

## INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EM PACIENTES COM SÍNDROME HELLP

### ACUTE RENAL FAILURE IN PATIENTS WITH HELLP SYNDROME

Silvia Maria Dorigoni<sup>1</sup>, José Geraldo Lopes Ramos<sup>2</sup>, Sérgio Martins Costa<sup>2</sup>, Joana Prestes Garcez<sup>3</sup>, Elvino Barros<sup>4</sup>

#### RESUMO

A síndrome HELLP ocorre em gestantes ou puérperas e é caracterizada pelo surgimento de hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia. Desenvolve-se em aproximadamente 10% das gestantes com pré-eclâmpsia, sendo mais freqüente entre a 22<sup>a</sup> e a 36<sup>a</sup> semana de gestação. Insuficiência renal aguda é uma complicação freqüente e grave nessas pacientes. O objetivo deste estudo foi avaliar, em pacientes com síndrome HELLP, a prevalência de insuficiência renal aguda e estudar fatores a ela associados. Foram estudadas 49 gestantes com síndrome HELLP, internadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de janeiro de 1990 a fevereiro de 2000. A elevação da creatinina sérica acima de 1,5 mg/dL foi o critério utilizado para definir insuficiência renal aguda. As pacientes foram divididas em dois grupos: grupo 1 – pacientes que apresentaram insuficiência renal aguda; e grupo 2 – pacientes que não apresentaram alteração da função renal. O grupo 1 foi constituído de 23 pacientes (46,9%), dos quais 13 (26,6%) recuperaram gradualmente a função renal, e 10 (20,4%) necessitaram de tratamento dialítico. Dos pacientes submetidos à diálise, três recuperaram função renal, e três permaneceram em hemodiálise crônica (6,1%) por danos renais irreversíveis. Ocorreram seis óbitos (12,2%): cinco deles (10,2%) nas pacientes do grupo que desenvolveu insuficiência renal. Concluímos que a insuficiência renal aguda e crônica foi uma complicação freqüente e grave da síndrome HELLP nas gestantes estudadas. As pacientes submetidas à diálise apresentaram maior morbimortalidade e pior prognóstico. Essa situação pode levar à insuficiência renal terminal, com necessidade de diálise crônica indefinidamente, com graves repercussões clínicas, econômicas e sociais.

**Unitermos:** Síndrome HELLP, gestantes, insuficiência renal.

#### ABSTRACT

HELLP syndrome occurs in pregnant and puerperal women and is characterized by hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count. It is present in approximately 10% of pregnant women with pre-eclampsia, being more frequent between the 22<sup>nd</sup> and 36<sup>th</sup> weeks of pregnancy. Acute renal failure is a severe and relatively common complication associated with this syndrome. The objective of this study was to evaluate, in patients with HELLP syndrome, the prevalence of and factors associated with acute renal failure. We studied 49 pregnant women with HELLP syndrome admitted to Hospital de Clínicas de Porto Alegre between January 1990 and February 2000. Increased serum creatinine levels higher than 1.5 mg/dL were the standard

<sup>1</sup> Médica nefrologista. Mestre em Nefrologia, Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Nefrologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

<sup>2</sup> Professor adjunto, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, UFRGS, Porto Alegre, RS.

<sup>3</sup> Médica. Ex-bolsista, Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.

<sup>4</sup> Professor adjunto, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Elvino Barros, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS. Tel.: (51) 2101.8295. E-mail: ebarros@hcpa.ufrgs.br.

used to define acute renal failure. The patients were divided into two groups: group 1 – patients who developed acute renal failure; group 2 – patients who did not present changes in renal function. Group 1 was composed of 23 (46.9%) patients, of which 13 (26.6%) gradually recovered renal function, but 10 patients (20.4%) required hemodialysis. Among patients requiring dialysis, three recovered renal function and three remained in chronic hemodialysis (6.1%) due to irreversible renal damage. There were six deaths (12.2%), five (10.2%) of them in patients belonging to the group that developed renal failure. We concluded that acute and chronic renal failure was a frequent and severe complication of HELLP syndrome in the pregnant patients under investigation. The patients requiring dialysis presented a worse prognostic with higher morbidity and mortality rates. That situation can lead to terminal renal failure with need of chronic dialysis indefinitely, resulting in serious clinical, social and economic consequences.

**Keywords:** HELLP syndrome, pregnant women, renal failure.

### INTRODUÇÃO

A síndrome HELLP (sigla oriunda de *hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets*) é uma doença multissistêmica, caracterizada por hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia (1-3). Ocorre em 10 a 20% das mulheres com pré-eclampsia, a maioria entre a 22<sup>a</sup> e a 36<sup>a</sup> semana de gestação (4,5). A severidade da síndrome HELLP está inversamente relacionada à idade gestacional (6) e associada à alta morbimortalidade materno-fetal, sendo responsável por 3 a 5% das mortes maternas (7,8).

A patogênese da síndrome HELLP ainda não está totalmente elucidada. Provavelmente, assim como na pré-eclampsia, está relacionada à lesão celular endotelial, vasoconstrição difusa, depósitos de microtrombos e obstrução de microvasculatura que predispõe à agregação plaquetária e trombocitopenia (8). As complicações da síndrome HELLP envolvem principalmente os sistemas renal, hepático e hematopoiético.

A insuficiência renal aguda (IRA) é complicação freqüente, grave e acomete aproximadamente uma em cada cinco gestantes portadoras de síndrome HELLP (4). Essa complicação tem amplo espectro: vai desde episódios assintomáticos, diagnosticados por pequenas elevações de uréia e creatinina e situações reversíveis, como necrose tubular aguda, até lesões mais graves, como necrose cortical bilateral (9).

A prevalência de IRA em pacientes com HELLP é variável nas diversas séries publicadas (5). Estudos realizados em hospital terciário de grande porte, no México, relatam desenvolvimento de IRA em 20% das pacientes com síndrome HELLP (10). Na Turquia, 15,7% dos casos de IRA, no período de 1983 a 1997, ocorreram em pacientes com síndrome HELLP (11). Em países mais desenvolvidos, os índices variam de 2 a 7,3%, com necessidade de tratamento dialítico em 31% das pacientes acometidas (12).

A necrose tubular aguda é a principal causa de IRA em pacientes com síndrome HELLP (9). Ocorre devido a fatores isquêmicos e tóxicos que levam a lesão e morte das células tubulares renais (10,13,14). Indiscutivelmente, a hipovolemia é o principal fator associado à isquemia tubular e à necrose tubular aguda (15,16). A hipovolemia é o principal ponto de intervenção médica no sentido de evitar a IRA. Além disso, eventos como falência hepática, hiperbilirrubinemia, infecções, sepse e uso de antibióticos agravam a insuficiência renal (12).

Este estudo tem como objetivo avaliar o desenvolvimento de IRA, necessidade de tratamento dialítico e evolução para insuficiência renal crônica (IRC) em pacientes com síndrome HELLP.

### PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado estudo de casos de pacientes com diagnóstico de síndrome HELLP, através do qual se avaliou, como principais desfechos, o desenvolvimento de IRA, IRC e mortalidade.

Foram selecionadas pacientes atendidas no Centro Obstétrico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) que apresentaram síndrome HELLP, no período de janeiro de 1990 a fevereiro de 2000.

As pacientes foram divididas em dois grupos: pacientes com síndrome HELLP que desenvolveram IRA (grupo 1) e pacientes com síndrome HELLP sem desenvolvimento de IRA (grupo 2). O diagnóstico de IRA foi baseado nos níveis de creatinina sérica. Consideramos IRA quando os valores eram maiores ou iguais a 1,5 mg/dL em pacientes sem história de alteração prévia da função renal.

Os critérios de inclusão foram a presença de três ou mais dos seguintes exames alterados: (1)

trombocitopenia: contagem plaquetária < 150.000 células/mm<sup>3</sup>; (2) evidência de disfunção hepática: transaminase glutâmica oxalacética (TGO) ≥ 36 UI/L e transaminase glutâmica pirúvica (TGP) ≥ 36 UI/L (valores de referência do HCPA); (3) bilirrubinas totais acima de 1,2 mg/dL; (4) evidência de hemólise: anemia progressiva, desidrogenase láctica (LDH) ≥ 600 UI/L, presença de esquizócitos em sangue periférico.

Foram excluídas pacientes com perda de seguimento após alta hospitalar e pacientes com insuficiência renal prévia à gestação, definidas como aquelas com creatinina maior ou igual a 1,5 mg/dL.

As pacientes foram avaliadas quanto às variáveis: idade materna (em anos); idade gestacional (em semanas); raça (branca ou negra); paridade (nuliparidade ou não); presença de pressão arterial elevada, na admissão; história de hipertensão arterial sistêmica (HAS); realização de pré-natal; tipo de parto; sintomas apresentados hematócrito (%); leucócitos (células/mm<sup>3</sup>); contagem plaquetária (células/mm<sup>3</sup>); LDH sérica (UI/L); fibrinogênio sérico (mg/dL); aspartato aminotransferase (AST) sérica (UI/L); alanina aminotransferase (ALT) sérica (UI/L); bilirrubina total sérica (mg/dL); bilirrubina direta (mg/dL); uréia sérica (mg/dL); creatinina sérica (mg/dL); proteínas urinárias em 24 horas (mg); ácido úrico sérico (mg/dL); necessidade de transfusão sangüínea; uso de sulfato de magnésio; uso de anti-hipertensivo; uso de antibióticos; desenvolvimento de IRA; necessidade de tratamento dialítico; desenvolvimento de IRC; óbito; peso do recém-nascido (gramas); Apgar do recém-nascido; morte fetal.

### Análise estatística

Na análise estatística, a descrição das variáveis quantitativas foi realizada através da média e desvio padrão e mediana (amplitude interquartil) na presença de assimetria. Para os dados categóricos, utilizamos a frequência absoluta e a percentual. As médias foram comparadas através do teste *t* de Student para amostras independentes. As variáveis qualitativas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado (com correção de Yates) e pelo teste exato de Fisher, quando necessário. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ). Os dados foram analisados pelos programas Epi Info versão 6.04c e *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 10.0.

## RESULTADOS

Foram selecionadas 49 gestantes com diagnóstico de síndrome HELLP, sendo que 45 preencheram, pelo

menos, três critérios para o diagnóstico, e quatro apresentaram dois critérios, sendo consideradas portadoras de HELLP incompleto (HELL ou ELLP). Todas as pacientes apresentaram plaquetopenia.

Do total de gestações, 47 foram únicas, e em duas houve fetos gemelares, totalizando 51 fetos. Nenhuma paciente da amostra apresentou mais de uma gestação incluída no estudo.

Entre as gestantes, 39 eram brancas (79,6%) e 10 eram negras (20,4%).

Do total de pacientes, 23 foram encaminhadas de cidades do interior, devido à gravidade dos casos, sendo oito delas transferidas no pós-parto.

As características gerais das pacientes podem ser observadas na tabela 1.

Os dados clínicos e laboratoriais relacionados ao diagnóstico de síndrome HELLP estão expostos nas tabelas 2 e 3 e na figura 1.

**Tabela 1. Características gerais das gestantes com síndrome HELLP\***

Idade (anos)	26,98 ± 7,01
Idade gestacional (semanas)	31,6 ± 5,73
Hipertensão prévia, n (%)	5 (10,2%)
Raça branca, n (%)	39 (79,6%)
Hipertensão na admissão, n (%)	41 (83,7%)
Com acompanhamento pré-natal, n (%)	36 (73,5%)
Gestantes nulíparas, n (%)	23 (46,9%)

\* Valores são apresentados como números absolutos (percentual) e média ± desvio padrão.

**Tabela 2. Sinais e sintomas em gestantes com síndrome HELLP\***

Sinais e sintomas	n (%)
Edema	33 (67,3%)
Náuseas e vômitos	28 (57%)
Cefaléia	26 (53,1%)
Dor epigástrica	25 (51%)
Escotomas	11 (22,4%)
Sangramentos	10 (20,4%)
Tonturas	5 (10,2%)
Convulsões	2 (4,1%)
Icterícia	1 (2%)

HELLP = hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets.

\* Os valores são apresentados como números absolutos (percentual).

## INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA E SÍNDROME HELLP

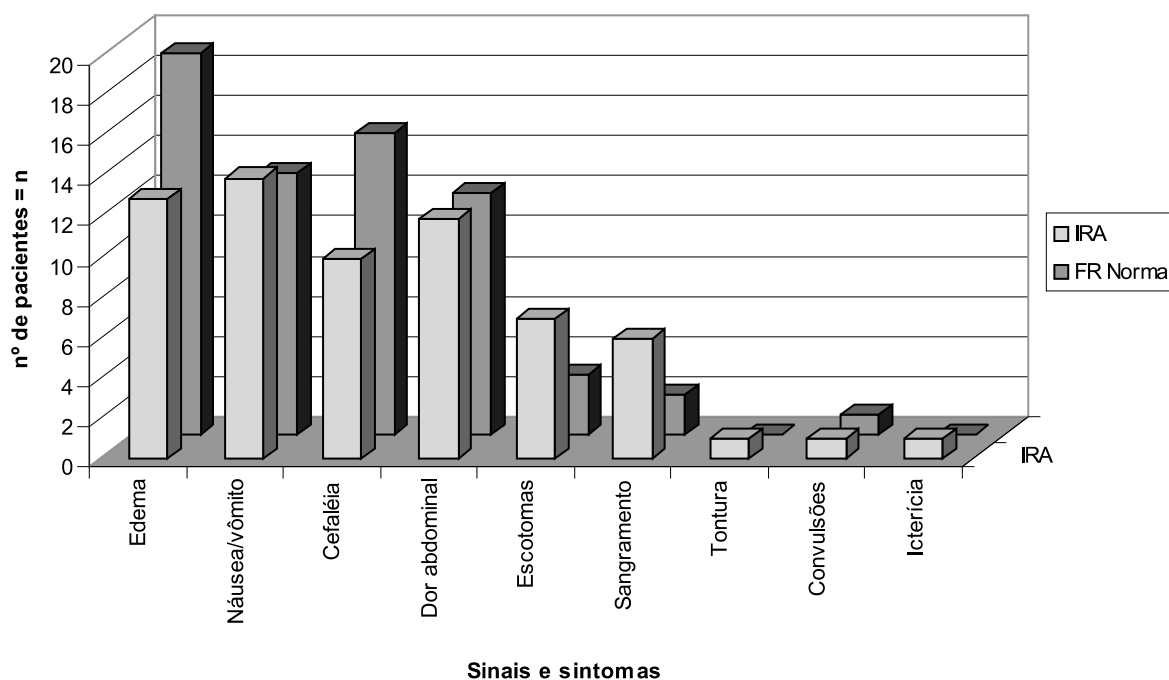
**Tabela 3.** Dados laboratoriais das gestantes com síndrome HELLP

Hematócrito (%)	26,3 ± 7,2*
Leucócitos (células/mm <sup>3</sup> )	16.489 ± 6.952
Plaquetas (células/mm <sup>3</sup> )	59.551 ± 31.383
LDH (UI/L)	1.797 ± 1.299
Tempo de protrombina (%)	71,7 ± 27,4
Fibrinogênio (mg/dL)	349 ± 163
AST (UI/L)	425 ± 445
ALT (UI/L)	246 ± 241
Uréia (mg/dL)	83 ± 67
Creatinina (mg/dL)	3,2 ± 3,4
Proteinúria (mg/24 h)	3.280 ± 4.469
Ácido úrico (mg/dL)	7,0 ± 2,2
Bilirrubina total (mg/dL)	4,9 ± 5,6
Bilirrubina direta (mg/dL)	2,8 ± 3,7

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; HELLP = hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets; LDH = desidrogenase láctica.

\* Valores são apresentados como média ± desvio padrão.

Entre as 49 pacientes, 23 apresentaram IRA (46,9%). Nesse grupo, três (6,1%) pacientes não recuperaram a função renal, evoluindo para IRC. A média de idade entre as gestantes do grupo 1 foi de 26,7 ± 7,3 anos, valores discretamente maiores do que os das pacientes que não desenvolveram complicações renais – 26,4 ± 6,8 anos ( $p = 0,560$ ). A idade gestacional nas pacientes que desenvolveram IRA foi de 32,8 ± 5,7 semanas, enquanto que, nas pacientes do grupo 2, a idade gestacional foi discretamente menor – 30,5 ± 5,6 semanas ( $p = 0,159$ ). Do total de pacientes, 15 (65,2%) do grupo 1 foram submetidas à cesariana, enquanto oito (34,8%) tiveram parto vaginal. Nas pacientes sem comprometimento renal (grupo 2), oito (30,8%) tiveram parto vaginal, e 18 (69,2%) foram submetidas à cesariana. O número de pacientes que fizeram acompanhamento pré-natal foi semelhante nos dois grupos, isto é, 17 (73,9%) no grupo 1 e 19 (73,1%) no grupo 2 ( $p = 0,734$ ). Em nenhuma paciente que teve acompanhamento pré-natal houve registro de perda de função renal ou doença renal prévia. Somente uma gestante com hipertensão arterial sistêmica prévia apresentou IRA, porém sem comprometimento renal prévio. O uso de sulfato de magnésio foi mais fre-



**Figura 1.** Sinais e sintomas em pacientes dos grupos 1 e 2.

FR = frequência respiratória; IRA = insuficiência renal aguda.

qüente entre as pacientes do grupo 2 – 23 gestantes (92%). No grupo 1, 17 (77,3%) pacientes utilizaram a referida medicação ( $p = 0,227$ ) (tabela 4).

O fator de risco estudado que relacionamos ao desenvolvimento de IRA foi o número de transfusões (tabela 5). A pré-existência de hipertensão arterial sistêmica, o uso de anti-hipertensivos e o uso de antibióticos não apresentaram diferença estatística significativa entre as pacientes com e sem IRA (tabela 5).

O uso de antibióticos foi restrito a 12 pacientes em ambos os grupos, perfazendo 52,2% das pacientes do grupo 1 e 46,2% das pacientes do grupo 2. Os antibióticos mais usados foram: gentamicina, ampicilina, cefalotina, amicacina, ceftriaxona, ceftazidima e clindamicina. Houve associações de antibióticos, mas a frequência do seu uso nos dois grupos não apresentou significância estatística.

A média dos níveis de **hematócrito** encontrados em ambos os grupos foi consideravelmente inferior ao da população em geral. A queda mais acentuada ocorreu nas pacientes do grupo 1 ( $p < 0,001$ ). O número médio de leucócitos estava elevado nos dois grupos, sem diferença estatisticamente significativa.

A plaquetopenia é o principal critério para o diagnóstico de síndrome HELLP. Todas as pacientes do estudo apresentaram número de plaquetas inferior a 150.000 células/mm<sup>3</sup>. No entanto, os valores médios do grupo de pacientes que desenvolveram IRA foram mais baixos ( $p = 0,147$ ).

**Tabela 4. Características gerais das gestantes dos grupos 1 e 2\***

Características	IRA (grupo 1) (n = 23)	Sem IRA (grupo 2) (n = 26)	p
Idade das gestantes (anos)	26,7 ± 7,3	26,4 ± 6,8	0,56
Idade gestacional (semanas)	32,8 ± 5,7	30,5 ± 5,6	0,159
Raça branca, n (%)	18 (78,3)	21 (80,8)	≅ 0,999
Raça negra, n (%)	5 (21,7)	5 (19,2)	≅ 0,999
HAS na admissão, n (%)	17 (73,9)	24 (92,3)	0,124
Acompanhamento PN, n (%)	17 (73,9)	19 (73,1)	0,734
Parto vaginal, n (%)	8 (34,8)	8 (30,8)	≅ 0,999
Cesariana, n (%)	15 (65,2)	18 (69,2)	0,995
Uso de magnésio, n (%)	17 (77,3)	23 (92)	0,227

HAS = hipertensão arterial sistêmica; IRA = insuficiência renal aguda; PN = pré-natal.

\* Valores são apresentados como números absolutos (percentual) e média ± desvio padrão.

O tempo de protrombina encontrava-se alterado, principalmente nos casos mais graves, isto é, nas pacientes do grupo 1. Essa diferença foi estatisticamente significativa. A ALT e a AST encontravam-se muito elevadas nas pacientes com síndrome HELLP, especialmente no grupo 1 (tabela 6). Elevações significativas dos níveis de bilirrubina total e sua fração direta foram observadas em ambos os grupos. Os resultados foram distribuídos por faixas (tabela 7).

As elevações de LDH encontradas no estudo foram estatisticamente significativas para o grupo de pacientes com alterações renais (grupo 1). Apesar dos distúrbios hemorrágicos da síndrome HELLP, não encontramos redução dos níveis de fibrinogênio abaixo dos níveis aceitos como normais na população em geral, nos dois grupos estudados (tabela 6).

Os níveis de uréia e creatinina, obviamente, elevaram-se de maneira significativa entre as pacientes com IRA (tabela 6).

A principal alteração encontrada no exame qualitativo de urina foi a presença de proteinúria. Nas 30 pacientes que tiveram amostras de urina analisadas, 27 apresentaram proteinúria de pelo menos duas ++. Nas pacientes do grupo 1, que desenvolveram IRA, 12 apresentaram perda protéica. As 15 pacientes do grupo 2 apresentaram proteinúria no exame qualitativo de urina. Em 19 pacientes, não foi realizado o exame qualitativo de urina (EQU). A dosagem de proteinúria na urina de 24 horas foi possível em apenas 14 pacientes. Nas pacientes do grupo 1, apenas em uma foi feita a dosa-

**Tabela 5. Fatores associados ao desenvolvimento de IRA**

Fatores	IRA (grupo 1) (n = 23)	Sem IRA (grupo 2) (n = 26)	p
HAS prévia, n (%)	1 (4,3)*	4 (15,4)	0,353
Transfusões, n (%)	19 (82,6)	12 (45,2)	0,019
Uso de antibiótico, n (%)	12 (52,2)	12 (46,2)	0,893
Não usou anti-HAS, n (%)	7 (30,4)	10 (43,5)	0,773
Uso de nifedipina, n (%)	8 (36,4)	6 (24)	0,556
Uso de captopril, n (%)	0	1 (4)	≅ 0,999
Uso de metildopa, n (%)	2 (9,1)	1 (4)	0,594
Uso de hidralazina, n (%)	5 (22,7)	7 (28)	0,893

HAS = hipertensão arterial sistêmica; IRA = insuficiência renal aguda.

\* Valores são apresentados com números absolutos (percentual).

gem, com proteinúria de 2 gramas. No grupo 2, em 13 pacientes, a proteinúria oscilou de 162 mg até 16.718 mg, sendo a mediana 2.258 mg.

Os níveis de ácido úrico encontraram-se discretamente elevados, de maneira uniforme, nos dois grupos, não atingindo significância estatística (tabela 6).

O diagnóstico de IRA foi caracterizado através do aumento de uréia e creatinina. Do total de pacientes, 23 (46,9%) apresentaram elevação dos níveis de creatinina acima de 1,5 mg/dL e uréia acima de 40 mg/dL, e 13 apresentaram IRA, com níveis máximos de creatinina de 8,2 mg/dL e uréia de 191 mg/dL, sem necessidade de diálise. Todas recuperaram função renal apenas com medidas conservadoras.

Um total de 10 pacientes preencheu critérios para tratamento dialítico, que foram: oligoanúria e/ou congestão circulatória, hiperpotassemia e acidose metabólica severa. Os níveis máximos de creatinina e uréia nessas gestantes foram de 17,7 mg/dL e 256 mg/dL, respectivamente, sendo todas as pacientes submetidas à hemodiálise, com exceção de uma paciente, que iniciou o tratamento substitutivo por diálise peritoneal intermitente por 48 horas e, após, foi submetida à hemodiálise (tabela 8).

Entre as pacientes que desenvolveram IRA e necessitaram diálise, observamos quatro casos de perda prolongada de função renal e necessidade de manutenção do tratamento dialítico. Dessas, uma paciente oligúrica em hemodiálise recuperou função renal após 1 mês, sendo retirada do tratamento substitutivo quando a creatinina atingiu 1,6 mg/dL. Três pacientes permaneceram em hemodiálise crônica, e uma delas foi a óbito durante o período dialítico por acidente vascular cerebral hemorrágico.

Seis pacientes (12,2%) evoluíram para o óbito em nosso estudo. As causas foram: choque séptico, coagulação intravascular disseminada, falência de múltiplos órgãos, síndrome da angústia respiratória do adulto e choque hipovolêmico. Ocorreram cinco (21,7%) óbitos entre as gestantes com IRA, dois entre as pacientes que dialisaram e apenas um (3,8%) no grupo sem alterações renais (tabela 8).

Das 49 gestações, nasceram 51 fetos. Duas gestações foram de fetos gemelares. A média de peso entre os fetos foi de 1.663 gramas. A média de peso dos recém-nascidos de mães com síndrome HELLP do grupo 1 foi discretamente maior do que nos recém-nascidos de mães que não apresentaram alterações na função renal, sendo 2.052 gramas no grupo 1 e 1.438 gramas no grupo 2 (tabela 9).

**Tabela 6.** Perfil laboratorial dos pacientes com síndrome HELLP\*

Exames laboratoriais	IRA (grupo 1) (n = 23)	Sem IRA (grupo 2) (n = 26)	p
Hematócrito (%)	22,0 ± 5,1	30,1 ± 5,6	< 0,001
Leucócitos (n/mm <sup>3</sup> )	18.389 ± 9.375	15.100 ± 4.127	0,118
Plaquetas (n/mm <sup>3</sup> )	52.609 ± 31.241	65.692 ± 30.798	0,147
TP (%)	57,8 ± 25,2	84,6 ± 22,9	< 0,001
LDH (UI/L)	2.511 ± 1.521	1.220 ± 692	< 0,001
Fibrinogênio (mg/dL)	358 ± 180	339 ± 147	0,741
AST (UI/L)	577 ± 560	290 ± 253	0,031
ALT (UI/L)	330 ± 295	172 ± 150	0,027
Uréia (mg/dL)	133 ± 68	38 ± 13	< 0,001
Creatinina (mg/dL)	5,7 ± 3,6	0,9 ± 0,3	< 0,001
Ácido úrico (mg/dL)	7,7 ± 2,3	6,5 ± 1,9	0,078
Bilirrubina total (mg/dL)	7,4 ± 6,7	2,7 ± 2,9	0,004
Bilirrubina direta (mg/dL)	4,4±4,4	1,4±2,3	0,006

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; HELLP = hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets; IRA = insuficiência renal aguda; LDH = desidrogenase láctica; TP = tempo de protrombina.

\* Valores são apresentados como em média ± desvio padrão.

Os valores de Apgar do 1º e do 5º minuto dos recém-nascidos foram, em média, baixos, mas não houve diferenças significativas entre os dois grupos (tabela 9).

**Tabela 7. Estratificação dos níveis de bilirrubina nas gestantes dos grupos 1 e 2**

Bilirrubina (mg/dL)	IRA (grupo 1) (n = 23)		Sem IRA (grupo 2) (n = 26)	
	Total n (%)	Direta n (%)	Total n (%)	Direta n (%)
0,1 → 1,2	1 (4,3)*	6 (26,1)	10 (38,5)	17 (73,1)
1,3 → 5	10 (43,5)	10 (43,5)	13 (50)	7 (26,9)
5,1 → 10	5 (21,7)	4 (17,4)	1 (3,8)	1 (3,8)
10,1 → 20	6 (26,1)	3 (13)	2 (7,7)	1 (3,8)
20,1 → 26,6	1 (4,3)	0	0	0

IRA = insuficiência renal aguda.

\* Valores são apresentados como números absolutos (percentual).

**Tabela 8. Evolução das gestantes com IRA (grupo 1) submetidas à hemodiálise**

Paciente	Creatinina (mg/dL)	Uréia (mg/dL)	Díálise	IRC	Óbito
1	17,7	223	HD	Sim	Não
2	9,9	237	HD	Sim	Não
3	7	200	HD	?*	Sim
4	3,4	95	HD	?*	Sim
5	8,1	157	HD	Não	Não
6	9,1	256	HD	Não	Não
7	7,7	117	HD	Não	Não
8	17,5	216	HD	Não**	Não
9	7,4	156	HD	Não	Não
10	7,7	190	DPI + HD	Sim	Não

DPI = diálise peritoneal intermitente; HD = hemodiálise; IRA = insuficiência renal aguda; IRC = insuficiência renal crônica.

\* Pacientes 3 e 4 evoluíram ao óbito precocemente, tornando impossível a avaliação da função renal.

\*\* Paciente 8 recuperou função renal após 1 mês, sendo suspenso o programa dialítico.

## DISCUSSÃO

Apenas recentemente os pesquisadores têm se preocupado com alterações laboratoriais que definem com mais exatidão as pacientes com síndrome HELLP e que estariam propensas a maior risco, necessitando acompanhamento rigoroso e cuidados intensivos (17). O ponto de corte de alguns parâmetros laboratoriais ainda não é consenso entre os autores que tentam definir síndrome HELLP (17). Além disso, vários estudos publicados apresentam diferentes resultados em relação à incidência e à mortalidade causada por essa síndrome. Essa análise é tarefa difícil, pois os referidos estudos foram realizados em diferentes centros e com critérios diagnósticos distintos (18-22).

Utilizamos, para diagnóstico, em nosso estudo, os critérios definidos por Martin Jr. et al. (19). São eles: plaquetopenia inferior a 150.000 células/mm<sup>3</sup>; ALT acima de 40 UI/L; AST acima de 40 UI/L; LDH acima de 600 UI/L; evidência de hemólise ou anemia progressiva (19). Do total de gestantes, 45 preencheram três ou mais critérios para síndrome HELLP, e apenas quatro apresentaram dois critérios, sendo consideradas portadoras da forma incompleta. As gestantes que compreendem o grupo denominado HELLP incompleto ou parcial (ou ELLP ou HELL) têm complicações mais graves que pacientes com pré-eclampsia e, portanto, também merecem destaque (13,23).

Em relação à idade, idade gestacional, raça e número de gestações prévias, podemos considerar que o grupo de gestantes que compõem nosso estudo é semelhante ao das gestantes com síndrome HELLP descritas na literatura. Um dos estudos com maior número de pacientes, realizado por Sibai et al., demonstrou uma média de idade materna de 24,4 ± 5,6 anos. A idade gestacional na faixa da 27ª à 36ª semana foi a mais encontrada (71%), e as pacientes negras foram mais frequentes que as de

**Tabela 9. Características dos recém-nascidos das gestantes dos grupos 1 e 2**

Característica	Gestantes (grupo 1) (n = 24)	Gestantes (grupo 2) (n = 27)	p
Peso (gramas)*	2.052 ± 1.000	1.438 ± 790	0,32
Natimorto, n (%)	6 (25%)	5 (18,5%)	0,825
Apgar 1º min*	4,2 ± 3,9	4,8 ± 3,3	0,578
Apgar 5º min*	5,7 ± 4	7,1 ± 3,1	0,218

\* Os valores são apresentados como média ± desvio padrão.

raça branca (55%). Em 13% das gestantes, havia história de hipertensão arterial prévia (24). Nesse estudo, 55% das pacientes foram transferidas de hospitais menores ou clínicas, dados semelhantes aos encontrados em nossa série, segundo os quais 46,9% das pacientes procederam de outros locais (24). Em nosso estudo, a idade média das pacientes foi de  $27 \pm 7$  anos, a idade gestacional foi de  $31,6 \pm 5,7$  semanas, e 67,3% das gestantes foram submetidas à cesariana. Esses resultados são semelhantes às grandes séries da literatura. Comparativamente, podemos observar que apenas a questão da raça diferiu de forma significativa do estudo de Sibai et al. Entre nossas pacientes, apenas 20,4% são negras. A diferença discrepante entre gestantes brancas e negras em nosso estudo, quando comparado a estudos internacionais, pode ser devida a uma coleta de dados imprecisa. As pacientes foram classificadas em relação à raça em brancas e negras, o que, na prática, é irreal. O Brasil é um país miscigenado, onde grande parte dos indivíduos advém de casamentos interraciais e, portanto, não podem ser classificados apenas em dois grupos. Apesar de vários autores descreverem a maior incidência de síndrome HELLP em pacientes previamente hipertensas (25), em nosso estudo, apenas cinco gestantes (10,2%) apresentavam HAS, e somente uma desenvolveu insuficiência renal.

O acompanhamento pré-natal é considerado, por muitos autores, como decisivo para a redução da morbimortalidade da síndrome HELLP. Em nosso estudo, 78,3% das gestantes realizaram pelo menos duas consultas médicas de avaliação pré-natal. Nas gestantes que apresentaram insuficiência renal, 73,9% foram acompanhadas na gravidez, e, das três que desenvolveram IRC, duas fizeram visitas médicas regulares antes do parto.

A IRA é uma complicação grave, com alta taxa de morbimortalidade, mais freqüente em países em desenvolvimento (26).

Em séries de diferentes países, os índices de IRA em síndrome HELLP são heterogêneos, pois é considerada uma complicação rara nos países desenvolvidos, de onde advém a maioria dos estudos. Em nosso meio, inexistem relatos de IRA e IRC relacionados à síndrome HELLP.

Em nosso estudo, 47% das gestantes hospitalizadas no HCPA com diagnóstico de síndrome HELLP desenvolveram IRA, e 20% foram submetidas à hemodiálise. Complicações obstétricas, como descolamento prematuro de placenta, restrição do crescimento intra-uterino, prematuridade e morte fetal, são comuns em gestantes com síndrome HELLP. Essas complicações aumentam os riscos de IRA e necrose tubular aguda, porque podem estar associadas a complicações hemorrágicas e hipovolemia.

Anemia foi um achado laboratorial significativamente mais freqüente nas pacientes com insuficiência renal. Esse achado é explicável pela hemólise e pelas hemorragias que acompanham a síndrome, devido aos distúrbios de coagulação. Apesar de não ter sido realizada em nossas gestantes, a dosagem de haptoglobina tem sido proposta como um eficiente método auxiliar no diagnóstico de hemólise (27). A redução dos níveis séricos de haptoglobina é um marcador de fragmentação hemática em doenças hipertensivas da gestação que, associado à elevação de LDH, torna mais fácil e rápido o diagnóstico de hemólise intravascular (28,29). É também útil como indicador de regressão do processo hemolítico (27). A LDH, apesar de ser uma enzima pouco específica, é de extrema importância no diagnóstico de síndrome HELLP, por elevar-se em consequência de dano hepatocelular, além da hemólise já citada. Nas pacientes com IRA estudadas, a elevação de LDH foi maior quando comparadas às pacientes sem IRA, sugerindo uma correlação entre a gravidade da lesão hepática e da anemia hemolítica com o desenvolvimento de complicações renais.

As pacientes que desenvolveram IRA receberam mais transfusões sanguíneas do que as pacientes sem alterações da função renal. Os principais produtos transfundidos foram concentrado de hemácias, sangue total, plasma fresco, concentrado de plaquetas e crioprecipitado. Pelo número elevado e estatisticamente significativo de transfusões nas gestantes do grupo 1, quando comparadas às do grupo 2, é possível que a hipovolemia tenha sido um importante fator etiológico de IRA em nosso estudo.

O comprometimento hepático, nas pacientes com síndrome HELLP, ocorre pelo depósito de material fibrinóide nos sinusóides hepáticos com necrose periportal e hemorragias intra-hepáticas. A necrose do tecido hepático é acompanhada de elevação das transaminases, de LDH e das bilirrubinas (23,29). A hiperbilirrubinemia, em níveis acima de 1,2 mg/dL, da mesma forma que a elevação de LDH, ocorre também em consequência da hemólise. É um importante critério para o diagnóstico de síndrome HELLP, apresentando-se freqüentemente de forma subclínica. O surgimento de icterícia é raro, ocorrendo somente nos casos mais severos (30). Nas pacientes estudadas, 37 apresentaram elevações de bilirrubina total, sendo que, em 24 destas, os níveis atingiram 3 mg/dL ao longo da internação. A elevação das bilirrubinas, em nosso estudo, foi significativamente maior nas pacientes do grupo que apresentou IRA. É possível que, além da gravidade do comprometimento hepático como fator etiológico, a hiperbilirrubinemia possa ser co-fator de lesão renal (31).



Em estudos de países em desenvolvimento, como o México, os índices de IRA em pacientes com síndrome HELLP se assemelham aos nossos. González et al. relataram, numa série de 70 pacientes, o desenvolvimento de IRA em 30 gestantes (42,8%) e óbito em seis (8,6%). Em duas pacientes, ocorreram danos renais permanentes, com a necessidade de hemodiálise crônica (10). Em outro estudo, do mesmo autor, em uma série de 15 pacientes, 12 (80%) apresentaram IRA (26). No estudo mexicano com maior número de gestantes, das 173 pacientes com síndrome HELLP, 34 (20%) apresentaram IRA (16). Na Irlanda, numa série de 13 pacientes, os índices de IRA relacionados à síndrome HELLP, incluindo pacientes com HELLP incompleto ou parcial, foram de 46,2%. No entanto, nenhuma paciente necessitou diálise (1).

Insuficiência renal prolongada foi observada em quatro pacientes no nosso estudo. Uma paciente permaneceu em hemodiálise por cateter de duplo lúmen, durante 1 mês, recuperando função após esse período. As outras três pacientes não recuperaram função renal. Uma delas permaneceu em hemodiálise por 3 anos, falecendo devido a acidente vascular cerebral hemorrágico. As outras duas pacientes permanecem em hemodiálise.

Observamos uma mortalidade de 12,2% (seis gestantes) em decorrência das complicações da síndrome HELLP. As causas de óbito foram: sepse, choque séptico, coagulação intravascular disseminada, choque hipovolêmico, falência de múltiplos órgãos e síndrome de angústia respiratória do adulto. Sibai et al. avaliaram 442 gestações com síndrome HELLP, nas quais ocorreram cinco (1,1%) óbitos maternos, um deles por causa cardíaca, não-relacionada à síndrome HELLP. Três pacientes faleceram por encefalopatia anóxica, e uma, em consequência da ruptura de um hematoma hepático (24). Haddad et al., em outro estudo, avaliaram retrospectivamente 183 gestantes com síndrome HELLP, encontrando apenas dois óbitos: um por hemorragia intracraniana e outro por complicações respiratórias infecciosas (32). Em estudo multicêntrico europeu, em andamento, Faridi et al. descrevem uma gestante com hemorragia hepática que deve ter evoluído satisfatoriamente, pois não há registro de óbito nas 149 pacientes estudadas (33). Nos estudos mexicanos de Gonzalez et al., abrangendo 70 pacientes, ocorreram seis óbitos (8,6%), cujas causas foram hemorragia cerebral, choque hipovolêmico e falência de múltiplos órgãos (10). Para Helguera-Martínez et al., numa série de 102 gestantes com síndrome HELLP, a principal causa dos 14 óbitos (13,7%) foi hemorragia cerebral (nove casos), com um óbito por ruptura de hematoma hepático (4).

Em nosso estudo, o número de óbitos foi maior no grupo 1, com IRA (cinco pacientes), do que no grupo 2

(uma paciente). Essa diferença não atingiu significância estatística, provavelmente devido ao pequeno número de casos em cada grupo.

Nos fetos, as complicações da síndrome HELLP são responsáveis por prematuridade e morbimortalidade. A idade gestacional média do grupo 1 foi de 33 semanas, e o peso médio dos fetos, de 2.052 gramas, havendo seis natimortos (25%). Uma paciente nulípara, de 31 anos, com gestação gemelar, apresentou síndrome HELLP e insuficiência renal na 27ª semana. Através de cesariana, nasceram dois fetos com 480 e 545 gramas, ambos natimortos. No grupo 2, a idade gestacional média foi de 30 semanas, e o peso médio dos fetos, de 1.438 gramas, com cinco natimortos entre os 27 totais (18,5%). Nesse grupo, houve também uma gestação gemelar, interrompida na 27ª semana por parto vaginal, sem complicações renais. Os fetos nasceram com vida e com 1.150 e 700 gramas de peso. Nos dois grupos de gestantes, o escore Apgar dos recém-nascidos vivos foi semelhante: no 1º minuto, a média foi de 4,2 e 4,8 nos grupos 1 e 2, respectivamente, com mediana 2 e 5; no 5º minuto, a média foi de 5,7 e 7,1 nos grupos 1 e 2, respectivamente, mediana 8 nos dois grupos. Quando comparados, observamos que a idade gestacional e o peso dos fetos do HCPA foram semelhantes aos resultados de outras publicações (34). O índice dos óbitos fetais, no entanto, foi inferior a 28,9% e 33%, encontrados por Isler et al. e Zuniga et al., respectivamente (5,34). Este último estudo possui uma série de pacientes com HELLP, avaliadas retrospectivamente a partir da mortalidade materna, fato que pode ter elevado o índice de óbitos fetais. No estudo de Magann et al., a maioria dos partos ocorreu antes de 30 semanas, e 87% das gestantes foram submetidas à cesariana (35). O peso dos fetos desse estudo foi inferior ao observado nos recém-nascidos no HCPA (1.300 gramas nos fetos nascidos entre 30 e 33 semanas de gestação), com índices Apgar semelhantes no 5º minuto. Não houve diferenças significativas entre os pesos, Apgar e número de óbitos entre os fetos nascidos de gestantes dos grupos 1 e 2. No entanto, esses resultados podem estar comprometidos, devido ao pequeno número de casos de cada grupo. Mais recentemente, Faridi et al. encontraram índices significativamente menores de óbitos fetais (5,8 e 7,9%) em dois grupos estratificados para realização mais breve do parto (até 48 horas) ou retardo deste (em torno de 5 dias), respectivamente. O objetivo do maior período seria possibilitar adequada estabilização das condições maternas (33).

Mesmo com os significativos avanços da medicina moderna, a IRA persiste como importante patologia em pacientes com síndrome HELLP, contribuindo para aumento da morbimortalidade (36-41). As medidas mais importantes e mais enfatizadas atualmente são o diag-

nóstico precoce e a interrupção da gestação o mais breve possível, com o objetivo de diminuir a incidência de complicações como IRA.

## REFERÊNCIAS

1. Abraham KA, Connolly G, Walshe JJ. Clinical profile and outcome of the HELLP syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(9):A125.
2. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(2):460-4.
3. Barton JR, Sibai BM. Hepatic imaging in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(6):1820-5; discussion 1825-7.
4. Helguera-Martínez AM, Tenorio-Marañón R, Vigil-De-Gracia PE, García-Cáceres E. Síndrome de HELLP. Análisis de 102 casos. *Ginec Obst Mex.* 1996;64:528-33.
5. Zúñiga MA, Méndez CN, Plascencia JL, Ibarguengoitia F, Juárez MEV. Síndrome Hellp. Siete años de experiencia en el Instituto Nacional de Perinatología. *Ginec Obst Mex.* 1995;63(5):217-21.
6. Martin JN Jr, Magann EF, Blake PG, Martin RW, Perry KG Jr., Roberts WE. Analysis of 454 pregnancies with severe preeclampsia/eclampsia hellp syndrome using the 3 class system of classification. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:386.
7. Martin JN Jr, Perry KG Jr., Blake PG, Magann EF, Roberts WE, Martin RW. The presence of hellp syndrome in the eclamptic parturient is a major maternal and perinatal risk indicator. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:386.
8. Onrust S, Santema JG, Aarnoudse JG. Preeclampsia and the Hellp syndrome still cause maternal mortality in the Netherlands and other developed countries; can we reduce it? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;82(1):41-6.
9. Sibai BM, Villar MA, Mabie BC. Acute renal failure in hypertensive disorders of pregnancy – pregnancy outcome and remote prognosis in thirty-one consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(3):777-83.
10. González DR, Gallardo MG, Chávez AH, Garcia AR, Camarena RH. Preeclampsia severa síndrome HELLP e insuficiencia renal. *Ginec Obst Mex.* 1998;66(2):48-51.
11. Utas C, Yalcindag C, Taskapan H, Güven M, Oymak O, Yücesoy M. Acute renal failure in Central Anatolia. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(2):152-5.
12. Sibai BM, Ramadan MK. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(6 Pt 1):1682-7; discussion 1687-90.
13. Egerman RS, Sibai BM. HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42(2):381-9.
14. Turney JH, Ellis CM, Parsons FM. Obstetric acute renal failure 1956-1987. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96(6):679-87.
15. Bonventre JV. Mechanisms of ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 1993;43(5):1160-78.
16. Martínez de Ita AL, Cáceres EG, Martínez AMH, Carranza EC. Insuficiencia renal aguda em el síndrome de HELLP. *Ginec Obst Mex.* 1998;66(11):462-8.
17. Hohlagschwandtner M, Bancher-Todesca D, Strohmer H. HELLP (Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) needs help. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(5):1271.
18. Dams ET, de Vleeschouwer MH, van Dongen PW. Acute HELLP postpartum with renal failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995;62(1):127-30.
19. Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme level, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(6 Pt 1):1373-84.
20. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(2):311-6.
21. Visser W, Wallenburg, HC. Temporising management of severe pre-eclampsia with and without the HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102(2):111-7.
22. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;142(2):159-67.
23. Stone JH. HELLP syndrome: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *JAMA.* 1998;280(6):559-62.
24. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(4):1000-6.
25. Briner VA, Schrier RW. Hypertension of pregnancy. In: Schrier RW, Gottschalk CW, eds.

- Diseases of the kidney. 6th ed. Boston: Little, Brown; 1997. Pp. 1427-54.
26. González DR, Ibarra RV. Preclampsia severa y síndrome de HELLP. *Ginec Obstet Mex.* 1995;63:325-9.
  27. Schröcksnadel H, Sitte B, Steckel-Berger G, Dapunt O. Hemolysis in hypertensive disorders of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 1992;34(4):211-6.
  28. Geary M. The HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(8):887-91.
  29. Magann EF, Martin JN Jr. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42(3):532-50.
  30. Ellison J, Sattar N, Greer I. HELLP syndrome: mechanisms and management. *Hosp Med.* 1999;60(4):243-9.
  31. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med.* 1996;334(22):1448-60.
  32. Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(2):444-8.
  33. Faridi A, Heyl W, Rath W. Preliminary results of the international HELLP-Multicenter Study. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;69(3):279-80.
  34. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN Jr. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(4):924-8.
  35. Magann EF, Roberts WE, Perry KG Jr, Chauhan SP, Blake PG, Martin JN Jr. Factors relevant to mode of preterm delivery with syndrome of HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets). *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(6):1828-32.
  36. Barton JR, Riely CA, Adamec TA, Shanklin DR, Khoury AD, Sibai BM. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(6):1538-43.
  37. de Boer K, Büller HR, ten Cate JW, Treffers PE. Coagulation studies in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991;98(1):42-7.
  38. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med.* 1996;335(4):257-65.
  39. Ramos JG, Martins-Costa S, Edelweiss MI, Costa CA. Placental bed lesions and infant birth weight in hypertensive pregnant women. *Braz J Med Biol Res.* 1995;28(4):447-55.
  40. Ramos JG, Martins-Costa SH, Kessler JB, Costa CA, Barros E. Calciuria and preeclampsia. *Braz J Med Biol Res.* 1998;31(4):519-22.
  41. Ramos JG, Costa SM, Rosa Jr. A, Jiuliani RP, Corso MA. Mortalidade materna geral e por hipertensão arterial no estado do Rio Grande do Sul: uma análise de 11 anos (1978-1988). *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1995;17(2):123-9.