

A IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO LABORATORIAL NA CARACTERIZAÇÃO DA COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA EM PACIENTES PORTADORES DE SÍNDROME HELLP

Wanessa Cristina dos Santos¹, Sérgio Luiz Bach²

Resumo

Descrita como uma das principais causas de mortalidade materna e fetal no Brasil, a Síndrome *HELLP* é um distúrbio hipertensivo com alterações fisiológicas e laboratoriais. A tríade principal de alterações está na fragmentação de hemácias, elevação de enzimas hepáticas e redução na contagem de plaquetas em sangue periférico, células responsáveis por auxiliar no processo de coagulação que podem ter sua capacidade prejudicada. Quando associada à coagulação intravascular disseminada (CIVD), as complicações são ainda mais significativas e necessitam de um diagnóstico precoce. Sendo assim, esta revisão de literatura tem por objetivo demonstrar a importância da avaliação laboratorial da coagulação intravascular disseminada associada à Síndrome *HELLP*, elucidando correlações diagnósticas e condutas terapêuticas através de pesquisas em artigos dos últimos nove anos, encontrados em bases de dados como *Scielo*, *Pubmed*, *NCBI*, *Science Direct* e *Springer Link*. Para diagnóstico da Síndrome *HELLP* diversos testes são realizados e através da dosagem de produtos de degradação de fibrina e Dímeros D é possível analisar de maneira sensível a presença de distúrbios de coagulação. Quando confirmada, a CIVD é interpretada e classificada de acordo com o grau de alteração laboratorial, porém os parâmetros utilizados não são adaptados às condições obstétricas, demonstrando a necessidade de critérios específicos para gestantes. A melhor conduta terapêutica é tratar a doença de base, avaliando a idade gestacional para estudar o melhor momento para interrupção da gestação, que pode ser imediata ou adiada com o uso de corticoides para acelerar a maturação pulmonar fetal até a data ideal para realização do parto. O diagnóstico deve ser realizado de maneira precoce, visando diminuir complicações para a gestante e o feto. Nessas condições, o biomédico tem o papel de correlacionar alterações laboratoriais e fisiológicas da Síndrome *HELLP* para desenvolver um método sensível na caracterização da CIVD na gestação.

Palavras-chave: Hipertensão gestacional. Distúrbios hipertensivos. Coagulação disseminada. Trombocitopenia. Pré-eclâmpsia.

Abstract

Described as one of the leading causes of maternal and fetal mortality in Brazil, HELLP Syndrome is a hypertensive disorder with physiological and laboratory alterations. The main triad of changes is red cell fragmentation, elevation of liver enzymes and reduced platelet count in peripheral blood, cells responsible for assisting in the coagulation process that may have its capacity reduced. When associated with disseminated intravascular coagulation (DIC), complications are even more significant and require early diagnosis. Thus, this literature review aims to demonstrate the importance of laboratory evaluation of disseminated intravascular coagulation associated with HELLP Syndrome, elucidating diagnostic correlations and therapeutic approaches through research in articles from the last nine years, found in databases such as Scielo, Pubmed, NCBI, Science Direct e Springer Link. For the diagnosis of HELLP Syndrome several tests are performed and by measuring fibrin degradation products and D dimers it is possible to sensibly analyze the presence of coagulation disorders. When confirmed, the DIC is interpreted and classified according to the degree of laboratory alteration, but

1 Acadêmica do curso de Bacharelado em Biomedicina, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. waacristina@outlook.com

2 Farmacêutico, Professor Doutor, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. bach.sergio32@gmail.com

the parameters used are not adapted to obstetric conditions, demonstrating the need for specific criteria for pregnant women. The best therapeutic approach is to treat the underlying disease by assessing gestational age to study the best time for termination of pregnancy, which may be immediate or delayed with the use of corticosteroids to accelerate fetal lung maturation to the optimal delivery date. The diagnosis should be made early, aiming to reduce complications for pregnant woman and the fetus. Under these conditions, the biomedical has the role of correlating laboratory and physiological changes of the HELLP Syndrome to develop a sensitive method to characterize DIC during pregnancy.

Keywords: Gestational hypertension. Hypertensive disorders. Disseminated coagulation. Thrombocytopenia. Pre eclampsia.

1. Introdução

A Síndrome *HELLP* é um conjunto de variações metabólicas na gravidez com alterações laboratoriais, caracterizada pela elevação das enzimas hepáticas, trombocitopenia e hemólise. Em 1982 foram descritos pela primeira vez os critérios para diagnóstico da síndrome, a partir da análise de 29 pacientes que apresentaram plaquetas inferiores a $100.000/\text{mm}^3$, alterações em marcadores de lesão hepática e presença de esquistócitos em análise de distensão sanguínea. O diagnóstico desta complicação e tratamento precoce tem grande importância no controle da taxa de mortalidade materna e fetal. Sua ocorrência tem maior predomínio a partir da 27^o semana de gestação e está relacionada à idade materna, ao número de gestações, abortos antecedentes e à hipertensão arterial (PERDOMO e CIÓDARO, 2011; GUTIÉRREZ-AGUIRRE *et al.*, 2012).

Na gestação, os distúrbios hipertensivos representam a complicação de maior frequência e aparecem como a primeira causa de morte materna no Brasil, especialmente quando se desenvolvem em suas formas graves, como a eclampsia e a síndrome *HELLP*, alcançando uma taxa de mortalidade de aproximadamente 15% dos casos. Contribuindo para o aumento desta taxa, destaca-se a coagulação intravascular disseminada, ocasionada por lesão endotelial microvascular, onde ocorre deposição de fibrina nos hepatócitos acompanhada de ativação e agregação plaquetária. A alteração da fibrinólise e a formação de microtrombos podem desencadear hemólise microangiopática e comprometimento da irrigação sanguínea de diversos órgãos (PINTÃO e FRANCO, 2001; ALVES, 2013; POLLO-FLORES *et al.*, 2015).

Esta revisão de literatura tem por objetivo demonstrar a importância da avaliação laboratorial da Coagulação Intravascular Disseminada em pacientes que apresentam Síndrome *HELLP*, elucidando correlações diagnósticas e possíveis condutas terapêuticas.

2. Metodologia

O presente trabalho é uma revisão de literatura sobre a importância da avaliação laboratorial na caracterização da Coagulação Intravascular Disseminada em pacientes portadores de Síndrome *HELLP*, onde as bases de dados consultadas foram: *Scielo*, *Pubmed*, *NCBI*, Biblioteca Virtual em Saúde, *Science Direct* e *Springer Link*, e para selecionar os textos foram utilizados os seguintes

descritores: síndrome *HELLP*, pré-eclâmpsia, dímero D, tempo de coagulação, hipertensão gestacional, distúrbios hipertensivos, coagulação disseminada, trombocitopenia. O período de pesquisa bibliográfica foi entre julho de 2019 a dezembro de 2019, e a revisão contou com trabalhos dos últimos nove anos.

3. Discussão

3.1 Síndrome *HELLP*

A sigla *HELLP* significa *hemolysis* (H), *elevated liver enzymes* (EL) e *low platelet count* (LP) e é utilizada para descrever uma síndrome que envolve principalmente hemólise, elevação de enzimas hepáticas e baixa contagem de plaquetas. Devido a este conjunto de sinais e sintomas, é possível observar dano endotelial de microvasos e agregação plaquetária, o que gera distúrbios de coagulação. A alteração enzimática presente na síndrome está relacionada à deposição de fibrina nos hepatócitos, sendo o fígado o órgão mais afetado, podendo desencadear citólise e hemorragia intra-hepática (PERDOMO e CIÓDARO, 2011; GUTIÉRREZ-AGUIRRE *et al.*, 2012).

Além da tríade de alterações laboratoriais, os principais sintomas são dor abdominal, dor epigástrica, náuseas, vômitos, mal-estar, ganho de peso e edema generalizado, porém também pode-se observar sintomas inespecíficos, que dificultam a avaliação clínica e o diagnóstico. Entre 30-60% das gestantes apresentam cefaleia e aproximadamente 20% podem desenvolver dificuldades visuais. Em alguns casos, a síndrome *HELLP* pode estar presente em associação com pré-eclâmpsia grave, onde a paciente apresenta hipertensão e proteinúria (DUSSE *et al.*, 2015, UPADYA e RAO, 2018).

3.1.1 Doença Hipertensiva Específica da Gravidez

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) acomete entre 5% a 10% das gestações, sendo a maior causa de morbimortalidade materna e fetal. Quando presente pode fazer com que a gestante entre em um quadro de pré-eclâmpsia, evoluindo para crises convulsivas. A convulsão em parturientes tem prevalência em áreas menos desenvolvidas, chegando a comprometer 8,1% das pacientes acompanhada de uma taxa de mortalidade de 22,0%, já nas regiões mais favorecidas, a taxa de ocorrência cai para 0,2% com uma taxa de mortalidade materna de apenas 0,8% (GIORDANO *et al.*, 2014; GUERREIRO *et al.*, 2014).

Na Doença Hipertensiva Específica da Gravidez (DHEG) além de apresentar hipertensão arterial, a gestante também pode apresentar edema e proteinúria. Dentre os riscos gestacionais, pode ocorrer redução na perfusão uterina desencadeada pela contração de vasos sanguíneos, levando a hipóxia neonatal que restringe o crescimento ou pode levar ao óbito fetal. Apesar de ainda não se saber muito sobre a fisiopatologia dessas alterações, alguns fatores podem ser contribuintes

para a sua ocorrência, como por exemplo, aspectos imunológicos, predisposição genética materna, falha na placentação, anormalidades na coagulação e elevação da vasoconstrição e da agregação plaquetária (LIMA *et al.*, 2010; SILVA, 2015).

3.1.2 Diagnóstico clínico e laboratorial

O diagnóstico correto para síndrome *HELLP* deve contar com as manifestações clínicas presentes durante a gestação, porém para que seja confirmatório depende principalmente dos resultados laboratoriais. A análise precoce deve ser realizada em todas as pacientes com pré-eclâmpsia, mesmo em fase assintomática, para diferenciar a síndrome de outras patologias e reduzir possíveis complicações maternas e fetais. A primeira alteração evidente está na anemia hemolítica migroangiopática, onde ocorre fragmentação eritrocitária, sendo então possível encontrar esquistócitos na distensão sanguínea, o que promove um aumento de produção em resposta a hemólise, evidenciado pela reticulocitose. Devido ao rompimento da membrana das hemácias, observa-se elevação nos níveis séricos de desidrogenase láctica (LDH), próximo à 600UI/L e diminuição de haptoglobina com valores abaixo de 25mg/dL. Estes marcadores aparecem de maneira precoce, antes do aumento da bilirrubina e da redução da hemoglobina (KIRKPATRICK, 2010; RAMOS *et al.*, 2017).

Para identificar um possível hematoma hepático ou lesão, é necessário realizar ultrassonografia e dosar as concentrações séricas de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) que estarão elevados, acima de 40UI/L, em consequência à hemólise e ao dano na microcirculação hepática. Em 30% dos casos, é possível observar aumento moderado nos níveis de fosfatase alcalina (FAL) e gama glutamiltransferase (GGT). Quando os níveis de enzimas hepáticas estão aumentados em conjunto com alteração de LDH, existe um aumento no risco de mortalidade materna (GUTIÉRREZ-AGUIRRE *et al.*, 2012; DUSSE *et al.*, 2015).

A trombocitopenia, caracterizada pela redução do número de plaquetas em sangue periférico, é a principal alteração de coagulação e está presente em todos os casos de pacientes com síndrome *HELLP*. A contagem normalmente tem valores abaixo de 150.000/mm³ devido ao aumento em seu consumo para ativação e adesão ao endotélio lesionado. Quando a contagem estiver menor que 50.000/mm³ é necessário dosar produtos de degradação de fibrina (PDF), especificamente os Dímeros D, para que sirva de alerta para um diagnóstico precoce de uma possível coagulopatia disseminada, visto que em estágios iniciais da síndrome *HELLP* o tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) estarão normais (KIRKPATRICK, 2010; GUTIÉRREZ-AGUIRRE *et al.*, 2012).

3.2 Coagulação intravascular disseminada na gravidez

Segundo Levi (2012) a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (*ISTH*) definiu a Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) como uma síndrome adquirida, caracterizada

pela ativação intravascular excessiva da coagulação com formação e depósito de fibrina na microvasculatura, desencadeando danos e disfunção de diversos órgãos. Com a obstrução trombótica de pequenos e grandes vasos, ocorre baixa irrigação e oxigenação que pode resultar em falências significativas. Um aumento no consumo de fatores de coagulação e síntese prejudicada de plaquetas desencadeia sangramentos incontroláveis que podem levar a paciente a óbito. As manifestações clínicas são características de resposta inflamatória sistêmica, como febre, acidose, hipotensão, manifestações de sangramento e sinais de trombose, que podem diminuir a consciência, causar delírio, oligúria, gangrena, anemia hemolítica e coma. Processos hemorrágicos podem levar a equimoses cutâneas, petéquias, sangramento na gengiva, hematúria, hematêmese, melena e hemorragia intracraniana (PORTO *et al.*, 2010).

Apresenta-se como um estado patológico secundário a uma doença de base e pode estar associado a diversos fatores. Em tumores e neoplasias hematológicas, como a leucemia promielocítica aguda, as células tumorais podem expressar uma protease com ativação do fator X da cascata de coagulação. A sepse está frequentemente associada a CIVD, assim como infecções por parasitas e vírus responsáveis pela liberação de endotoxinas ou exotoxinas que geram uma resposta inflamatória generalizada. As citocinas são o principal fator de indução a coagulação, como por exemplo, a interleucina 6 (IL-6), que por regulação negativa reduz níveis de anticoagulantes naturais, como a proteína S, importante cofator de proteína C, que em níveis normais regulariam a formação de novos coágulos degradando fatores necessários para a produção de trombina. O nível de inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) também estará elevado pela ação das citocinas, inibindo assim a fibrinólise (PINTÃO e FRANCO, 2001; LEVI, 2012; WADA *et al.*, 2014).

Diversas condições obstétricas podem estar associadas à coagulopatias, pois durante a gestação ocorre um aumento fisiológico da capacidade de coagulação, dos mecanismos plaquetários e fibrinolíticos. As condições mais comuns são o descolamento prematuro de placenta (DPP), natimorto retido, pré-eclâmpsia, disfunções hepáticas, embolia por líquido amniótico, capazes de ativar coagulação *in vitro*, e síndrome *HELLP*. A CIVD na gravidez ocorre pela ação do trofoblasto, que tem como função permitir o fluxo de sangue materno e evitar sangramento pela ação do fator tecidual placentário, impedindo a coagulação. Quando a integridade do trofoblasto estiver prejudicada, aumenta liberação de fator tissular que ativa a cascata e propaga a resposta inflamatória (EREZ, 2017).

Conforme autores acima citados, a CIVD na gestação também pode ser ocasionada por disfunção endotelial e ativação plaquetária descontrolada. As vias de anticoagulantes naturais estão associadas ao endotélio que quando apresentam lesões podem prejudicar a sua ação, como ocorre na síndrome *HELLP*. Com aumento da resposta inflamatória e citocinas, ocorre maior ativação da cascata de coagulação e redução nos níveis de proteínas anticoagulantes. A CIVD também pode estar presente em resposta a coagulopatia de consumo, sangramento obstétrico e disfunção hepática.

3.2.1 Classificação da Coagulação Intravascular Disseminada

Para possibilitar um diagnóstico e tratamento preciso, foram criados diversos sistemas de score baseados em diretrizes diferentes. O Subcomitê Científico de CIVD da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (*ISTH*) unificou em um relatório um sistema que propõe CIVD I (ativação compensada da coagulação), CIVD II (ativação descompensada da coagulação) e CIVD III (plenamente manifesta), sendo a última diagnosticada com base na aplicação de um algoritmo com cinco passos, onde são atribuídos pontos a resultados de testes simples como contagem de plaquetas, produtos de degradação de fibrina, tempo de protrombina e dosagem de fibrinogênio. Uma soma maior ou igual a cinco comprova a coagulação intravascular disseminada, porém uma pontuação menor não exclui a possibilidade em diagnóstico posterior (Fig. 1). O score deve ser calculado diariamente para caracterizar a gravidade e a evolução do quadro (PINTÃO e FRANCO, 2001; WADA *et al.*, 2014).

Apesar da grande utilidade no diagnóstico de pacientes não gestantes, os parâmetros utilizados pela *ISTH* não são ajustados às condições obstétricas, que podem ter alterações fisiológicas naturais em testes laboratoriais sem patologia associada, tornando-se limitado nesses casos (EREZ, 2017).

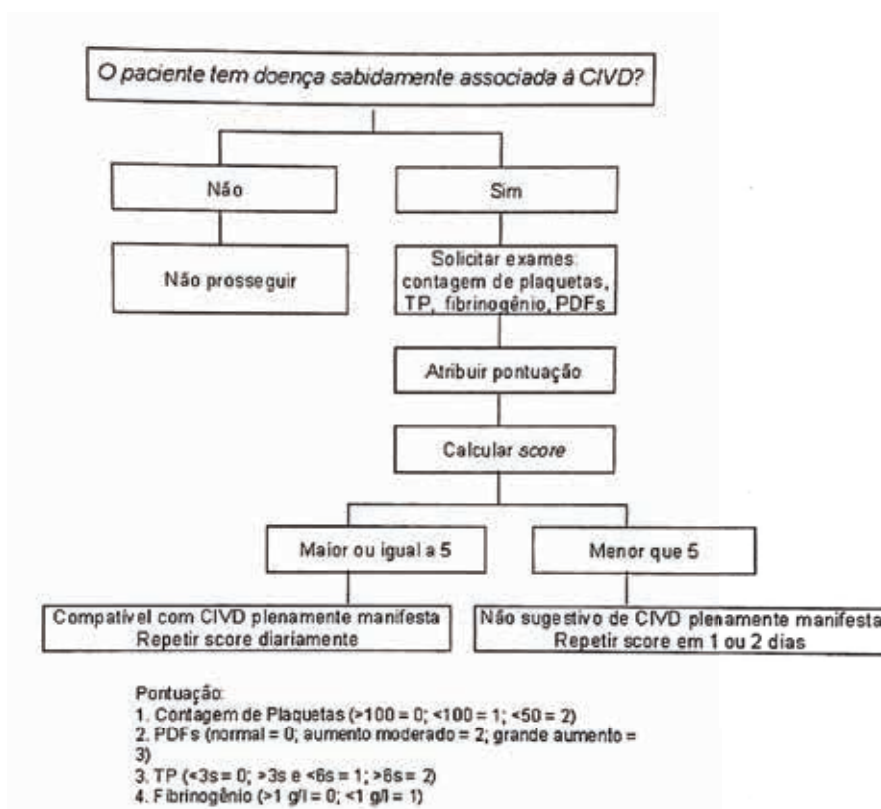


Figura 1 – Algoritmo para diagnóstico de CIVD plenamente manifesta

Fonte: PINTÃO e FRANCO, 2001, p. 289

3.2.2 Diagnóstico e correlação laboratorial

O diagnóstico de CIVD em gestantes deve ser feito de acordo com a avaliação clínica, classificação em *score* e testes laboratoriais. Por se tratar de uma condição dinâmica e de avaliação contínua, a confirmação diagnóstica não deve ser feita baseada em apenas um resultado, sendo necessário utilizar diversos exames e interpretá-los de maneira específica para cada caso, visto que é possível encontrar diferentes valores durante o curso de cada patologia (EREZ, 2017).

Segundo Porto *et al.* (2010) a trombocitopenia pode estar presente de maneira discreta nos estágios iniciais e posteriormente apresentar queda progressiva em consequência da formação de trombina. Em 98% das pacientes com síndrome *HELLP* associada, os valores de plaquetas podem estar abaixo de 50.000/mm³. Inicialmente, TP e TTPa estarão normais, mas não excluem diagnóstico, visto que em gestantes estes testes terão tempos menores que o valor de referência baseado em não gestantes. Quando se apresentam levemente prolongados, refletem o consumo de fatores de coagulação e tem grande importância. Na gravidez a concentração de fibrinogênio pode estar até duas vezes maior do que o normal, porém em casos de CIVD se espera que seus níveis estejam reduzidos, demonstrando a necessidade de parâmetros diferenciados para avaliação em condições obstétricas. Resultados de aproximadamente 300mg/dL em gestantes já representam valores abaixo do comum (PINTÃO e FRANCO, 2001; WADA *et al.*, 2013; EREZ, 2017).

As dosagens de Dímeros D estarão elevadas na gestação, mesmo sem apresentar alteração patológica, mas representam um teste altamente sensível quando comparados a PDFs, pois quando os resultados estão normais é possível descartar a presença de degradação intravascular de fibrina. Também é necessário dosar fatores de coagulação e anticoagulantes naturais (proteína C e antitrombina). Os fatores V e VIII normalmente são utilizados para diferenciar coagulopatia associada à insuficiência hepática e CIVD (PINTÃO e FRANCO, 2001; WADA *et al.*, 2014).

Segundo Erez *et al.* (2015) aproximadamente 15% das pacientes com síndrome *HELLP* apresentam quadro de CIVD associado, sendo de grande importância a sua caracterização baseada em um *score* mais específico e mais sensível para gestantes. Um novo sistema de pontuação desenvolvido recentemente auxilia no tratamento clínico e valida o diagnóstico utilizando uma linguagem comum, melhorando a compreensão da CIVD na gravidez, dosando concentração de fibrinogênio, contagem de plaquetas e tempo de protrombina com valores de referência específicos para gestantes. Alterações fisiológicas naturais da gestação podem alterar a pontuação criada pela *ISTH*, mas quando avaliada de maneira específica pode deixar o resultado mais preciso. Também é possível utilizar dados de tromboelastografia e tromboelastometria rotacional, que baseadas na avaliação de maneira dinâmica permitem intervenção médica imediata e diagnóstico precoce, podendo evitar sequelas fetais mais graves. Estes testes avaliam a formação do coágulo, desde a cinética inicial da geração de trombina, estruturação da fibrina até a sua lise completa, através de método viscoelástico que comprovam em tempo real a funcionalidade da coagulação (CROCHEMORE *et al.*, 2017).

3.3 Conduta terapêutica

Quando comprovada a síndrome *HELLP* associada à CIVD, o primeiro passo é avaliar a idade gestacional e a gravidade da paciente, para que a gestação seja interrompida o mais rápido possível. Quando se apresenta acima de 34 semanas, o parto deve ser imediato, com controle de crises hemorrágicas obstétricas e uso de sulfato de magnésio para reduzir o risco de eclampsia. Em gestantes com menos de 33 semanas, é indicado utilizar corticoides para acelerar a maturação do pulmão do feto (RAMOS *et al.*, 2017, UPADYA e RAO, 2018).

O diagnóstico imediato e compreensão da doença de base relacionada à CIVD tem grande importância, visto que o seu tratamento está direcionado a tratar a condição anterior ao seu aparecimento. Em pacientes com sangramento ativo, é necessário realizar a reposição de componentes do sangue, transfusão de plaquetas quando o paciente apresenta trombocitopenia, plasma fresco ou crioprecipitado em alterações significativas nos níveis de fibrinogênio (PORTO *et al.*, 2010; KAHHALE *et al.*, 2018).

Segundo Burwick e Feinberg (2013) o medicamento Soliris, nome comercial para o eculizumab, demonstrou eficácia na situação clínica da paciente e normalização dos exames laboratoriais, atuando na resposta inflamatória, trombocitopenia, anemia e na formação de coágulos, porém o seu uso na gestação deve ser feito sob indicação médica, pois ainda não há nenhum estudo recente de sua ação intrauterina.

Complicações podem ser frequentes quando a associação da síndrome *HELLP* com a CIVD é confirmada, como mortalidade materna e fetal e falência de órgãos por deposição de fibrina ou microtrombos. Quando a paciente vai a óbito é possível visualizar sangramento, necrose hemorrágica, trombos em artérias e veias de tamanhos médios e grandes, demonstrados na autópsia (LEVI, 2012).

Conclusão

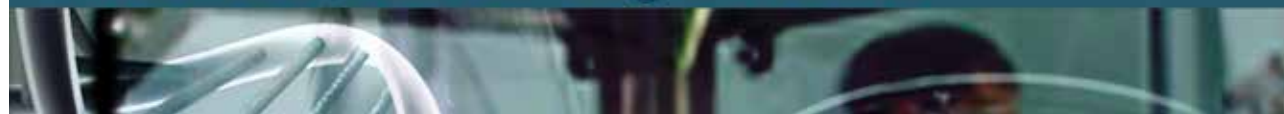
Analisando as alterações e possíveis complicações causadas pela Síndrome *HELLP* associada à CIVD, é **indispensável** compreender o valor do diagnóstico laboratorial, que juntamente com os sinais clínicos demonstram a gravidade do quadro apresentado pela paciente. Quando avaliada de maneira precisa, é possível reduzir os riscos e as taxas de mortalidade materna e fetal, visto que a melhor conduta terapêutica segundo a literatura está na interrupção imediata da gestação e/ou a realização precoce do parto, visando a saúde e segurança da gestante e do feto.

Dada a importância dos testes laboratoriais, o profissional biomédico **pode desenvolver** novos parâmetros e **scores específicos** através de pesquisas que possibilitem uma caracterização mais sensível da CIVD em gestantes, pois além do conhecimento laboratorial, tem ampla capacidade de associar alterações metabólicas e clínicas, analisando a presença de resultados alterados mesmo sem patologia associada, avaliando as mudanças fisiológicas **decorrentes** da gravidez. É

necessário realizar um estudo posterior sobre as técnicas de tromboelastografia e tromboelastometria rotacional que permitem avaliar de maneira rápida e eficaz o tempo real de coagulação de acordo com o metabolismo de cada paciente, possibilitando o diagnóstico de coagulopatias. Estes métodos ainda são pouco utilizados para caracterização da CIVD em gestantes com Síndrome *HELLP*.

Referências

- ALVES, E. A. Emergências Hipertensivas na Gravidez, *Revista Brasileira de Hipertensão*, v.20, n.4, p.173-179, 2013.
- BURWICK, R. M.; FEINBERG, B. B. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome, *Placenta*, v.34, n.2, p.201-203, 2013.
- CROCHEMORE, T.; PIZA, F. M. T.; RODRIGUES, R. R.; GUERRA, J. C. C.; FERRAZ, L. J. R.; CORRÊA, T. D. A nova era da tromboelastometria, *Einstein*, v.15, n.3, p.380-385, 2017.
- DUSSE, L. M.; ALPOIM, P. N.; SILVA, J. T.; RIOS, D. R. A.; BRANDÃO, A. H.; CABRAL, A. C. V. Revisiting HELLP Syndrome, *Clinica Chimica Acta*, v.451, p.117-120, 2015.
- EREZ, O.; Disseminated Intravascular Coagulation in Pregnancy – Clinical phenotypes and diagnostics scores, *Thrombosis Research*, v.151, n.1, p.56-60, 2017.
- EREZ, O.; MASTROLIA, S. A.; THACHIL, J. Disseminated Intravascular Coagulation in Pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management, *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, v.213, n.4, p.452-463, oct. 2015.
- GIORDANO, J. C.; PARPINELLI, M. A.; CECATTI, J. G.; HADDAD, S. M.; COSTA, M. L.; SURITA, F. G.; SILVA, J. L. P.; SOUSA, M. H. The Burden of Eclampsia: Results from a Multicenter Study on Surveillance of Severe Maternal Morbidity in Brazil, *Plos One*, v.9, n.5, p.1-10, may. 2014.
- GUERREIRO, D. D.; BORGES, W. D.; NUNES, H. H. M.; SILVA, S. C.; MACIEL, J. P. Mortalidade materna relacionada à Doença Hipertensiva Específica da Gestação (DHEG) em uma maternidade no Pará, *Revista de Enfermagem da UFSM*, v.4, n.4, p.825-834, out-dez. 2014.
- GUTIÉRREZ-AGUIRRE, C. H.; ALATORRE-RICARDO, J.; CANTÚ-RODRIGUEZ, O.; GÓMEZ-ALMAGUER, D. Síndrome de HELLP, diagnóstico y tratamiento, *Revista de Hematología*, México, v.13, n.4, p.195-200, out-dez. 2012.
- KAHHALE, S.; FRANCISCO, R. P. V.; ZUGAIB, M. Pré-eclampsia, *Revista de Medicina*, v.97, n.2, p.226-234, jun. 2018.
- KIRKPATRICK, C. A. The HELLP Syndrome, *Journal ActaClinicaBelgica*, v.65, n.2, p.91-97, 2010.
- LEVI, M. M. Disseminated Intravascular Coagulation, *Encyclopedia of Intensive Care Medicine*, p.78-82, 2012.
- LIMA, E. M. A.; PAIVA L. F.; AMORIM, R. K. F. C. C. Conhecimento e atitudes dos enfermeiros diante de gestantes com sintomas da Doença Hipertensiva Específica da Gestação (DHEG) atendidas em Unidades Básicas de Saúde (UBS), *Journal of the Health Sciences Institute*, v.28, n.2, p.151-153, 2010.
- PERDOMO, E. E. R.; CIÓDARO, C. M. Síndrome de HELLP: Revisión, *Revista Científica SaludUninorte*, Colômbia, p.259-274, 2011.
- PINTÃO, M. C. T.; FRANCO, R. F. Coagulação intravascular disseminada, *Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e do Hospital das Clínicas da FMRP*, v.34, p.282-291, jul-dez. 2001.
- POLLO-FLORES, P.; FERRAZ, L.; LOPES, P. F.; MARCOLINO, L.; AMIM-JÚNIOR, J.; REZENDE-FILHO, J.; BRAGA, A. Alterações hepáticas da gravidez, *Revista Femina*, v.43, n.5, p.225-234, set-out. 2015.



PORTO, L. A. B.; COSTA, L. A. C.; COELHO, L. B. A.; SIMOES, R. F.; SOUZA, R. L.; DAMAS, M. L.; MATTAR, T. D. A.; PEREIRA, C. M. M.; LÓPEZ, E. G. T.; KRETTLI, W. S. Coagulação intravascular disseminada na gravidez - considerações, diagnóstico e manejo, *Revista Médica de Minas Gerais*, v.20, n.2, p.15-19, 2010.

RAMOS, J. G. L.; SASS, N.; COSTA, S. H. M. Preeclampsia, *Revista Brasileira Ginecologia e Obstetria*, v.39, n.9, p.496-512, 2017.

SILVA, R. V. G. Doença Hipertensiva Específica da Gestação - Projeto de intervenção para trabalhar com as gestantes do território da estratégia saúde da família no município de Pedra do Anta – Minas Gerais. 31 p. Trabalho de conclusão de curso (Especialização em atenção básica em saúde da família) - Universidade Federal de Minas Gerais, Conselheiro Lafaiete, 2015.

UPADYA, M.; RAO, S. T. Hypertensive disorders in pregnancy, *Indian Journal of Anaesthesia*, v.62, n.9, p.675-681, sep. 2018.

WADA, H.; MATSUMOTO, T.; YAMASHITA, Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines, *Journal of Intensive Care*, v.2, p.1-8, feb. 2014.

WADA, H.; THACIL, J.; DI NISIO, M.; MATHEW, P.; KUROSAWA, S.; GANDO, S.; KIM, H. K.; NIELSEN J. D.; DEMPFLER, C. E.; LEVI, M; TOH, C. H. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, p.761-767, 2013.