



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA VIDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**FRANCISCO FABIO RODRIGUES GOMES
KELSEN DOS SANTOS SALES**

**FATORES RELACIONADOS ÀS MICROANGIOPATIAS TROMBÓTICAS NA
GESTAÇÃO: REVISÃO INTEGRATIVA**

**CAJAZEIRAS – PB
2014**

**FRANCISCO FABIO RODRIGUES GOMES
KELSEN DOS SANTOS SALES**

**FATORES RELACIONADOS ÀS MICROANGIOPATIAS TROMBÓTICAS NA
GESTAÇÃO: REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na Disciplina TCC, do Curso de Medicina, Centro de Formação de Professores, como requisito parcial de conclusão do Curso de Medicina, da Universidade Federal de Campina Grande-UFCG, sob a orientação do Prof. Dr. Antônio Fernandes Filho (UACV/CFP/UFCG).

CAJAZEIRAS – PB
2014

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação - (CIP)
Denize Santos Saraiva Lourenço - Bibliotecária CRB/15-1096
Cajazeiras - Paraíba

G633f Gomes, Francisco Fábio Rodrigues

Fatores relacionados às microangiopatias trombóticas na gestação: revisão integrativa. / Francisco Fábio Rodrigues Gomes, Kelsen dos Santos Sales. Cajazeiras, 2014.

37f.

Bibliografia.

Orientador (a): Antônio Fernandes Filho.

Monografia (Graduação) - UFCG/CFP

1. Gravidez. 2. Complicações hematológicas na gravidez. 3. Gravidez de alto risco. 4. Gravidez – fatores de risco. 5. Gravidez – literatura de revisão. I. Sales, Kelsen dos Santos. II. Fernandes Filho, Antônio. III. Título.

UFCG/CFP/BS

CDU –618.3

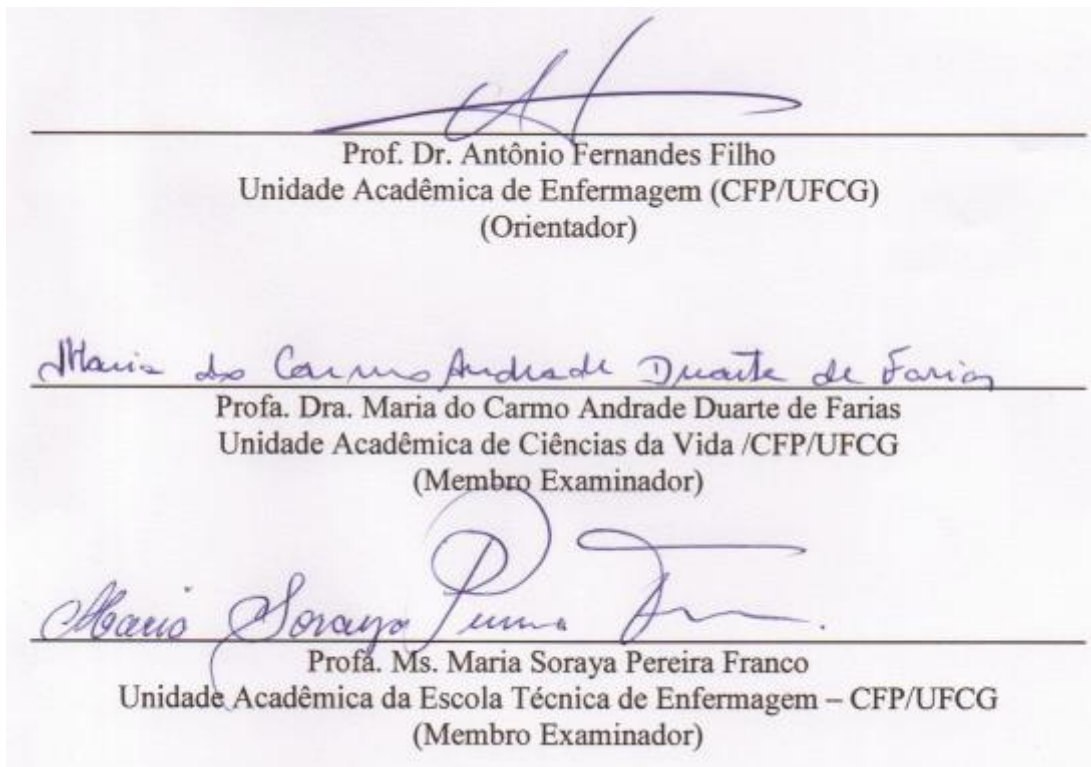
**FRANCISCO FABIO RODRIGUES GOMES
KELSEN DOS SANTOS SALES**

**FATORES RELACIONADOS ÀS MICROANGIOPATIAS TROMBÓTICAS NA
GESTAÇÃO: REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na Disciplina TCC, do Curso de Medicina, Centro de Formação de Professores, como requisito parcial de conclusão do Curso de Medicina, da Universidade Federal de Campina Grande-UFCG, sob a orientação do Prof. Dr. Antônio Fernandes Filho (UACV/CFP/UFCG).

Aprovado em 03/12/2014

BANCA EXAMINADORA



AGRADECIMENTOS

Nesse momento, todas as dificuldades que permearam essa conquista ficaram para trás e, tão somente, nos inspiram a usar as melhores palavras para agradecermos, em primeiro lugar, a Deus, pelo dom da vida e por sempre se fazer presente;

Aos nossos pais e irmãos, por serem os principais admiradores e motivadores do nosso crescimento pessoal e profissional;

Ao nosso orientador, Prof. Dr. Antônio Fernandes Filho e a nossa professora da disciplina TCC, Profa. Dra. Maria do Carmo Andrade Duarte de Farias, pela total disponibilidade e empenho em ajudar a fazer um trabalho dentro dos padrões de excelência. Fica a nossa gratidão e desejo de manutenção da amizade fora do âmbito acadêmico;

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para o sucesso e a conclusão de mais uma etapa de nossa jornada.

GOMES, Francisco Fabio Rodrigues; SALES, Kelsen dos Santos. **Fatores relacionados às microangiopatias trombóticas na gestação**: revisão integrativa. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – Universidade Federal de Campina Grande, 2014.

RESUMO

A gestação é um estado que pode precipitar a ocorrência de uma microangiopatia trombótica (MAT), caracterizada pela presença de anemia hemolítica microangiopática e a existência de trombos na microcirculação. Condições não muito frequentes, mas que determinam elevada morbimortalidade materna e fetal, como a Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU), Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) e Síndrome Hemolysis Elevation of Liver Enzymes and Low Platelets (HELLP). Esse estudo objetiva identificar os fatores relacionados a ocorrência de microangiopatias trombóticas na gestação, a partir da análise de produções científicas. Optou-se pelo método de revisão integrativa de literatura, utilizando-se os descritores microangiopatias trombóticas, gravidez, thrombotic microangiopathy, pregnancy; as bases de dados consultadas foram PubMed, LILACS e SciELO, no período de agosto de 2003 a setembro de 2014. A partir de uma análise detalhada de 6 artigos selecionados, chegou-se aos resultados dessa revisão, com a elaboração de quadros sinópticos dos dados obtidos. Diante do estudo, as evidências apontam para a falha na clivagem dos multímeros do fator de Von Willebrand (FvW), devido à deficiência de ADAMTS13 na PTT; ativação endotelial como responsável pelo estado hemolítico-trombótico, que ocorre na diátese gravídica da Síndrome HELLP e a desregulação da via alternativa do complemento envolvida na vertente atípica da SHU, sendo esses os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas MATs. Mas, por vezes, a diferenciação entre essas três síndromes microangiopáticas é de difícil execução, permanecendo a penumbra de estados interseccionais ou indiferenciados; sendo, muitas vezes, a terapêutica suportiva a maneira mais eficaz de manejo de tais afecções. Foi visto que os principais fatores relacionados são: Alteração atividade ADAMTS13, mutações em genes reguladores do complemento, período gestacional, idade materna, paridade, alterações laboratoriais, anormalidades da via alternativa do complemento. Concluímos que o espectro de doenças que compõem as microangiopatias trombóticas na gestação apresentam característica multifatorial e muito ainda precisa ser desvendado sobre seu real mecanismo fisiopatológico, bem como sobre os fatores de diferenciação entre as MATs, a fim de proporcionar melhor conduta clínica no futuro.

Palavras-chave: Gravidez. Complicações hematológicas na gravidez. Gravidez de alto risco. Fatores de Risco. Literatura de revisão.

GOMES, Francisco Fabio Rodrigues; SALES, Kelsen dos Santos. **Fatores relacionados às microangiopatias trombóticas na gestação: revisão integrativa.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – Universidade Federal de Campina Grande, 2014.

ABSTRACT

Pregnancy can lead to the occurrence of Thrombotic Microangiopathy (TMA), characterized by presence of microangiopathic hemolytic anemia and existence of thrombus in the microcirculation. Not very frequent conditions, but determine high maternal-fetal morbidity, such as Hemolytic-Uremic Syndrome (HUS), Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) and HELLP Syndrome. The present study intends to identify factors related to thrombotic microangiopathy in pregnant women, by analysis of scientific publications. The method was an integrative literature review, using the descriptors thrombotic microangiopathy, pregnancy; consulted data base were PubMed, LILACS and SciELO, from August, 2003 to September, 2014. Through detailed analysis of six selected articles the results of this review was possible, with elaboration of sinoptic boards of obtained data. Evidences point to an inappropriate cleavage of multimers of Von Willebrand factor (vWF), due to ADAMTS13 deficiency in TTP; endothelial activation as responsible for thrombotic-hemolytic state that occurs in gravidic diathesis of HELLP Syndrome; and the desregulation of alternative complement pathway involved in the atypical HUS, these are the main pathophysiologic mechanisms involved in TMAs, however, sometimes, differentiation among the three major microangiopathic syndromes mentioned is a hard task, remaining in this context the obscurity of intersectional or undifferentiated states, thus, on many occasions, supportive therapy is the most effective management of such syndromes. The main factors related to TMAs seen were: alteration of the activity of ADAMTS13, complement regulatory gene mutation, pregnancy stage, maternal age, parity, laboratorial alterations, and abnormalities of the alternative complement pathway. We conclude the spectrum of thrombotic microangiopathic diseases during pregnancy have multifactorial characteristics and there is a lot to be discovered about its real pathophysiological mechanism, as well as about the differentiation factors of TMAs, in order to provide a better clinical therapeutic management.

Key-words: Pregnancy. Hematological complications in pregnancy. High-risk pregnancy. Risk Factors. Review literature.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	08
2 REVISÃO DE LITERATURA	10
2.1 Síndrome HELLP	10
2.2 Purpura Trombocitopênica Trombótica (PTT)	12
2.3 Síndrome Hemolítica-Urêmica Atípica (SHUa)	14
2.4 A Prática Baseada em Evidências (PBE)	16
3 MÉTODO	18
3.1 Tipo de estudo	18
Etapa 1: Determinação do tema e seleção da questão de pesquisa	18
Etapa 2: Estabelecimento de critérios para seleção da amostra	18
Etapa 3: Identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados	19
Etapa 4: Categorização dos estudos selecionados	20
Etapa 5: Análise e interpretação dos resultados	20
Etapa 6: Apresentação da síntese do conhecimento	20
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	21
4.1 Especificações dos artigos selecionados	21
4.2 Evidências acerca dos fatores relacionados às Microangiopatias Trombóticas na gestação	22
4.3 Síntese do conhecimento acerca dos fatores relacionados às microangiopatias trombóticas na gestação	28
Referências	
Anexo	

1 INTRODUÇÃO

A gestação consiste em um período do ciclo vital caracterizado por alterações fisiológicas do organismo materno, incluindo desde mudanças estruturais e anatômicas a modificações funcionais em diversos órgãos e sistemas (SOUZA; BATISTA FILHO; FERREIRA, 2002). Apesar disso, diversas condições patológicas podem ser secundárias ou agravadas pela gestação, como as microangiopatias trombóticas (MAT) e a síndrome Hemolysis Elevation of Liver Enzymes and Low Platelets (HELLP), condições não muito frequentes, mas que determinam elevada morbimortalidade materna e fetal (HUSSEIN; LAFAYETTE, 2014).

A MAT é caracterizada pela presença de anemia hemolítica microangiopática e pela existência de trombos, compostos, em sua maioria, por fibrina e plaquetas, na microcirculação de vários órgãos, sobretudo cérebro e rim (NORIS; REMUZZI, 2010).

A síndrome HELLP, condição caracterizada por hemólise microangiopática, plaquetopenia e elevação de enzimas hepáticas, é uma provável complicação grave da pré-eclâmpsia, que determina prejuízos renal, cerebral, hepático e placentário, em diferentes níveis, dependendo do grau de lesão microangiopática (HUSSEIN; LAFAYETTE, 2014). Esta síndrome também é considerada uma MAT, em que se evidenciam trombos de fibrina, em biopsias hepáticas, nas pacientes acometidas (BARTON, 1992).

Distúrbios incluindo a síndrome HELLP, púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), síndrome hemolítico-urêmica (SHU) e a esteatose hepática aguda da gravidez (AFLP) têm sido propostos como espectro de um mesmo processo patológico. O elo fisiopatológico em comum parece ser a lesão/disfunção endotelial com conseqüente vasoespasmo, ativação-agregação-consumo plaquetário e a diminuição da liberação do fator de relaxamento derivado do endotélio, desempenhando papel fisiopatológico principal (KIRKPATRICK, 2010).

As microangiopatias trombóticas não específicas da gestação representadas principalmente pela PTT e a SHU são patologias raras durante a gestação e pós-parto (HUSSEIN; LAFAYETTE, 2014).

Apesar disso, a gestação é um fator que pode precipitar a ocorrência de uma microangiopatia trombótica, sendo responsável por 8% a 18% de todos os casos de MAT (FAKHOURI; VERCEL; FRÉMEAUX-BACCHI, 2012), apresentando alta taxa de morbidade e mortalidade em até 10% (VESELY et al., 2003).

A MAT na gestação pode estar associada à deficiência da ADAMTS13, no caso da PTT; à desregulação do sistema do complemento, no caso da SHU atípica; à disfunção

endotelial com dano hepático, no caso da Síndrome HELLP (TSAI, 2006a). No entanto, é importante salientar que há estudos que mostram que nem a deficiência de reguladores de complemento, nem a deficiência de ADAMTS13 são suficientes para que se desenvolva SHU atípica ou PTT (KAVANAGH; GOODSHIP; RICHARDS, 2006).

A MAT associada à deficiência de ADAMTS13 ocorre na maioria dos casos, entre o segundo e o terceiro trimestre da gravidez (FAKHOURI et al., 2010). Fato que pode ocorrer devido a diminuição progressiva dessa metaloproteinase e ao aumento concomitante do antígeno do FvW, que ocorre normalmente, durante a gravidez (MANNUCCI et al., 2001). É justamente entre o segundo e o terceiro trimestre da gestação onde se observa menor atividade da ADAMTS13 à proporção dos antígenos de fator de Von willebrand, o que, provavelmente, potencializa o efeito inibidor de auto-anticorpos anti-ADAMTS13, levando à PTT.

Em mulheres geneticamente predispostas, a gestação também pode ser causa da desregulação da via alternativa do complemento C3 convertase, com hiperativação da via, causando lesão endotelial e promovendo a MAT (FAKHOURI et al., 2010).

Em geral, a sobrevivência materna é maior quando existe história prévia de PTT/SHU antes da gestação, já que essas pacientes são seguidas estreitamente com plasmaférese seriada e troca de plasma, quando necessário. Em contrapartida, a morbimortalidade materna é alta em pacientes que desenvolvem as complicações pela primeira vez na gestação e pós-parto, ocorrendo um atraso no diagnóstico por causa das semelhanças com a síndrome HELLP, entre outras condições médicas, sendo o tratamento adequado instituído em estágios mais avançados de doença (SIBAI, 2009).

Atentando para a relevância científica relacionada ao diagnóstico diferencial entre PTT/SHU e a síndrome HELLP, todas microangiopatias trombóticas desencadeadas ou agravadas pelo período gestacional, mas que até o presente momento apresentam diferenças com relação ao tratamento proposto, apesar das estreitas semelhanças fisiopatológicas e clínicas, o que reflete significativamente na morbimortalidade materna e fetal, a motivação para realização desse trabalho é de compreensão de como as pesquisas descrevem as microangiopatias trombóticas na gestação, respondendo a indagação: Quais os fatores relacionados à ocorrência das microangiopatias trombóticas na gestação?

Dessa forma, o objetivo é identificar, a partir de análise de produções científicas, os fatores relacionados às MATs na gestação.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Síndrome HELLP

A síndrome HELLP consiste em uma afecção multissistêmica definida pela ocorrência de hemólise (H=hemolysis), elevação enzimas hepáticas (EL=elevated liver functions tests) e plaquetopenia (LP =low platelets count), reunidas pelo acrônimo definido por Weistein em 1982, quando a identificou como uma complicação da pré-eclâmpsia grave, doença hipertensiva específica da gestação caracterizada pelo surgimento de hipertensão arterial, proteinúria e/ou lesão de órgão-alvo, após a 20ª semana de gestação (SIBAI, 2004). Apesar da íntima associação da síndrome HELLP e a pré-eclâmpsia grave, estando a incidência daquela em até 12% do total de mulheres com o diagnóstico desta (FEBRASGO, 2011), a relação entre essas duas entidades ainda é controversa, já que em até 20% dos casos dessa síndrome não terem apresentado hipertensão e proteinúria associados, levando muitos autores a inferir a separação como afecções distintas (SIBAI, 2004; REUBINOFF; SCHENKER, 1991).

A incidência da síndrome HELLP é de 0,5% e 0,9% de todas as gestações, ocorrendo antes do parto em mais da metade dos casos, mas pode ocorrer em até 7 dias pós-parto, com maior incidência nas primeiras 48 horas. A maioria das mulheres afetadas são brancas, múltíparas mais velhas, em oposição à pré-eclâmpsia, que apresenta maior incidência em nulíparas jovens (SIBAI et al., 1993). O risco de desenvolver a doença em gestações posteriores varia de 19% a 27% (MIHU, 2007).

Sua fisiopatologia ainda não está clara, mas acredita-se que, sendo ela um espectro da pré-eclâmpsia, estaria relacionada às alterações relativas ao desenvolvimento e função placentária durante a gestação, mas, como entidade independente, a cascata do complemento é fator primordial (HUSSEIN; LAFAYETTE, 2014; SALMON et al., 2011)

Dessa forma, o marco da HELLP é a anemia hemolítica microangiopática, também encontrada na SHU e PTT, além de outras características em comum: proteinúria e comprometimento renal. A lesão hepática com aumento de transaminases, frequentemente identificada em pacientes com a síndrome HELLP, não ocorre na maioria dos casos das outras microangiopatias trombóticas (PTT/SHU) (FEBRASGO, 2011). Portanto, a microangiopatia observada nessas patologias parece afetar inicialmente o fígado, na síndrome HELLP, o rim, na SHU e o sistema nervoso central, na PTT (O'BRIEN; BARTON, 2005).

As complicações mais comuns e graves são o descolamento prematuro de placenta, coagulação vascular disseminada e hemorragia pós-parto. A mortalidade materna pode chegar até 25% dos casos. Os sintomas apresentados em 90% das mortes foram dor no quadrante superior do abdômen, náuseas e vômitos. Complicações hepáticas e neurológicas também são relatadas. A mortalidade perinatal é dependente da idade gestacional em que a doença se desenvolve, apresentando uma variação de 7,4% a 24% (HARAM; SVENDSEN; ABILDGAARD, 2009).

O Ministério da Saúde do Brasil adota a sistematização de padrões laboratoriais para diagnóstico da síndrome, proposta por Sibai (1990) (Quadro 1). Não existe consenso sobre o diagnóstico de síndrome HELLP parcial, caracterizada, por alguns autores, como a presença incompleta dos parâmetros bioquímicos propostos (SIBAI, 1990; BRASIL, 2012).

Quadro 1 - Critérios diagnósticos HELLP.

CRITÉRIO	PADRÃO LABORATORIAL
Hemólise	Esfregaço anormal de sangue periférico (esquistocitose, esquinocitose) Bilirrubina total > 1,2mg% LDH > 600 U/I
Elevação das enzimas hepáticas	TGO > 70 U/I Elevação do LDH
Plaquetopenia	Plaquetas < 100.000mm ³

Fonte: Sibai, 1990.

A diferenciação diagnóstica da síndrome HELLP de outras condições clínicas semelhantes é difícil e muitas vezes inatingível, não só pelo fato de não existir sinais clínicos característicos, mas também por ser definida por alterações laboratoriais. Existem controvérsias também com relação a conduta terapêutica, devido a padronização não uniforme do diagnóstico e necessidade de mais estudos randomizados para definição de conduta (SIBAI, 2004). O diagnóstico diferencial com outras condições que mimetizam a HELLP também é crucial, já que estão associadas a elevada mortalidade materna e sequelas a longo prazo, além da diferença terapêutica (HARAM; SVENDSEN; ABILDGAARD, 2009).

2.2 Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT)

A Purpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) é uma doença rara (5-10 casos/1.000.000 de pessoas/ano), com incidência duas a três vezes maior em mulheres, principalmente entre a terceira e quarta década de vida (RUGGERI et al., 1982).

A PTT se instala abruptamente, sendo caracterizada pela isquemia de tecidos decorrente da oclusão de arteríolas e capilares da microcirculação, difusamente. Um processo de agregação plaquetária intravascular é responsável pela interrupção do fluxo sanguíneo. As principais manifestações clínicas constituem uma pêntade clássica: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, alterações neurológicas, insuficiência renal e febre. Podendo ainda surgir petéquias, equimoses e outras alterações decorrentes da isquemia dos órgãos afetados (SADLER et al., 2004).

A gravidade da doença depende de quais órgãos foram acometidos, bem como do comprometimento funcional desses, determinados pelo grau de isquemia. Se os microtrombos ocluírem a circulação do cérebro ou dos rins, as manifestações podem ser muito graves (SADLER et al., 2004).

O principal mecanismo na etiopatogênese da PTT é a deficiência ou a inibição da ADAMTS13, uma metaloproteinase responsável pela clivagem dos polímeros do fator de von Willebrand (FvW). Uma vez que esses polímeros se acumulam na microvasculatura do organismo, ocorre a formação de trombos ricos em plaquetas, com conseqüente obstrução da circulação sanguínea (MOAKE et al., 1982).

O fator de von Willebrand é uma glicoproteína multimérica que pode se ligar entre si e resultar em grandes multímeros (gmFvW). Essas formas de gmFvW não são encontradas no plasma de pacientes saudáveis, pois sua liberação é restrita a locais de lesão endotelial (MOAKE et al., 1982).

No entanto, alguns estímulos ocasionados pela histamina, toxina Shiga, fator de necrose tumoral α (TNF- α), interleucina-8 (IL-8) e interleucina-6 (IL-6) promovem a liberação dos gmFvW das células endoteliais para o plasma.

Fisiologicamente, o FvW causa adesão plaquetária ao endotélio lesado, contribuindo para formar o trombo plaquetário. Em indivíduos saudáveis, quando o endotélio libera os grandes multímeros do FvW ocorre a clivagem e remoção desses multímeros pela metaloproteinase ADAMTS13 (RUGGERI et al., 1982).

Foi observado que em pacientes com PTT havia grandes multímeros de FvW em seu plasma. Em 1982, Moake et al. aventaram a hipótese de que o endotélio de portadores de PTT

estimulava anormalmente a liberação de gmFvW e, adicionalmente, havia uma deficiência na enzima ADAMTS13, que era responsável pela clivagem desses multímeros. De tal modo, que a presença dos gmFvw no plasma de pacientes causava agregação plaquetária de maneira anormal, com conseqüente formação de microtrombos intravascular, que, além de causar obstrução na microcirculação, causava hemólise mecânica (MOAKE et al., 1982).

Somente em 1996 que Furlan et al. e Tsai e Lian isolaram a protease ADAMTS13 e descobriram que esta era deficiente no plasma de paciente com PTT (TONACO et al., 2010).

A deficiência da protease pode ser qualitativa ou quantitativa e ser resultado: de uma mutação do gene responsável pela sua síntese; doenças hepáticas, uma vez que sua síntese ocorre no fígado; pela presença de autoanticorpos inibidores ou por outras etiologias que causem acúmulo de gmFvW no plasma. A ausência ou a ineficiência da ADAMTS13 permite a adesão das plaquetas aos grandes multímeros do fator de von Willebrand, resultando na formação de microtrombos intravascular, cursando evidente consumo plaquetário e lise eritrocitária (SADLER et al., 2004).

A PPT pode ser hereditária ou adquirida. A forma congênita tem curso crônico, sendo evidenciado episódios recorrentes de plaquetopenia, com ou sem isquemia de órgãos. Nesse caso, a deficiência da enzima ADAMTS13, relacionada a mutação no gene desta enzima, é uma condição autossômica recessiva. A forma adquirida da PTT é classificada em imunomediada e secundária (TONACO et al., 2010)

A imunomediada é caracterizada pela presença de autoanticorpos anti- ADAMTS13. Essa é a forma causada pela gestação, infecção, doenças auto-imunes e o uso de drogas, como o clopidogrel. O nível sérico da enzima ADAMTS13, nessas condições, é menor que 10% e, geralmente, marcado por um episódio agudo e esporádico. Existem outras formas clínicas associadas a PTT, em que a deficiência da enzima não é tão acentuada, a exemplo de neoplasias, transplantes de órgãos sólidos ou células tronco, pré-eclampsia, uso de drogas (ex., ciclosporinas), dentre outras (TSAI, 2006b).

O diagnóstico da PTT, via de regra, é por exclusão. Uma vez estabelecido o diagnóstico, o tratamento deve ser feito de imediato, como forma de diminuir a morbidade da doença. Exames laboratoriais são de fundamental importância para direcionar o correto raciocínio clínico, sendo a leitura minuciosa das lâminas ponto chave. De modo geral, a hemólise é branda no momento do diagnóstico. No esfregaço de sangue periférico são observados sinais sugestivos de hemólise (como esquizócitos, microesferócitos, hemácias policromatófilas e queratócitos), verifica-se também intensa plaquetopenia. A diminuição da haptoglobina, hemoglobinúria, hemossiderinúria, aumento da bilirrubina direta, aumento da desidrogenase

lática humana (LDH) são outras evidências de hemólise intravascular. A análise do aspirado de medula óssea revela aumento da série vermelha com megacariócitos normal ou discretamente aumentado (MOAKE et al., 1982).

A avaliação da atividade da ADAMTS13 parece ser um avanço importante para o diagnóstico precoce da PTT. No entanto, há discordância na literatura, e alguns pesquisadores não encontraram associação importante da PTT e deficiência da atividade da ADAMTS13 (TONACO et al., 2010).

Sendo diagnosticado a PTT, o tratamento preconizado é a troca do plasma, que consiste na plasmaférese (visando retirar os gmFvW da circulação) e infusão de plasma fresco congelado ou sobrenadante do crioprecipitado (que contém a ADAMTS13). Este tratamento permite uma melhora significativa do quadro clínico em poucas horas (FAKHOURI et al., 2005).

2.3 Síndrome Hemolítica-Urêmica Atípica (SHUa)

A Síndrome Hemolítica-Urêmica (SHU) é uma doença rara que tem como manifestações principais a anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiência renal aguda. A microangiopatia trombótica é a lesão histopatológica renal característica.

Existem dois tipos da doença, a maior parte dos casos, SHU típica, é precedida por doença diarreica causada pela infecção por *Escherichia coli* enteropatogênica, a cepa mais relacionada é a O157:H7, sendo mais prevalente em crianças menores de 5 anos, mas podendo ocorrer em adultos (RAZZAQ, 2006).

A forma atípica não está relacionada à toxina Shiga, é multifatorial. Parece haver uma hiperativação da via alternativa do complemento, e é a forma comum em 5 a 10% dos casos, tendo pior prognóstico quando comparado à forma típica. Vários fatores são associados à forma atípica, dentre os quais, gravidez e puerpério, doença pneumocócica autoimune, HIV, transplante, alterações genéticas, uso de drogas: anticoncepcionais orais, ciclosporina e quimioterapia (GIANVITI et al., 2003).

A forma atípica da doença pode ser familiar. Na fase aguda tem mortalidade próxima a 25% e pode levar 50% dos pacientes à diálise. Os pacientes podem apresentar defeito na regulação do sistema do complemento, por alterações genéticas nas proteínas reguladoras desse sistema. Assim como na PTT, ocorre liberação de grandes multímeros de fator de von

Willebrand, causando anormalidades na coagulação (KAVANAGH; GOODSHIP; RICHARDS, 2006).

O complemento faz parte da imunidade inata dos indivíduos, tendo fundamental importância nos mecanismos de defesas. Quando o sistema do complemento é ativado, ocorre a expansão de maneira explosiva, causando a liberação de produtos tóxicos que inativam e destroem microorganismos invasores. A regulação do mecanismo de controle garante que a ativação do complemento seja somente contra organismos estranhos, sendo inativado na superfície de células do hospedeiro. É, portanto, fundamental o controle e a inibição das reações contra células saudáveis do indivíduo; o mecanismo de controle mantém o sistema equilibrado e promove proteção de células próprias (ZIPFEL; SKERKA, 2006).

Na SHU atípica existem mutações em genes que produzem as proteínas reguladoras do complemento e incluem o fator H (CFH), fator I (CFI), proteína cofator de membrana (MCP), fator B (CFB), C3, trombomodulina (THBD) (ZIPFEL; SKERKA, 2006). Entre 15 e 40% dos pacientes com SHU atípica apresentam mutações relacionadas ao fator H (KAVANAGH; GOODSHIP; RICHARDS, 2006).

A Desregulação deste controle induz excessiva clivagem de C3 e, conseqüentemente, de C51, causando dano endotelial, recrutamento plaquetário e formação de trombos na microvasculatura renal. Sabe-se que o endotélio glomerular é sensível à perda da regulação pelo complemento. Por isso, o dano se restringe, principalmente, à microcirculação renal, na SHU atípica (ROSE et al., 2008).

Na gestação ocorrem alterações fisiológicas que podem colaborar com o desenvolvimento de SHU, como a diminuição da atividade fibrinolítica, o aumento de fatores pró-coagulantes e diminuição da atividade da ADAMTS13. Indivíduos predispostos, com mutações nos genes de regulação do complemento, durante a gestação podem desenvolver a forma aguda de SHU atípica. É um raro acometimento, que pode acometer 13% das mulheres no pós-parto, e que apresenta alta taxa de recorrência, chegando a 50% (KAVANAGH; GOODSHI; RICHARDS, 2006).

O dano celular do endotélio vascular é caracterizado por edema, descolamento da membrana basal, agregação plaquetária, ativação da cascata de coagulação, deposição de fibrina no lúmen do capilar glomerular, causando trombose e necrose dos vasos renais. Pode, também, ocorrer manifestações extra-renais associadas (SIEGLER; OAKES, 2005).

A evidência clínica de microangiopatia trombótica é limitada aos rins, resultando em nefropatia aguda (hematúria, proteinúria) e usualmente, oligúria e azotemia. Ocorre ainda palidez cutâneo-mucosa importante, a hipertensão arterial é precoce, podendo estar associada

com sangramentos, náuseas, vômitos. Manifestações neurológicas são tipicamente menos comuns, quando comparadas com púrpura trombocitopênica trombótica (SIEGLER; OAKES, 2005).

A complicação renal mais grave é a insuficiência renal crônica, uma vez que 12% dos pacientes em SHU evoluem com falência renal terminal ou óbito (SIEGLER; OAKES, 2005).

Assim como na PTT os achados laboratoriais mostram uma anemia hemolítica microangiopática. No entanto, com plaquetopenia menos importante e com maior evidencia de dano renal. Via de regra, o diagnóstico é clínico.

Não existe tratamento específico para SHU. Deve-se adotar medidas de suporte, com o objetivo de diminuir a taxa de mortalidade. Dialise renal tem reduzido a taxa de falência renal e de morbidade. Transfusões sanguíneas devem ser realizadas, de acordo com a clínica, e transfusões de plaquetas devem ser evitadas, por poder exacerbar o processo trombótico vigente (GABERT; MILLER, 1985).

Por sua vez, a plasmaférese e infusão de plasma fresco tem sido comprovadamente eficaz em adultos com SHU atípica, na fase aguda da doença (GIANVITI et al., 2003).

2.4 A Prática Baseada em Evidências (PBE)

A Prática Baseada em Evidências (PBE) é uma metodologia extremamente utilizada nas ciências do campo da saúde, sendo também conhecida como Medicina Baseada em Evidências (MBE). A medicina baseada em evidências foi definida por Guyatt et al. (1992), como um mecanismo sistemático de desvendar, analisar e usar achados de estudos como base para condutas clínicas, ou seja utiliza provas resultantes de pesquisas científicas com boa validade metodológica e aplicação de seus resultados para a prática médica.

Dessa forma, existe a mudança do antigo embasamento, através de teorias fisiopatológicas, realizado anteriormente pelas pesquisas científicas (EL DIB, 2007).

Quatro princípios básicos norteiam a estruturação da MBE: a determinação da indagação clínica, a elaboração de revisões sistemáticas de pesquisas científicas atualizadas e de boa validade, a discussão criteriosa das evidências encontradas, e por fim, a implementação na prática médica dos resultados validados pelas revisões. Este novo modelo de exercício da medicina define que o médico reconheça as limitações do conhecimento científico e da tarimba pessoal e encontre na pesquisa sistemática as evidências necessárias, em situações de dúvida na prática médica. Da mesma forma, determina o uso da tarimba

pessoal e da impressão clínica para a construção de um questionamento (MEDEIROS; STAIN, 2002).

A avaliação da qualidade da evidência é um aspecto primordial na PBE. Para tanto, o pesquisador deve conhecer o delineamento metodológico no qual o estudo está inserido e lembrar que a hierarquia dos níveis de evidência é dependente da problemática ou questão clínica levantada (EL DIB, 2007; GALVÃO; SAWADA; MENDES, 2003).

Para pesquisas que abordam os fatores de risco, o estudo de coorte apresenta forte evidência, apenas sucedendo a revisão sistemática de coortes. Também de carácter observacional, o estudo caso-controle que também é retrospectivo apresenta boas evidências em problemáticas que abordam indagações raras ou doenças (EL DIB, 2007).

A Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ) dos Estados Unidos da América faz a hierarquização das evidências de pesquisas em 6 níveis: nível 1, metanálise de múltiplos estudos controlados; nível 2, estudo individual com desenho experimental; nível 3, estudo com desenho quase-experimental como estudo sem randomização com grupo único pré e pós-teste, séries temporais ou caso-controle; nível 4, estudo com desenho não-experimental como pesquisa descritiva correlacional e qualitativa ou estudos de caso; nível 5, relatório de casos ou dado obtido de forma sistemática, de qualidade verificável ou dados de avaliação de programas; nível 6, opinião de autoridades respeitáveis baseada na competência clínica ou opinião de comitês de especialistas, incluindo interpretações de informações não baseadas em pesquisas; opiniões reguladoras ou legais (GALVÃO; SAWADA; MENDES, 2003).

3 MÉTODO

3.1 Tipo de estudo

Foi escolhida a revisão integrativa de literatura para elaboração deste trabalho, pois possibilita a síntese de vários estudos já publicados, permitindo a construção de novos saberes, pautados nos resultados evidenciados em estudos prévios. A revisão integrativa permite a inclusão de estudos que adotam diferentes metodologias, tanto experimentais como não-experimentais, caracterizando ampla análise (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011).

Etapa 1: Determinação do tema e seleção da questão de pesquisa

A elaboração da revisão integrativa começa pela definição de uma problemática e a formulação de uma indagação de pesquisa que apresenta relevância para a saúde. O objetivo foi determinar um tema pouco abordado na literatura, mas que merecia maior destaque em pesquisas. A síndrome HELLP é um tema frequentemente abordado na literatura, além de apresentar incidência importante na população, sobretudo em valores absolutos. O diagnóstico diferencial com as microangiopatias trombóticas não específicas da gestação (SHU/PTT) é extremamente difícil e muitas vezes inalcançável. Mas, apesar da raridade dessas condições, apresentam elevada morbimortalidade materna e fetal. Dessa forma, a suspeita clínica é crucial para a tomada de decisão terapêutica, já que o diagnóstico definitivo é extremamente difícil. No tocante às microangiopatias trombóticas na gestação, e pensando na ocorrência de SHU/PTT, podem ser subdiagnosticadas. Assim, a questão central desse estudo foi: Quais os fatores relacionados às microangiopatias trombóticas na gestação?

Etapa 2: Estabelecimento de critérios para seleção da amostra

Foi realizado levantamento através de pesquisas nos bancos de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS): LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e SciELO (Scientific Electronic Library Online) e na base de dados internacional PUBMED (Medical Published – service of the U.S. National Library of Medicine), utilizando-se os descritores: microangiopatias trombóticas, gravidez, thrombotic microangiopathy, pregnancy.

Os critérios de inclusão dos artigos foram: os publicados em português, inglês e espanhol, com resumos e texto completo disponíveis nas bases de dados selecionadas, no período compreendido entre 2003 e 2014.

A busca no PUBMED foi feita usando as palavras-chaves referidas: *thrombotic microangiopathy, pregnancy*. Além disso, foram adicionados outros filtros para refinar a pesquisa. Na primeira busca, usando os descritores citados, foram encontrados 1426 artigos. Para refinar a pesquisa, foram acrescentados os filtros: *full text, custom range* (11 de agosto de 2003 a 11 de agosto de 2014), *humans, languagens (english, spanish, portuguese), Systematic Reviews, Clinical Trial, Comparative Study*, totalizando 86 artigos. No LILACS foram encontrados 6 artigos usando os descritores *thrombotic microangiopathy* e *pregnancy*. No SciELO, a busca usando os descritores *thrombotic microangiopathy* e *pregnancy* não foi encontrado nenhum artigo. Para melhorar o acesso aos artigos foi utilizada a palavra-chave *microangiopatia trombótica* isoladamente, resultando em 13 artigos (Tabela 1).

Tabela 1- Distribuição das publicações obtidas nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO, conforme descritores. 2003 a 2014.

PROCEDÊNCIA	DESCRITORES	PUBLICAÇÕES (n)
PubMed	<i>thrombotic microangiopathy AND pregnancy</i>	86
SciELO	<i>microangiopatia trombótica</i>	13
Lilacs	<i>thrombotic microangiopathy AND pregnancy</i>	6

Fonte: Bases de dados acessadas em 11/08/2014.

Etapa 3: Identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados

Para realização desta etapa foi feita, inicialmente, a leitura dos títulos e resumos, sendo pré-selecionados 35 artigos no PUBMED; posteriormente, foi realizada a leitura minuciosa dos artigos pré-selecionados e verificado sua adequação aos critérios de inclusão do estudo. Feito isso, obteve-se o fechamento do material bibliográfico e a consolidação dos achados para facilitar a discussão e conclusão do estudo. Os artigos do SciELO e do LILACS não foram pré-selecionados por não terem evidência suficiente para entrar no nosso estudo, pois a maior parte tratava-se de simples revisões narrativas acerca do tema.

Após a leitura dos artigos pré-selecionados, atendendo aos critérios de inclusão foram selecionados apenas 6 artigos do PubMed.

Etapa 4: Categorização dos estudos selecionados

Esta etapa é semelhante à coleta dos dados realizada em pesquisas tradicionais. Para tanto, utilizou-se um instrumento validado por Ursi (2005), para coleta de informações importantes acerca dos artigos selecionados para essa revisão integrativa, contendo os seguintes itens: identificação do artigo original, características metodológicas do estudo, avaliação do rigor metodológico, das intervenções mensuradas e dos resultados encontrados (ANEXO).

Dessa forma, foi possível análise individualizada de cada estudo, possibilitando a ordenar e sintetizar categoricamente.

Etapa 5: Análise e interpretação dos resultados

Realiza-se a interpretação e discussão sobre as evidências encontradas nos textos selecionados, levantando-se indagações de conhecimento existente e propostas para futuras pesquisas com relação a casuística.

Etapa 6: Apresentação da síntese do conhecimento

As evidências encontradas foram sintetizadas e comparadas, além de questionadas as conclusões dos estudos, de acordo com suas limitações.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Especificações dos artigos selecionados

Mostramos no quadro 2 a relação dos 6 artigos selecionados, com seus respectivos autores, títulos, periódicos e anos de publicação.

Quadro 2 - Caracterização das publicações na base de dados PubMed, de acordo com autor(es), título, periódico, volume, ano, no período de 2003 a 2014.

Autores	Título do artigo / (Periódico - Ano)	Nível Evidência
MOATTI-COHEN, M. et al. (Artigo 1)	Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. (Blood - 2012)	II
FAKHOURI, F. et al. (Artigo 2)	Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. (Journal of the American Society of Nephrology – 2010)	III
STELLA, C. L. et al. (Artigo 3)	The diagnostic dilemma of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in the obstetric triage and emergency department: lessons from 4 tertiary hospitals. (American journal of obstetrics and gynecology - 2009)	V
FAKHOURI, F. et al. (Artigo 4)	Factor H, membrane cofactor protein, and factor I mutations in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. (Blood - 2008)	II
MARTIN Jr, J. N. et al. (Artigo 5)	Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006. (American journal of obstetrics and gynecology - 2008)	V
LATTUADA, A. et al. (Artigo 6)	Mild to moderate reduction of a von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) in pregnant women with HELLP microangiopathic syndrome. (Haematologica - 2003)	II

Fonte: Elaborado pelos autores. PubMed, 2003-2014.

Todos os artigos estavam na língua inglesa, cinco foram publicados nos Estados Unidos da América e apenas o Artigo 6 é de publicação europeia, o mais antigo foi do ano de 2003(Artigo 6) e o mais recente do ano de 2012 (Artigo 1).

A maioria dos artigos abordou os fatores fisiopatológicos relacionados às microangiopatias tromboticas na gestação, além de características clínicas e epidemiológicas. Infelizmente, nenhum estudo foi realizado em âmbito nacional, prejudicando o entendimento dessas patologias em nossa casuística, a qual apresenta população bastante heterogênea e de características sociodemográficas diferentes.

Os jornais que publicaram os artigos pertenciam a três áreas da medicina. Três publicações em jornais de hematologia (Artigo 1 e 4, no Blood; Artigo 6, no Haematologica); duas publicações em jornal de ginecologia e obstetrícia (Artigo 3 e 5, no American journal of obstetrics and gynecology); uma publicação em jornal de nefrologia (Artigo 2, no Journal of the American Society of Nephrology).

O método utilizado nos artigos foi o estudo de coorte (Artigo 1, 4 e 6), caso-controle (Artigo 2), revisão sistemática, com série de casos (Artigo 5), estudos clínicos (Artigo 3). Os artigos 1, 2, 4 e 6 utilizaram metodologia considerada de forte evidência (nível II), uma vez que, para abordagem de fatores de risco ou fator relacionado, o estudo de coorte apresenta forte evidência, apenas sucedendo a revisão sistemática de coortes (nível I). Também de caráter observacional, o estudo caso-controle (nível III), também retrospectivo, apresenta boa evidência em problemáticas que abordam indagações raras ou doenças (EL DIB, 2007; GALVÃO; SAWADA; MENDES, 2003).

4.2 Evidências acerca dos fatores relacionados às Microangiopatias Tromboticas na gestação

Os fatores relacionados às microangiopatias tromboticas, na área obstétrica, referido pelos autores foram: Alteração atividade ADAMTS13 (artigos 1 e 6), período gestacional (artigos 1, 2, 3, 5), idade materna (artigos 1 e 2), paridade (artigos 1 e 2), alterações laboratoriais (artigos 2 e 5), anormalidades da via alternativa do complemento (artigos 2 e 4). É importante frisar, que devido a raridade das patologias em questão nem todas as evidências podem ser comprovadas com significância estatística. O quadro 3 expressa a síntese das evidências referidas nos artigos, listadas de acordo com a MAT relacionada.

Quadro 3 - Caracterização das publicações conforme os fatores relacionados às microangiopatias trombóticas na gestação. PubMed (2003 a 2014).

Autores	Fatores relacionados às MATs na gestação
MOATTI-COHEN, M. et al. (Artigo 1)	- Deficiência de ADAMTS13 - Mutação genética no gene da ADAMTS13 - Idade adulta precoce - Paridade
FAKHOURI, F. et al. (Artigo 2)	- Mutação em genes envolvidos no controle da via alternativa do complemento - Baixos níveis de C3 - Idade adulta precoce - Idade gestacional -Paridade
STELLA, C. L. et al. (Artigo 3)	- PTT em gestações anteriores -Idade gestacional
FAKHOURI, F. et al. (Artigo 4)	- Mutação em um dos 3 genes (CFH, CFI, MCP) que codificam proteínas reguladoras da via alternativa do complemento
MARTIN JR, J. N. et al. (Artigo 5)	- Pré-eclâmpsia - Período gestacional.
LATTUADA, A. et al. (Artigo 6)	- Diminuição da atividade de ADAMTS13

Fonte: Elaborado pelos autores. PubMed, 2003-2014.

Para maior compreensão dos fatores relacionados às MATs na gestação, as evidências também foram categorizadas no tocante ao diagnóstico diferencial (Quadro 4).

O período gestacional de ocorrência das MATs apresentou diferentes incidências entre as microangiopatias. Martin Jr et al. (2008) evidenciaram uma maior predileção para PTT na segunda metade da gestação, sobretudo o segundo trimestre gestacional, correspondendo a mais da metade dos casos; a mesma ocorrência foi corroborada por Stella et al. (2009) e Moatti-Cohen et al. (2012). Em contrapartida, a ocorrência de SHUa apresentou-se superior no período pós-parto, conforme evidenciado por Fakhouri et al. (2010).

Quadro 4 - Fatores que auxiliam no diagnóstico diferencial das MATs. PubMed (2003 a 2014).

Autores	HELLP	PTT	SHUa
LATTUADA, Antonella et al. (Artigo 6)	- Maior acometimento hepático - Antitrombina e D-dímero anormais - Atividade de ADAMTS 13 diminuída, porém maior que 10% - Ausência de gmFvW no plasma	- Maior acometimento do SNC - Antitrombina e D-dímero Normal - ADAMTS13 diminuída ou menor que 10% - Presença de gmFvW no plasma	
MARTIN JR, James N. et al. (Artigo 5)	- Idade gestacional tardia	- Idade gestacional precoce	
STELLA, Caroline L. et al. (Artigo 3)	-Atividade de ADAMTS13 maior que 10% -Transaminases hepáticas significativamente elevadas	- Atividade de ADAMTS13 menor que 10% -Idade gestacional Precoce -Transaminases hepáticas normais ou levemente elevadas	-Pós Parto -Transaminases hepáticas normais ou levemente elevadas

Fonte: Elaborado pelos autores. PubMed, 2003-2014.

A PTT sobreposta a PE/HELLP apresentou ocorrência significativamente mais tardia, na gestação, se comparada à PTT, sem evidências para PE/HELLP ($28,9 \pm 8$ semanas vs $23,6 \pm 9$ semanas, $p < 0,05$), por volta do segundo e terceiro trimestres precoces (MARTIN Jr et al., 2008). De fato, a síndrome HELLP apresenta ocorrência mais tardia no período gestacional, como evidenciado por Sibai et al. (1992), em um estudo com 442 gestações com HELLP, em que 89% ocorreram a partir das 27 semanas gestacionais. Shamseddine et al. (2004)

concluíram que a hipótese diagnóstica de PTT deve ser levantada, se a microangiopatia trombótica se desenvolver na primeira metade da gestação (idade gestacional média de 23,5 semanas), uma vez que PE/HELLP se desenvolvem mais tardiamente e SHUa desenvolve-se tipicamente no período pós-parto.

A sobreposição entre PTT e PE/HELLP também esteve relacionada ao aumento significativo da mortalidade materna, se comparada a PTT sem evidências para PE/HELLP (44,4% vs 21,8%, $p < 0,02$) (MARTIN JR et al., 2008). Da mesma forma, a mortalidade materna foi significativamente elevada nas pacientes que desenvolveram PTT pela primeira vez na gestação, se comparada com a doença recorrente (26% vs 10,7%). Provavelmente, este aumento da mortalidade materna está relacionado ao atraso no início da terapêutica adequada, em decorrência da confusão diagnóstica, conforme demonstrado por Stella et al. (2009), em que 85,7% dos casos PTT/SHU atendidos nos serviços de emergência e de triagem obstétrica foram inicialmente diagnosticados como outras condições clínicas e a PE/HELLP como principais diagnósticos iniciais. Além disso, os resultados materno-fetais mostraram-se mais favoráveis, quanto menor o período de latência do diagnóstico ao início da plasmaférese. Apesar do período gestacional apresentar essa evidente diferenciação entre as microangiopatias, tornando-se um fator de ajuda na suspeição diagnóstica, tanto a PTT como a SHUa podem desenvolver-se em qualquer momento do período gestacional, conforme observado nos artigos desta revisão.

Diferenciação laboratorial também foi evidenciada para pacientes com PTT associada a PE/HELLP, como anemia menos grave, uma menor relação entre LDH e AST, além de AST inicial e seu pico de valores 2 à 4 vezes maior, em comparação às pacientes TTP, sem pré-eclâmpsia (MARTIN JR et al., 2008). Relação de proporcionalidade entre elevação de enzimas hepáticas e a trombocitopenia também pode ser uma ferramenta para o diagnóstico diferencial na síndrome HELLP (STELLA et al., 2009).

Lattuada et al. (2003) também evidenciaram maior comprometimento hepático em pacientes com HELLP, mas, em contrapartida, ocorreu maior comprometimento neurológico em pacientes com PTT. Enfatizaram que, na PTT, a anemia e a trombocitopenia são mais severas, quando comparadas na síndrome HELLP. Auxiliam, ainda no diagnóstico, os níveis de antitrombina e D-dímero, que estão alterados na HELLP, sinais de coagulação intravascular compensada, e são normais na PTT, sinais de coagulação intravascular descompensada.

A PTT iniciada na gestação apresentou também diferenciação com relação à doença recorrente. A primeira apresentou valores médios mais baixos de hematócrito (19% vs 25%) e

hemoglobina (6,8 vs 11,4 g/dL), comparados com os casos de doença recorrente ($p < 0,02$) (MARTIN JR et al., 2008). Revelando que, além de maior morbidade devido ao atraso diagnóstico, também existe perfil hematológico mais grave, na doença iniciada na gravidez.

A SHUa na gestação esteve associada a grave comprometimento renal, com necessidade de realização de hemodiálise, em 81% das pacientes na fase aguda da doença; além de evolução para doença renal terminal, em mais da metade dos casos. Em contraste, nenhuma das pacientes apresentaram sintomas neurológicos, e a trombocitopenia foi moderada em 40% delas. Ademais, os níveis séricos de C3 foram baixos, no momento da primeira avaliação do complemento, em 57% das pacientes (FAKHOURI et al., 2010).

No entanto, Siegler; Oakes (2005) alertam para o fato de que podem, também, ocorrer manifestações extra-renais associadas. Embora a evidência clínica de microangiopatia trombótica seja limitada aos rins, sintomas neurológicos, por exemplo, podem também estar presentes. Guiar o diagnóstico diferencial baseado na principal manifestação clínica é um caminho. No entanto, as manifestações hepáticas, neurológicas e renais, não são exclusivas de HELLP, PTT e SHUa, respectivamente.

A importância da ativação da via alternativa, na gênese da P-SHUa, pode explicar a alta incidência de mutações que ocorrem na regulação da via alternativa C3 convertase, em pacientes com SHUa na gestação. Essa desregulação do complemento pode apresentar sua maior proeminência no período pós-parto, quando já não existe a compensação por fatores reguladores do complemento fetais, herdados pelo pai, além de processos inflamatórios devido ao parto, lançamento na circulação materna de células fetais, infecções e hemorragias conduzem a ativação da via alternativa, que, na ausência de mecanismos reguladores eficazes, em última análise, induz pós-parto SHUa. A distribuição diferente das mutações gene do fator H, entre casos de SHUa na gestação e não relacionada a gestação, necessita ainda elucidação, mas sugere que existe significância fisiopatológica.

A atividade da metaloproteinase ADAMTS13 apresentou diferença entre mulheres com PTT, se comparadas às acometidas por HELLP. Lattuada et al. (2003) evidenciaram que gestantes com síndrome HELLP apresentavam níveis de ADAMTS-13 menores do que as gestantes saudáveis; mas, que a atividade da metaloproteinase era sempre superior a 10%, diferente do que é encontrado na PTT, quando os níveis de atividade são, por vezes, indetectáveis ou menores que 10%. No entanto, enfatizam que, níveis superiores a 10% não excluem o diagnóstico de PTT. O estudo ainda faz análise dos níveis plasmáticos dos grandes multímeros do fator de VonWillebrand (gmFvW); os resultados mostram que as pacientes com HELLP não possuem no seu plasma gmFvW, diferente das pacientes com PTT, em que

os grandes multímeros são encontrados no plasma. A possível explicação para isso é que níveis superiores a 10% da atividade da ADAMTS13, na HELLP, são suficientes para evitar a presença dos gmFvW no plasma.

Moatti-Cohen et al. (2012) observaram que a PTT na gestação estava relacionada, em sua maioria, às adultas jovens, com média de idade de 29 anos; 75% delas pertenciam ao grupo étnico brancos. Mostraram que 76% das mulheres eram primigestas. Sibai et al. (1992) também evidenciaram, proporcionalmente, uma maior relação com grupo étnico brancos em pacientes acometidas com HELLP, além de idade média de acometimento semelhante (24.4 ± 5.6 anos). Da mesma forma, o valor médio para idade materna foi semelhante em pacientes com SHUa na gestação, conforme demonstrado por Fakhouri et al. (2010). Em contrapartida, o mesmo estudo evidenciou que somente em 38% das pacientes eram primigestas.

Os resultados para os recém-nascidos estavam fortemente relacionados à idade gestacional, com o primeiro e o segundo trimestres apresentando maior morbimortalidade fetal. Segundo os autores, 76% das gestantes tinham a forma adquirida da PTT, eram autoimunes, e 24%, a forma herdada, Síndrome Upshaw-Schulman (USS); paciente com a USS tinham em comum, mutações na ADAMTS13, que afetava a sua síntese (MOATTI-COHEN, 2012).

Entre os artigos que destacaram a desregulação do complemento como fator predisponente, Fakhouri et al. (2010) evidenciaram mutações em genes do complemento em 86% das pacientes com SHUa na gestação, sendo as mutações nos genes do fator H a mais comum. A porcentagem de mutações localizadas no segmento SCR19-20 do gene do fator H foi significativamente menor em pacientes com SHUa associada a gravidez, em comparação àquelas com SHUa não relacionada a gestação.

Mutações em SCR19-20 do *fator H* e em genes do *fator I* foram associados com uma menor frequência de P-SHUa, em comparação com mutações no *C3*, *MCP* e segmento SCR1-18 do *fator H*. Ainda, o risco relacionado ao desenvolvimento de SHUa na gestação em pacientes com essas mutações de genes reguladores do complemento era maior na segunda gestação.

Em 2008, Fakhouri et al. estudaram pacientes com HELLP e concluíram que existia um controle anormal da via alternativa do complemento, identificando mutações em genes do fator H e do fator I. Chama a atenção, nesse estudo, a mutação no gene MCP A304V, já que essa mutação tem sido relatada em paciente com Síndrome Hemolítica-Urêmica atípica. Assim, apesar de SHUa e síndrome HELLP serem duas MATs distintas, o estudo indicou, que

a síndrome HELLP pode ser parte do espectro de expansão das desordens associadas a desregulação da via alternativa do complemento.

Ficou claro, durante a leitura dos vários estudos, que existe dualidade nas pesquisas. De um lado as que procuram aproximar HELLP, PTT e SHUa dentro de um único espectro, categorizando suas semelhanças clínicas e, sobretudo, fisiopatológicas. É o caso de estudos feitos em paciente que tinham critérios diagnósticos para HELLP, mas os autores procuravam semelhanças que pudessem aproximar das outras microangiopatias. Nesse sentido, Lattuada et al. (2003) procuraram mostrar que as manifestações microangiopáticas das pacientes podiam estar associadas à diminuição da atividade de ADAMTS13 (bem estabelecido em pacientes com PTT); Fakhouri et al. (2008) apontaram que existe evidência de mutações em genes que causam desregulação na via alternativa do complemento (documentado na fisiopatologia da SHUa). Do outro lado, estão as pesquisas que enfocam a importância de se estabelecer o diagnóstico definitivo, pois tratar esse grupo de doenças dentro de um mesmo espectro aumenta a morbimortalidade das pacientes, sobretudo, devido à diferença no tratamento, conforme enfatizado por Stella et al. (2009), que indicam as condutas terapêuticas diferentes para PTT e SHUa. No entanto, não há discordância entre os autores quanto à resolução da gestação, como conduta primordial, na condução de pacientes com síndrome HELLP.

A análise dos artigos chama atenção para que diante de uma gestante com anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia, deve-se incluí-la nas microangiopatias trombóticas, pois muitas vezes, diante de estados interseccionais e de dúvida clínica, a conduta baseada apenas na frequência epidemiológica sem a hipótese de diferenciação diagnóstica, entre todo o espectro de doenças do grupo das MATs, pode frustrar os esforços, bem como resultar consequências graves para o binômio mãe-feto. Essa dúvida pode ocorrer, por exemplo, em pacientes que têm diagnóstico para HELLP e, em seguida, evoluem com piora da função neurológica. Teria essa paciente síndrome HELLP e posteriormente evoluído com PTT? Ou é possível que desde o começo das manifestações clínicas já fossem parte da púrpura trombocitopênica trombótica? De fato, ainda não existe resposta para tais questionamentos.

4.3 Síntese do conhecimento acerca dos fatores relacionados às microangiopatias trombóticas na gestação

A gestação é um fator que pode precipitar a ocorrência de uma microangiopatia trombótica (MAT), que embora não seja um evento comum, é de elevada morbimortalidade

materna e fetal, necessitando ser guiada de maneira rápida e precisa. As MATs podem ser agrupadas em subtipos principais, como os relacionados à deficiência de ADAMTS13, a desregulação do complemento, ou ainda de mecanismo desconhecido ou indeterminado.

É de fundamental importância atentar para a possibilidade da ocorrência de uma MAT em uma gestante, testes laboratoriais rápidos, específicos e sensíveis para estabelecer o diagnóstico são potencialmente úteis para o manejo das pacientes. Mas, por vezes, a diferenciação entre as três grandes síndromes microangiopáticas é de difícil execução, permanecendo a penumbra de estados interseccionais ou indiferenciados, sendo, muitas vezes, a terapêutica suportiva a maneira mais eficaz de manejo de tais afecções.

Durante o estudo foi observado que a microangiopatia mais prevalente na gestação é a síndrome HELLP, seguida pela PTT e pela SHUa; e que alguns fatores estão bem relacionados à ocorrência dessas: a diminuição da atividade da metaloproteinase ADAMTS13 e mutações genéticas que alteram as proteínas reguladoras da via alternativa do complemento.

Apesar da maioria dos artigos terem utilizado desenhos metodológicos de forte evidência para realização dos estudos, devido a raridade das patologias em questão e da dificuldade de estudo mais aprimorado durante a gestação, muitas evidências não puderam ser comprovadas com significância estatística. Ademais, nenhum estudo analisado nesta revisão foi realizado em âmbito nacional. Isso demonstra a importância da realização de pesquisas para compreensão dessas patologias em nossa população, a qual apresenta características demográficas bem distintas das utilizadas nos referidos artigos.

Consideramos relevante a proposta de buscar evidências na literatura acerca dos fatores relacionados às microangiopatias trombóticas, visto que possibilita maior conhecimento sobre o assunto e ajudará aos profissionais obstétricos na tomada de decisões. Acreditamos que é um tema pouco lembrado na teoria, mas que por muitas vezes, deve ser lembrado durante o raciocínio clínico, para estabelecer diagnóstico com pré-eclampsia grave, condição mais frequente e que pode, em muitas situações, ser complicada pelas microangiopatias trombóticas.

Durante nossa pesquisa, observamos que a produção científica que envolvesse o tema microangiopatias trombóticas na obstetrícia é deficiente, durante os anos de 2003 à 2014. Ainda assim, julgamos que a maior parte estudos encontrados não eram estudos com evidência suficiente para sanar todas as nossas dúvidas e anseios sobre a temática, bem como, em sua maioria, eram compostos por relato de casos ou pequena série de casos. Acreditamos que grandes estudos de coorte prospectivos são possíveis na esfera nacional, com apoio multicêntrico.

Referências

BARTON, J. R. et al. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 167, n. 6, p. 1538-1543, 1992.

BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C. A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Soc**, v. 5, n. 11, p. 121-36, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Gestação de alto risco: manual técnico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

EL DIB, R. P. Como praticar a medicina baseada em evidências. **Jornal Vascular Brasileiro**, Porto Alegre, v. 6, n. 1, p. 1-4, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jvb/v6n1/v6n1a01.pdf>>. Acesso em 15 out. 2014.

FAKHOURI, F.; VERCEL, C.; FRÉMEAUX-BACCHI, V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 7, n. 12, p. 2100-2106, 2012.

FAKHOURI, F. et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 21, n. 5, p. 859-867, 2010.

FAKHOURI, F. et al. Factor H, membrane cofactor protein, and factor I mutations in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. **Blood**, v. 112, n. 12, p. 4542-4545, 2008.

FAKHOURI, F. et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. **Blood**, v. 106, n. 6, p. 1932-1937, 2005.

FEBRASGO. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. **Manual de Orientação Gestação de Alto Risco**. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, 2011.

GABERT, Harvey A.; MILLER JR, Joseph M. Renal disease in pregnancy. **Obstetrical & gynecological survey**, v. 40, n. 7, p. 449-461, 1985.

GALVAO, C. M.; SAWADA, N. O.; MENDES, I. A. C. A busca das melhores evidências. **Rev Esc Enferm USP**, v. 37, n. 4, p. 43-50, 2003.

GIANVITI, A. et al. Risk factors for poor renal prognosis in children with hemolytic uremic syndrome. **Pediatric Nephrology**, v. 18, n. 12, p. 1229-1235, 2003.

GUYATT, G. et al. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. **Jama**, v. 268, n. 17, p. 2420-2425, 1992.

HARAM, K.; SVENDSEN, E.; ABILDGAARD, U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A review. **BMC pregnancy and childbirth**, v. 9, n. 1, p. 8, 2009.

HUSSEIN, W.; LAFAYETTE, R. A. Renal function in normal and disordered pregnancy. **Current opinion in nephrology and hypertension**, v. 23, n. 1, p. 46-53, 2014.

KAVANAGH, D.; GOODSHIP, T. H.J.; RICHARDS, A. Atypical haemolytic uraemic syndrome. **British medical bulletin**, v. 77, n. 1, p. 5-22, 2006

KIRKPATRICK, C. A. The HELLP syndrome. **Acta clinica Belgica**, v. 65, n. 2, p. 91-97, 2010.

LATTUADA, A. et al. Mild to moderate reduction of a von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) in pregnant women with HELLP microangiopathic syndrome. **Haematologica**, v. 88, n. 9, p. 1029-1034, 2003.

MANNUCCI, P. M. et al. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. **Blood**, v. 98, n. 9, p. 2730-2735, 2001.

MARTIN JR, J. N. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 199, n. 2, p. 98-104, 2008.

MEDEIROS, L. R.; STEIN, A. Níveis de evidência e graus de recomendação da medicina baseada em evidências. **Revista AMRIGS**, v. 46, n. 1, p. 2, 2002.

MIHU, D. et al. HELLP syndrome-a multisystemic disorder. **Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases**, v. 16, n. 4, p. 419, 2007.

MOAKE, J. L. et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. **The New England journal of medicine**, v. 307, n. 23, p. 1432, 1982.

MOATTI-COHEN, M. et al. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. **Blood**, v. 119, n. 24, p. 5888-5897, 2012.

NORIS, M.; REMUZZI, G. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. **American Journal of Transplantation**, v. 10, n. 7, p. 1517-1523, 2010.

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. 460-477, 2005.

RAZZAQ, S. Hemolytic uremic syndrome: an emerging health risk. **Am Fam Physician**, v. 74, n. 6, p. 991-6, 2006.

REUBINOFF, B. E.; SCHENKER, J. G. HELLP syndrome—a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count—complicating preeclampsia-eclampsia. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 36, n. 2, p. 95-102, 1991.

ROSE, K. L. et al. Factor I is required for the development of membranoproliferative glomerulonephritis in factor H-deficient mice. **Journal of Clinical Investigation**, v. 118, n. 2, p. 608-618, 2008.

RUGGERI, Z. M. et al. Multimeric composition of factor VIII/von Willebrand factor following administration of DDAVP: implications for pathophysiology and therapy of von Willebrand's disease subtypes. **Blood**, v. 59, n. 6, p. 1272-1278, 1982.

SADLER, J. E. et al. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. **ASH Education Program Book**, v. 2004, n. 1, p. 407-423, 2004.

SALMON, J. E. et al. Mutations in complement regulatory proteins predispose to preeclampsia: a genetic analysis of the PROMISSE cohort. **PLoS medicine**, v. 8, n. 3, p. e1001013, mar. 2011.

SHAMSEDDINE, A. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: report of four cases and literature review. **Journal of clinical apheresis**, v. 19, n. 1, p. 5-10, 2004.

SIBAI, B. M. Imitators of severe pre-eclampsia. In: **Seminars in perinatology**. WB Saunders, v.33, n.3, p. 196-205, 2009.

SIBAI, B. M. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. **Obstetrics & Gynecology**, v. 103, n. 5, Part 1, p. 981-991, 2004.

SIBAI, B. M. et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 169, n. 4, p. 1000-1006, 1993.

SIBAI, B. M. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing?. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 162, n. 2, p. 311-316, 1990.

SIEGLER, R.; OAKES, R. Hemolytic uremic syndrome; pathogenesis, treatment, and outcome. **Current opinion in pediatrics**, v. 17, n. 2, p. 200-204, 2005.

SOUZA, A. I.; BATISTA FILHO, M.; FERREIRA, L. O. C. Alterações hematológicas e gravidez. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 24, n. 1, p. 29-36, 2002.

STELLA, C. L. et al. The diagnostic dilemma of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in the obstetric triage and emergency department: lessons from 4 tertiary hospitals. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 200, n. 4, p. 381. e1-381. e6, 2009.

TONACO, L. C. et al. Púrpura trombocitopênica trombótica: o papel do fator von Willebrand e da ADAMTS13. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 2, p. 155-161, 2010.

TSAI, Han-Mou. The molecular biology of thrombotic microangiopathy. **Kidney international**, v. 70, n. 1, p. 16-23, 2006 (a).

TSAI, Han-Mou. Current concepts in thrombotic thrombocytopenic purpura. **Annual review of medicine**, v. 57, p. 419, 2006 (b).

VESELY, S. K. et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. **Blood**, v. 102, n. 1, p. 60-68, 2003.

ZIPFEL, P. F.; SKERKA, C. Complement dysfunction in hemolytic uremic syndrome. **Current opinion in rheumatology**, v. 18, n. 5, p. 548-555, 2006.

Anexo

INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS (Ursi, 2005)

IDENTIFICAÇÃO	
Título do artigo	
Título do periódico	
Autores	Nome _____ Local de trabalho _____ Graduação _____
País	
Idioma	
Ano de publicação	
INSTITUIÇÃO SEDE DO ESTUDO	
<input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Universidade <input type="checkbox"/> Centro de pesquisa <input type="checkbox"/> Instituição única <input type="checkbox"/> Pesquisa multicêntrica <input type="checkbox"/> Outras instituições <input type="checkbox"/> Não identifica o local	
TIPO DE PUBLICAÇÃO	
<input type="checkbox"/> Publicação de enfermagem <input type="checkbox"/> Publicação médica <input type="checkbox"/> Publicação de outra área de saúde. Qual?	
CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DO ESTUDO	
1. Tipo de publicação	1.1 Pesquisa de campo <input type="checkbox"/> Abordagem quantitativa <input type="checkbox"/> Delineamento experimental <input type="checkbox"/> Delineamento quase-experimental <input type="checkbox"/> Delineamento não-experimental <input type="checkbox"/> Abordagem qualitativa 1.2 Demais pesquisas <input type="checkbox"/> Revisão de literatura <input type="checkbox"/> Relato de experiência <input type="checkbox"/> Outras
2. Objetivo ou questão de investigação	
3. Amostra	3.1 Seleção <input type="checkbox"/> Randômica <input type="checkbox"/> Conveniência <input type="checkbox"/> Outra _____ 3.2 Tamanho (n) <input type="checkbox"/> Inicial _____ <input type="checkbox"/> Final _____ 3.3 Características Idade _____ Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Raça _____ Diagnóstico _____

	Tipo de cirurgia _____ 3.4 Critérios de inclusão/exclusão dos sujeitos _____
4. Tratamento dos dados	
5. Intervenções realizadas	5.1 Variável independente _____ 5.2 Variável dependente _____ 5.3 Grupo controle: sim () não () 5.4 Instrumento de medida: sim () não () 5.5 Duração do estudo _____ 5.6 Métodos empregados para mensuração da intervenção _____
6. Resultados	
7. Análise	7.1 Tratamento estatístico _____ 7.2 Nível de significância _____
8. Implicações	8.1 As conclusões são justificadas com base nos resultados _____ 8.2 Quais são as recomendações dos autores _____
9. Nível de evidência	
AValiação do Rigor Metodológico	
Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado, sujeitos participantes, critérios de inclusão/exclusão, intervenção, resultados)	
Identificação de limitações ou vieses	