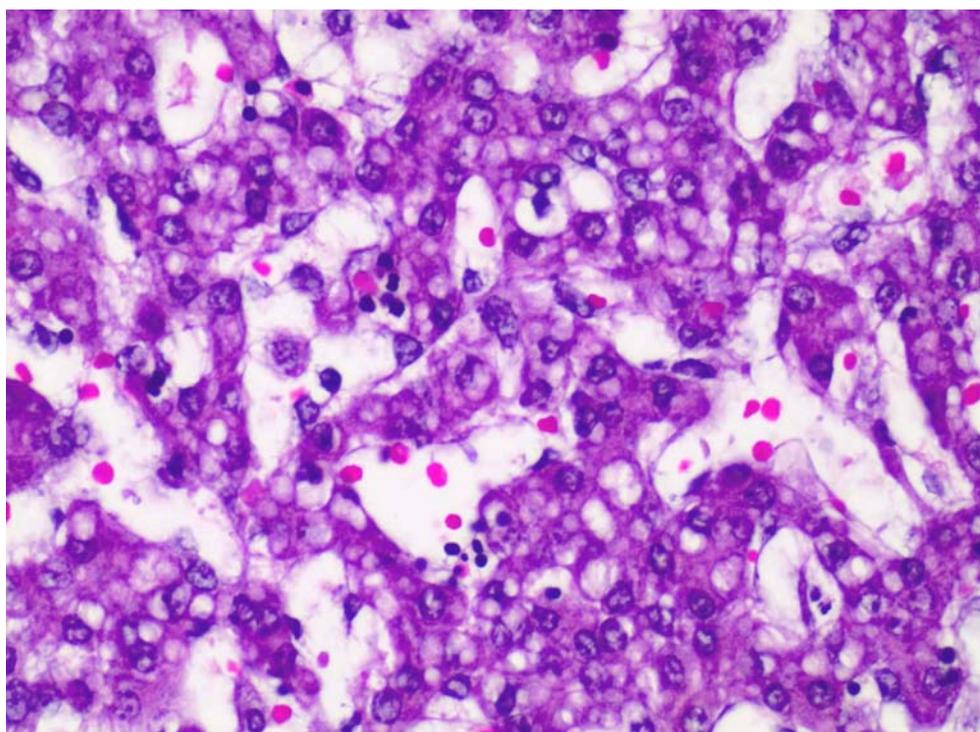


Figura 4 – Paciente 1 – Esteatose microgoticular difusa grave

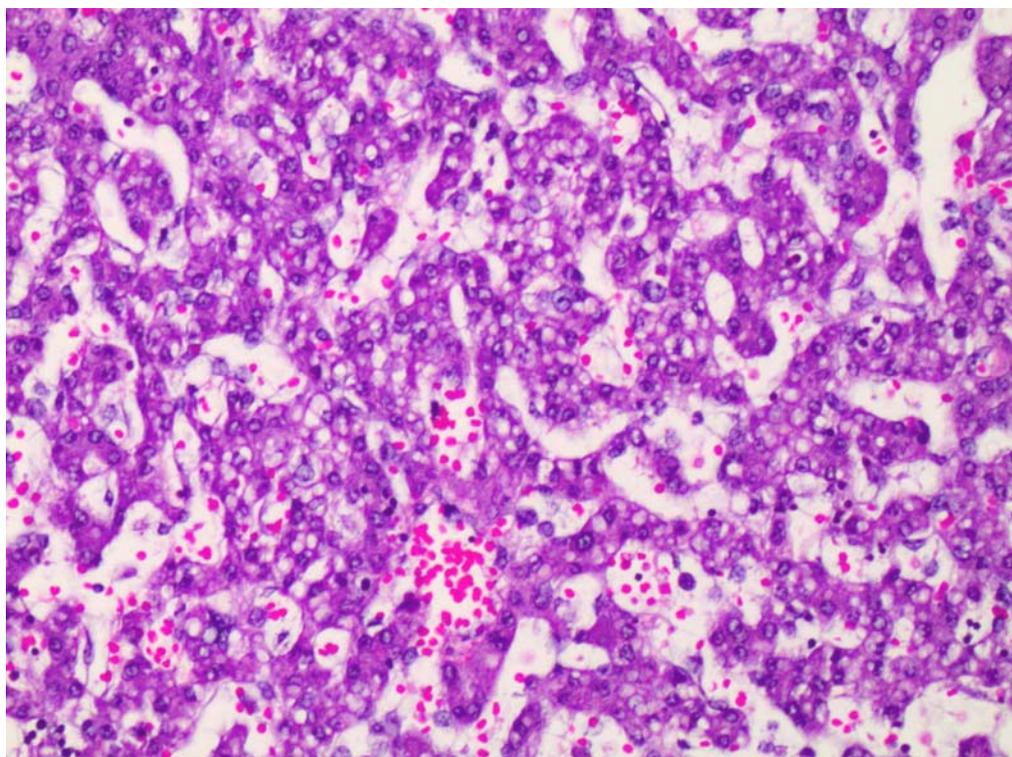


Figura 5 – Paciente 2 – Esteatose microgoticular difusa – leve autólise

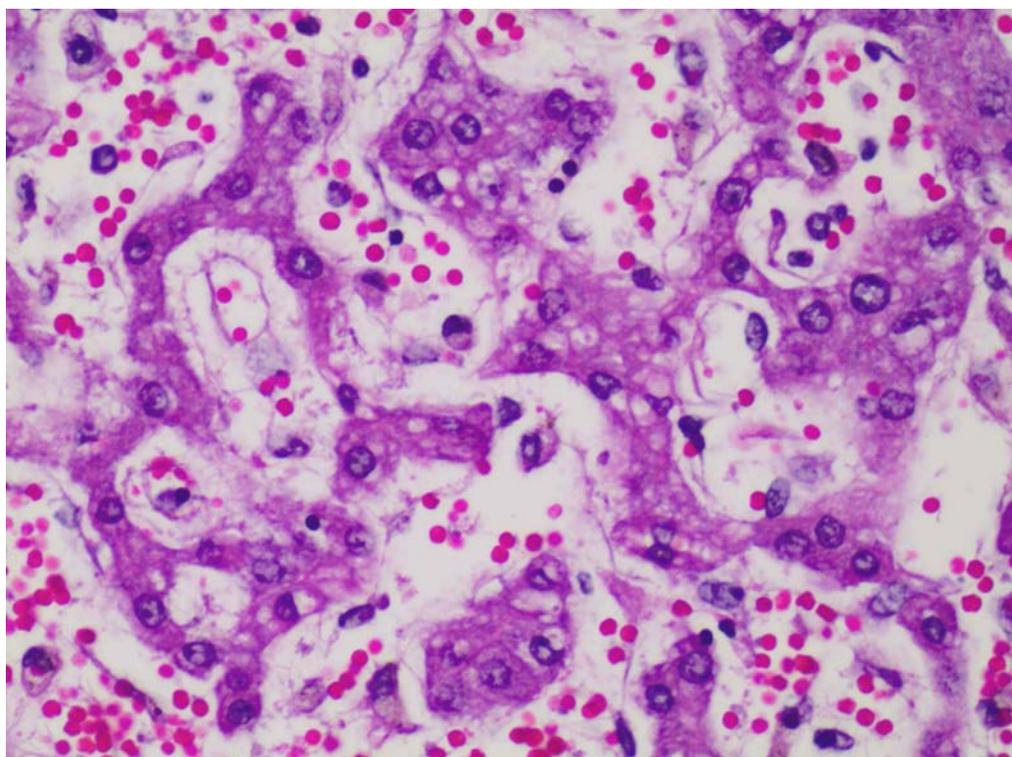


Figura 6 – Paciente 2 – Esteatose microgoticular difusa – leve autólise

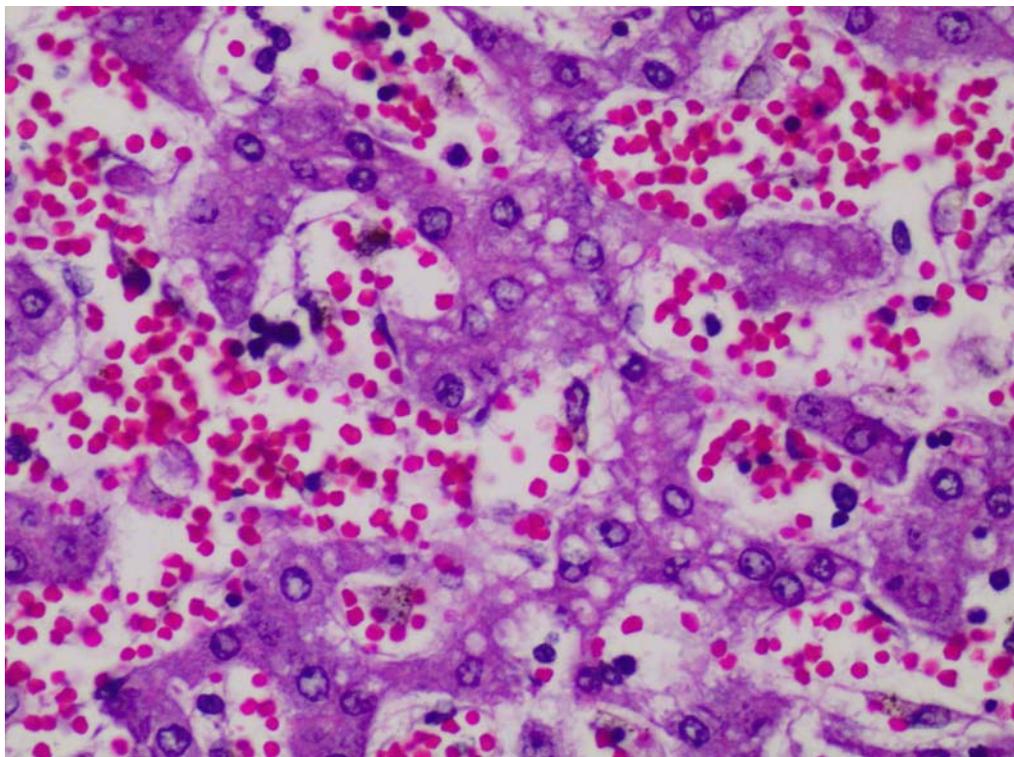


Figura 7 – Paciente 3 – Esteatose microgoticular difusa grave

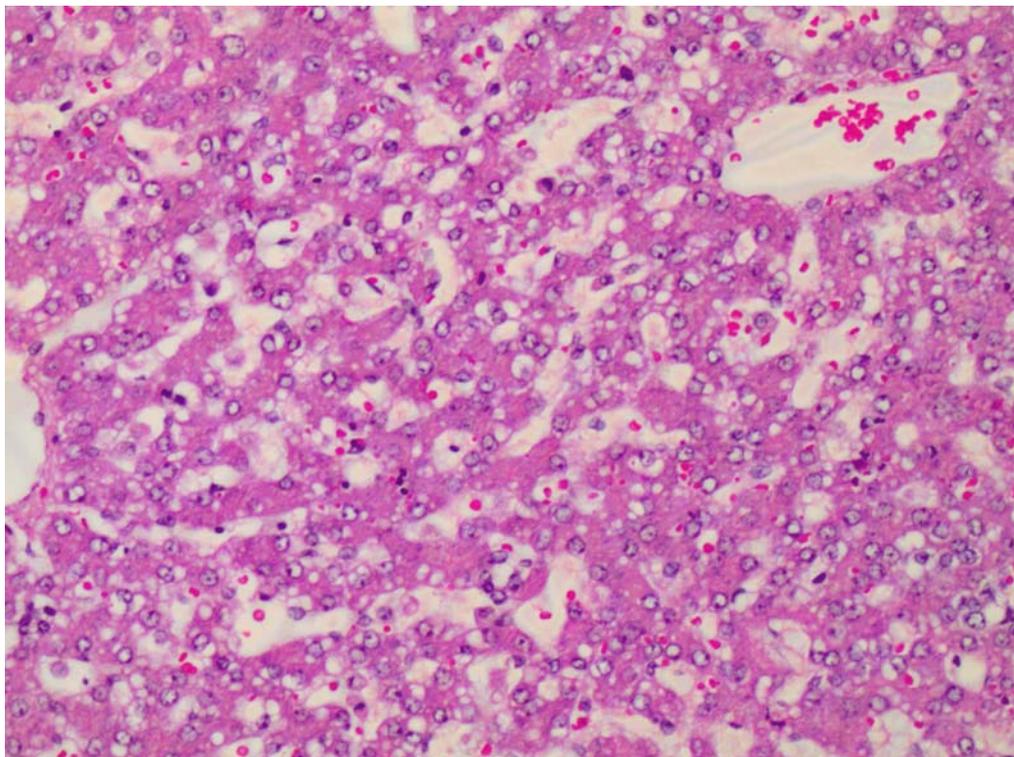


Figura 8 – Paciente 3 – Esteatose microgoticular difusa grave

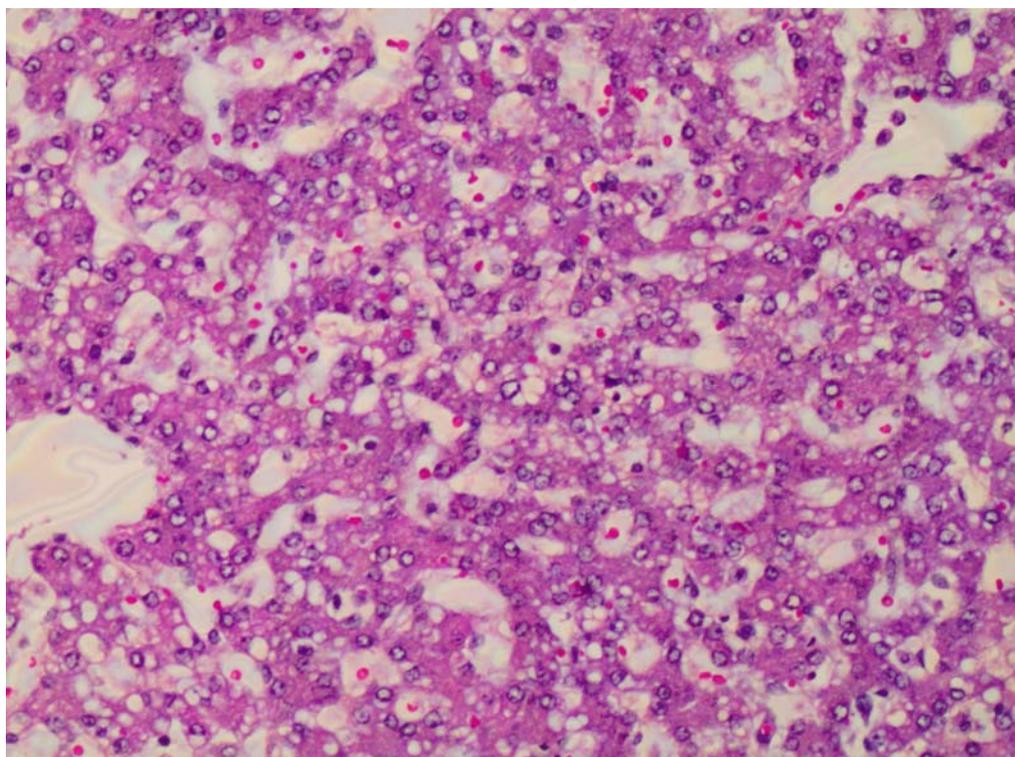


Figura 9 – Paciente 3 – Esteatose microgoticular difusa grave

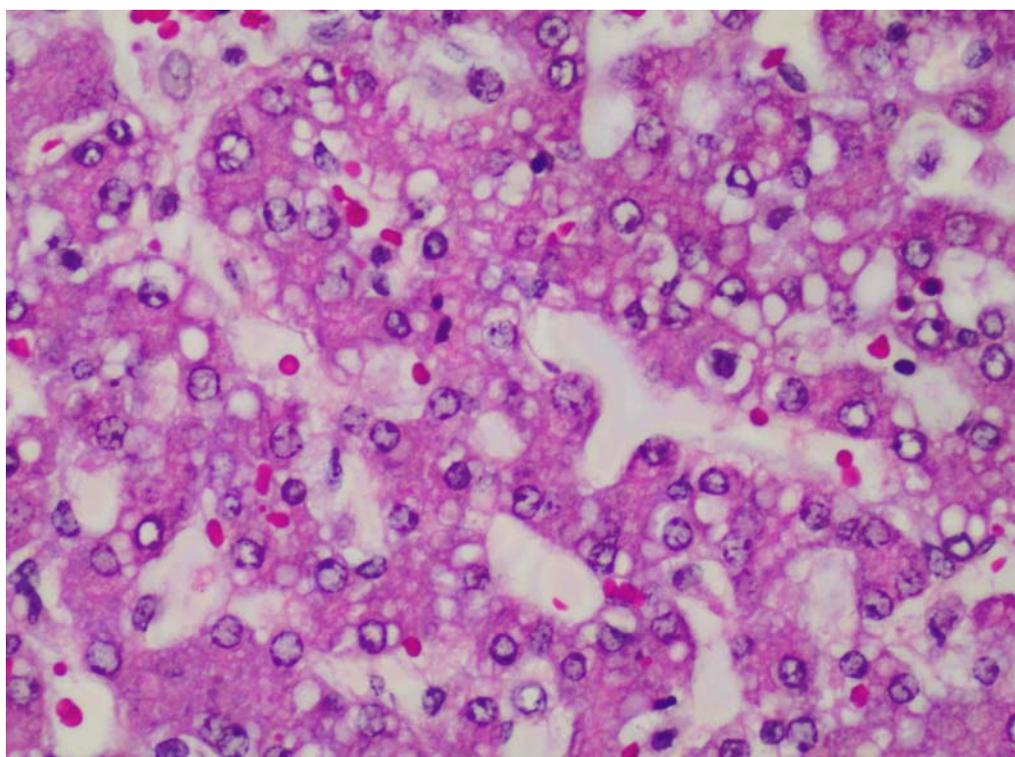


Figura 10 – Paciente 4 – Esteatose microgoticular difusa

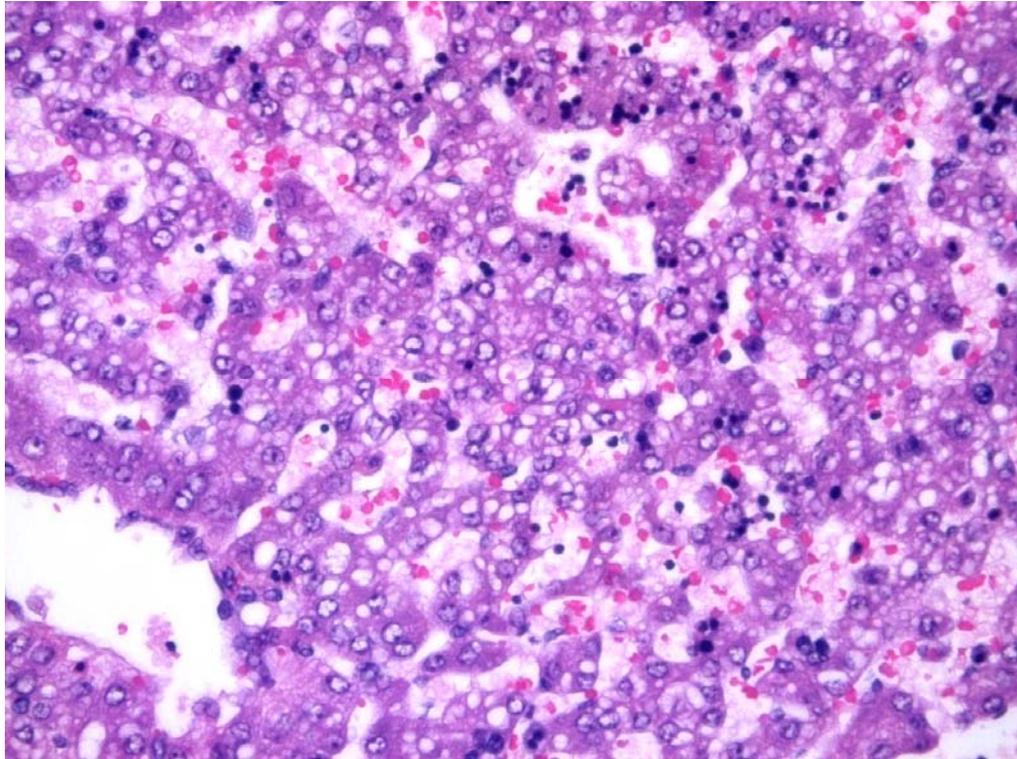


Figura 11 – Paciente 4 – Esteatose microgoticular difusa

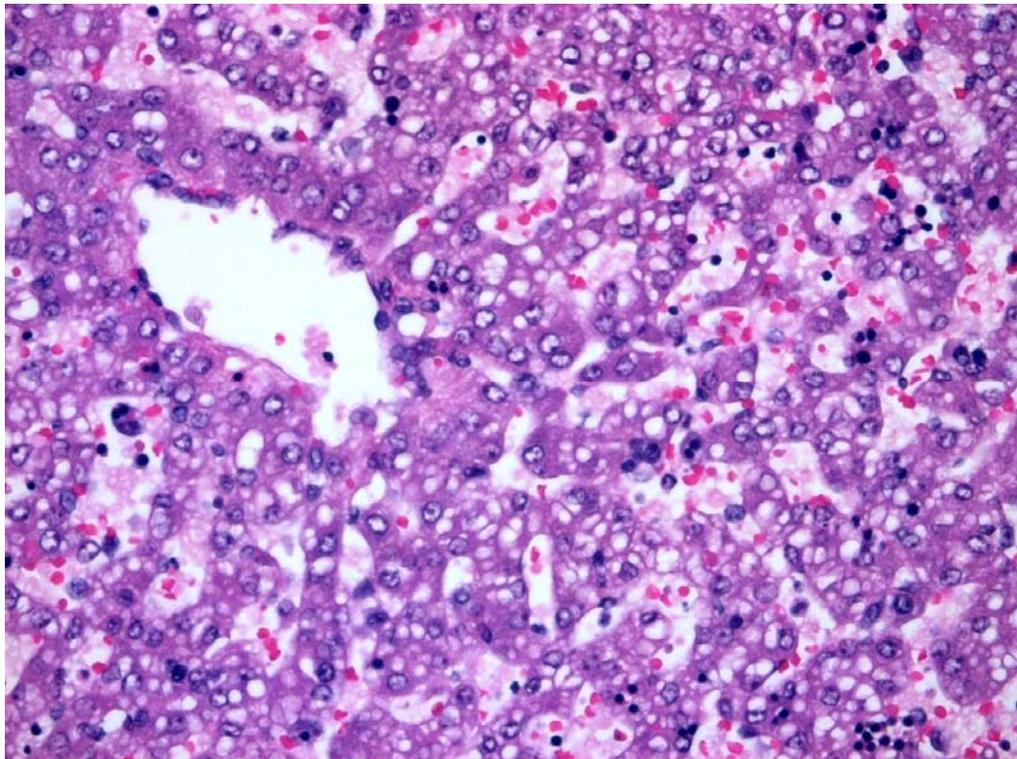


Figura 12 – Paciente 5 – Esteatose microgoticular difusa grave

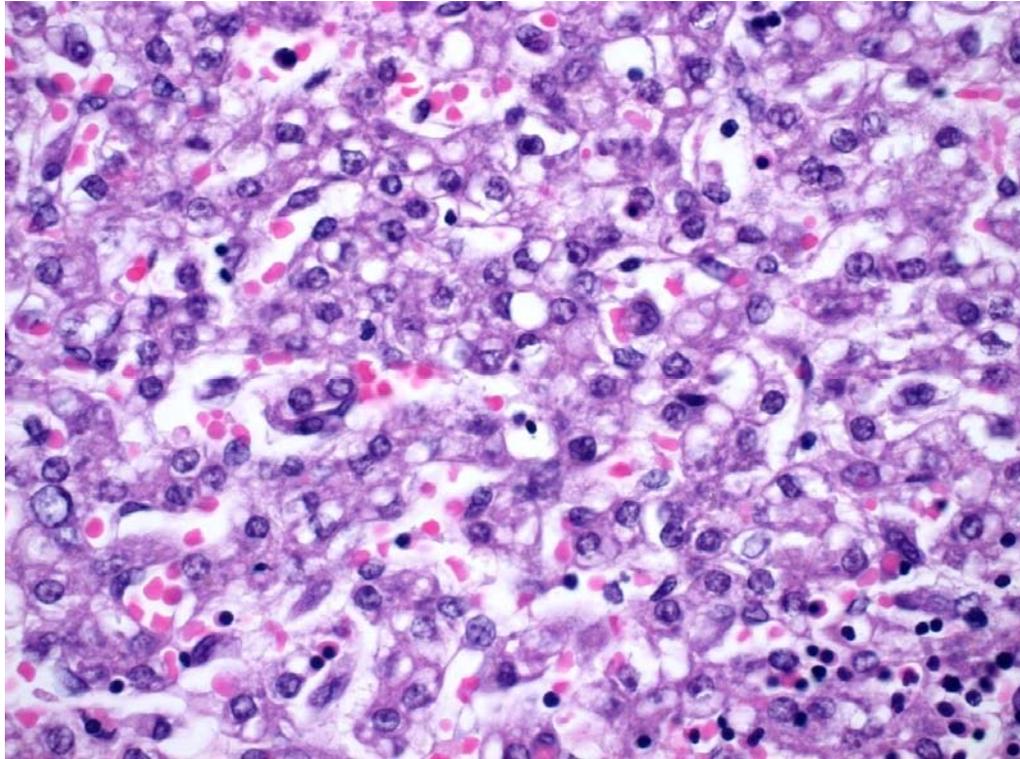


Figura 13 – Paciente 5 – Esteatose microgoticular difusa grave

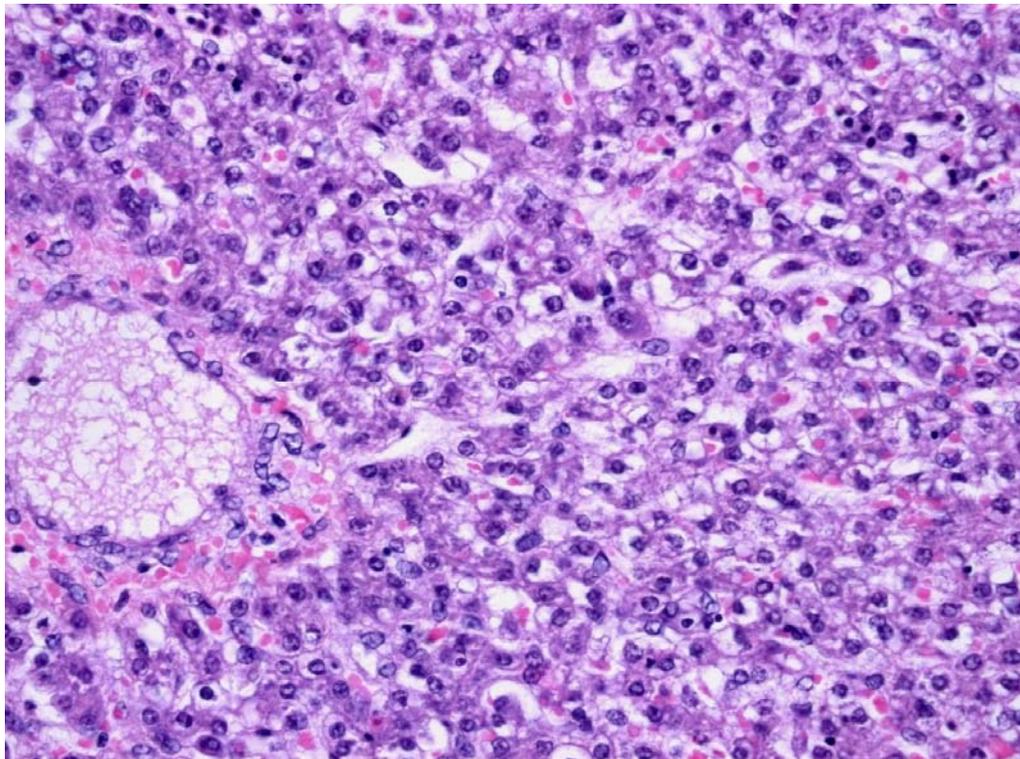


Figura 14 – Controle 5 – apresenta pouco de degeneração baloniforme.

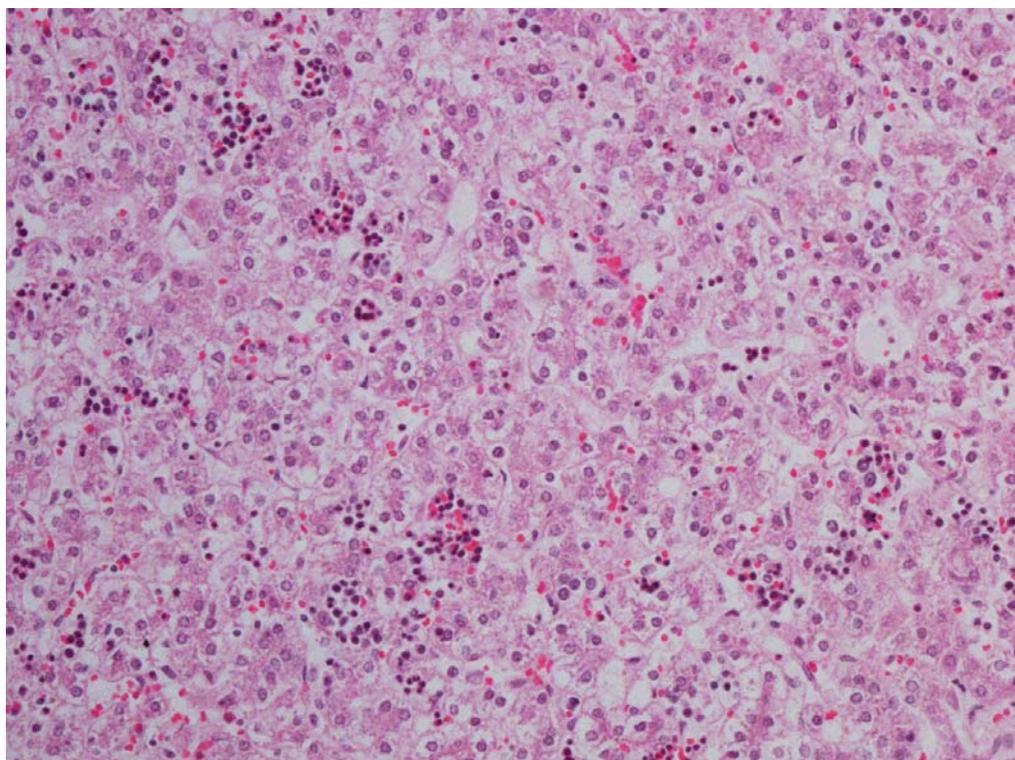


Figura 15 – Controle 5 – apresenta pouco de degeneração baloniforme.

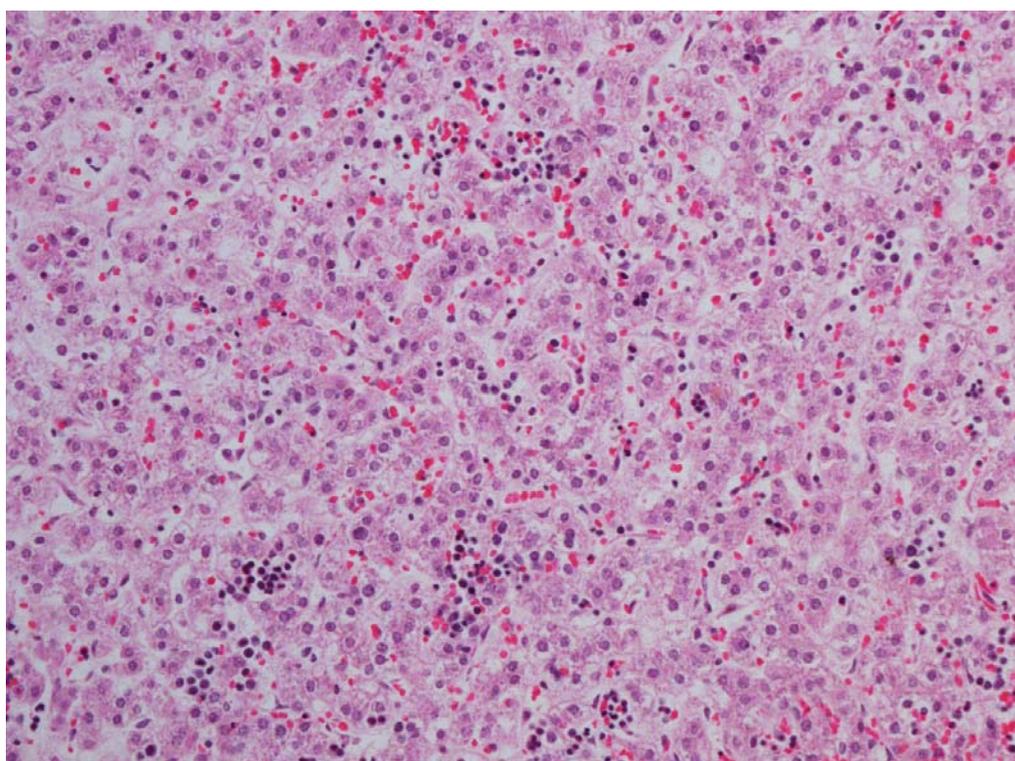


Figura 16 – Controle 6 – exibe um pouco de esteatose hepática microgoticular

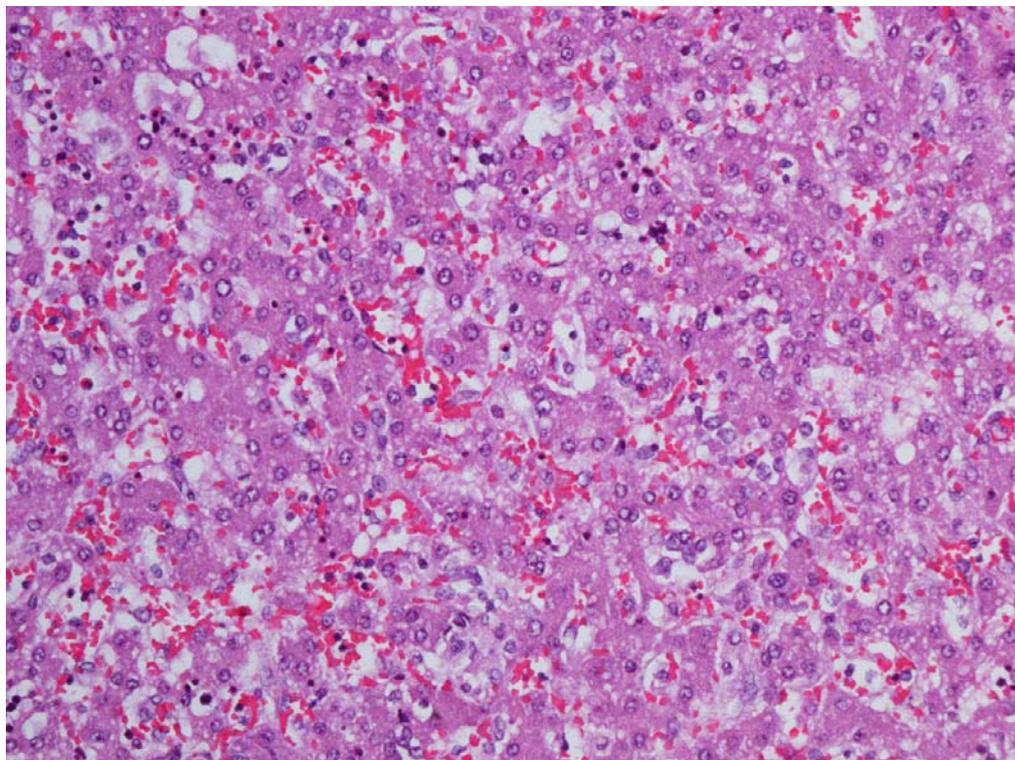


Figura 17 – Controle 6 – exibe um pouco de esteatose hepática microgoticular

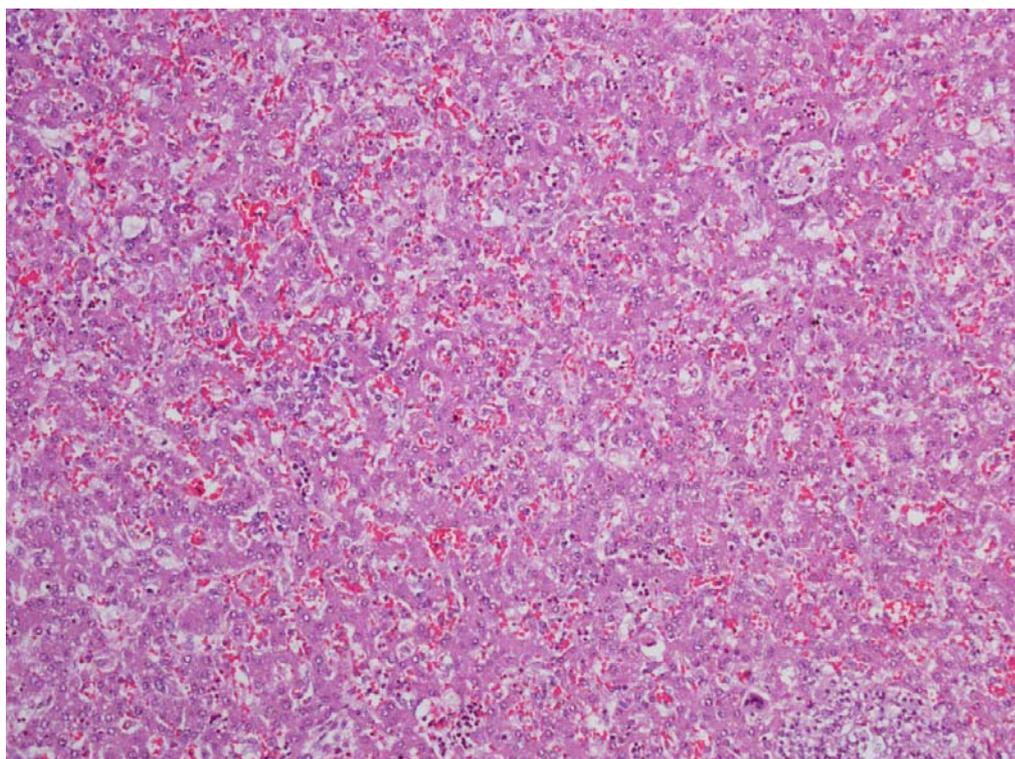


Figura 18 – Controle 4 – não apresenta alterações hepáticas

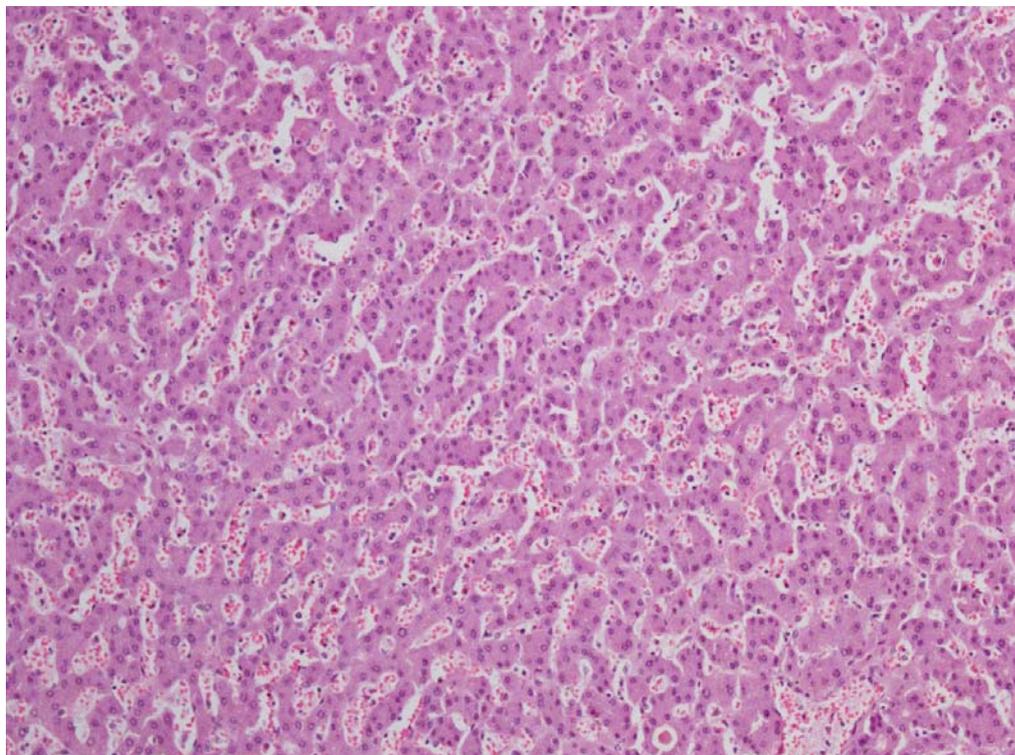


Figura 19 – Controle 4 – não apresenta alterações hepáticas

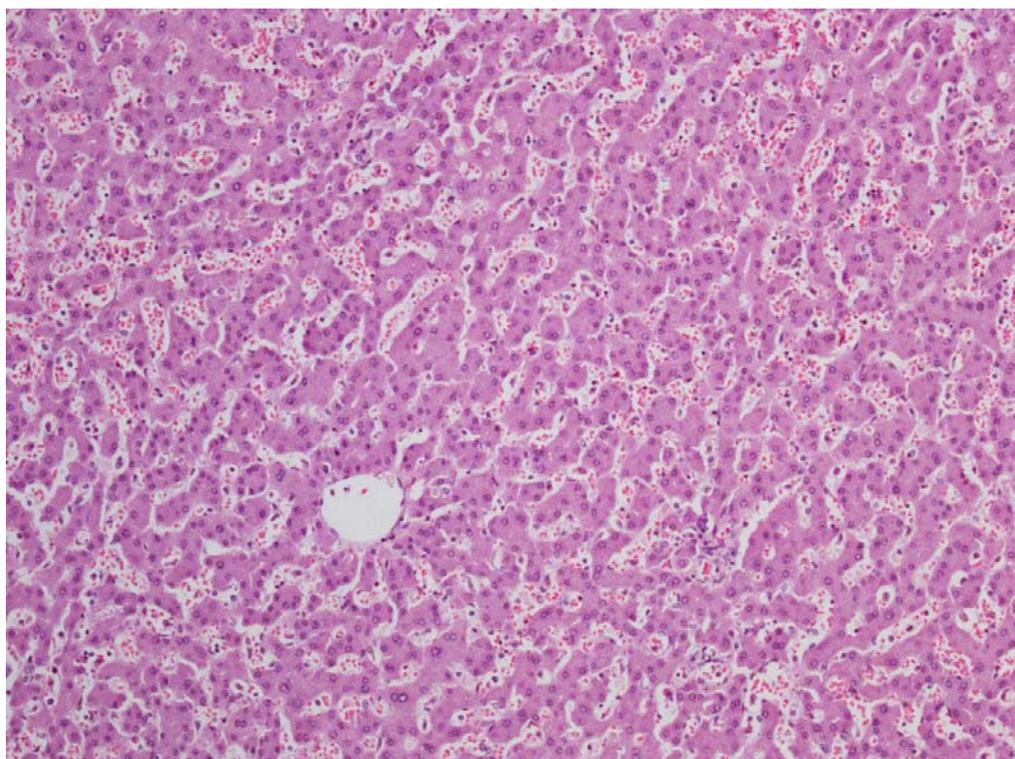


Figura 20 – Controle 4 – não apresenta alterações hepáticas

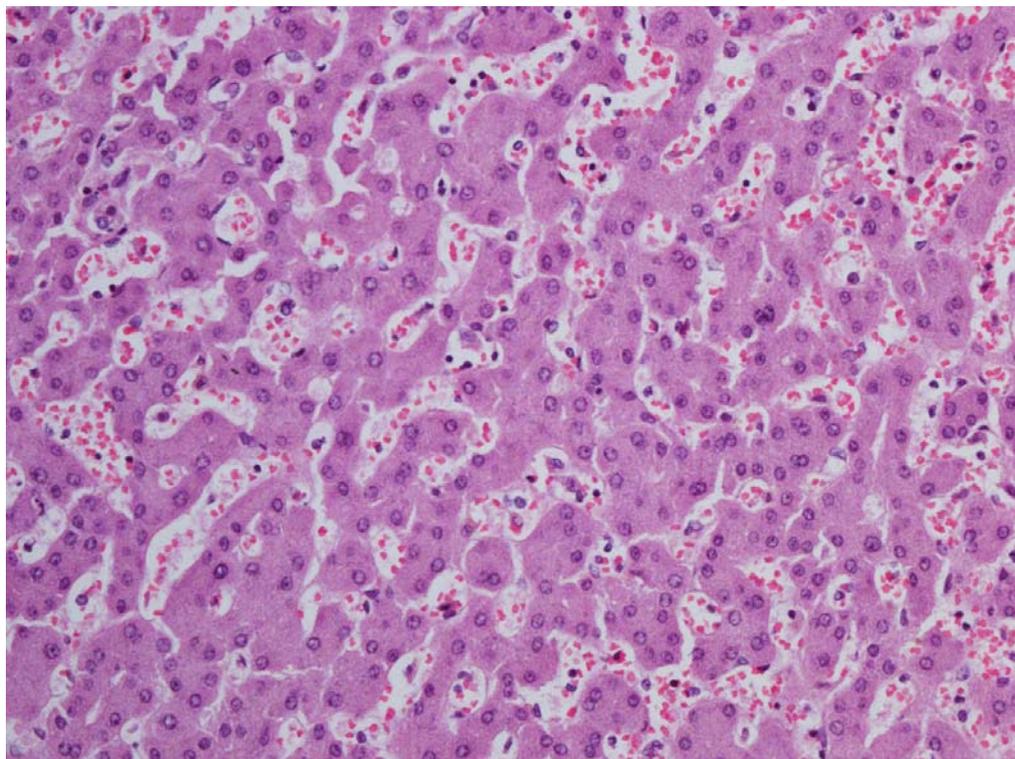


Figura 21 – Controle 4 – não apresenta alterações hepáticas

