REVISTA ENFERMAGEM E SAÚDE
ISSN: 2965-534X
https://enfermagemesaude.unifip.edu.br/index.php

DOENÇAS TROMBÓTICAS NO PERÍODO GESTACIONAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

THOMBOTIC DESEASES IN THE GESTATIONAL PERIOD: AN INTEGRATIVE REVIEW

Simony Lucena da Silva [1]
Hellen Maria Gomes Araújo de Souza [1,2]
Claudia Morgana de Soares [1,2]
Erta Soraya Ribeiro César Rodrigues [1,2]

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; a base de dados consultada foi PubMed, no período de agosto de 2013 a setembro de 2022. Acredita-se 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. A atuação de médicos e enfermeiros na adequada condução de assistência pré-natal tem o potencial de reduzir a morbimortalidade materno-fetal.

Palavras-chave: Gravidez. Trombofilias na gravidez. Fatores de Risco. Literatura de revisão.

ABSTRACT : Pregnancy is a state that can precipitate the occurrence of a thrombotic microangiopathy (TMA), characterized by the presence of microangiopathic hemolytic anemia and the existence of thrombi in the microcirculation. Conditions that are not very frequent, but that determine high maternal and fetal morbidity and mortality, such as Hemolytic Uremic Syndrome (HUS), Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (PTT) and Hemolysis Elevation of Liver Enzymes and Low Platelets Syndrome (HELLP). This study aims to identify factors related to the occurrence of thrombotic microangiopathies during pregnancy, based on the analysis of scientific productions. The method of integrative literature review was chosen, using the descriptors thrombotic microangiopathies, pregnancy, thrombotic microangiopathy, pregnancy; the databases consulted were PubMed, from August 2013 to September 2022. It is believed that the spectrum of diseases that make up thrombotic microangiopathies in pregnancy has a multifactorial characteristic and much remains to be unveiled about its reality. pathophysiological mechanism, as well as on the differentiating factors between MATs, in order to provide better clinical management in the future. The role of doctors and nurses in the adequate conduct of prenatal care has the potential to reduce maternal-fetal morbidity and mortality.

Keywords: Pregnancy. Thrombophilia in pregnancy. Risk factors. Review literature.

[1]Centro Universitário de Patos - UNIFIP. Patos, Paraíba, Brasil.
[1,2]Universidade Federal de Campina Grande UFCG
Autor correspondente: Simony Lucena da Silva Endereço: Rua Dorgival de Sousa Cavalcante, 935, Jardim Europa, Patos – PB. E-mail: simonylucenasimony@gmail.com (83) 9.9996-9673

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. 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, 2018).

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. Pode ocorrer edema de células endoteliais, com acúmulo de proteínas e restos celulares na camada subendotelial, causando um desprendimento da membrana basal celular (NORIS; REMUZZI, 2020).

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, 2017).

A fisiopatologia da HELLP ainda não está completamente elucidada. Distúrbios incluindo esta síndrome, 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 consequente vasoespasmo, ativação-agragação-consumo plaquetário e a diminuição da liberação do fator de relaxamento derivado do endotélio, desempenhando papel fisiopatológico principal (KIRKPATRICK, 2020).

As microangiopatias trombóticas não específicas da gestação representadas principalmente pela púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e a síndrome hemolítico-urêmica (SHU) são patologias raras durante a gestação e pós-parto (HUSSEIN; LAFAYETTE, 2018).

A morbimortalidade materna normalmente é alta em gestações complicadas por PTT ou SHU, com a taxa de mortalidade aproximando-se de 60% antes das terapias de infusão de plasma e plasmaférese. Entretanto, séries de casos recentes demonstraram uma taxa de mortalidade de até 10%. Essa redução significativa da mortalidade é atribuível, sobretudo, ao diagnóstico precoce, inclusão de formas leves de PTT, inclusão de mulheres com síndrome HELLP provável ou eclampsia, e medidas terapêuticas melhoradas, como a troca de plasma e imunossupressão. Em geral, a sobrevida 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, 2019).

O presente trabalho chama atenção para a relevância científica relacionada ao diagnóstico

diferencial entre PTT/SHU e a síndrome HELLP, todas microangiopatias trombóticas desencadeadas ou agravadas pelo período gestacional. Tratar sobre o assunto é promover a redução da 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?

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo do tipo revisão integrativa de literatura para elaboração, pois possibilitou a síntese de vários estudos já publicados, permitindo a construção de novos saberes, pautados nos resultados evidenciados em estudos prévios. O objetivo foi determinar um tema que merece 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?

Foi realizado levantamento através de pesquisas 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 serão: os publicados em português, inglês e espanhol, com resumos e texto completo disponíveis nas bases de dados selecionadas, no período compreendido entre agosto 2013 e setembro de 2022.

A busca no PUBMED foi feita usando as palavras-chaves referidas: *thrombotic microangiopathy, pregnancy*. Além disso, serão adicionados outros filtros para refinar a pesquisa e totalizaram 06 artigos conforme os critérios de inclusão estabelecidos.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

De acordo com os autores MOATTI-COHEN, Marie et al. e LATTUADA, Antonella et al., os fatores relacionados às microangiopatias trombóticas, na área obstétrica, referido pelos autores foram: Alteração atividade ADAMTS13 (A Desintegrin And Metalloprotease with eight ThromboSpondin-1-like e o número13), que é a enzima responsável pela clivagem do Fator de von Willebrand em fragmentos de menor peso molecular, já os autores MOATTI-COHEN, Marie et al., FAKHOURI, Fadi et al., STELLA, Caroline L. et al. e FAKHOURI, Fadi et al, corroboram que o período gestacional, idade materna, paridade, alterações laboratoriais e anormalidades da via alternativa do complemento são os fatores de maiores pesos para tais patologias. É importante frisar, que devido a raridade das patologias em questão nem todas as evidências podem ser comprovadas com significância estatística. O quadro a seguir expressa à síntese das evidências referidas nos artigos, listadas de acordo com a MAT relacionada.

Quadro 1 - Caracterização das publicações conforme os fatores relacionados às microangiopatias trombóticas na gestação. PubMed (2013 a 2022).

Autores	Fatores relacionados às MATs na gestação
MOATTI-COHEN, Marie et al.(2022)	- Deficiência de ADAMTS13 - Mutação genética no gene da ADAMTS13 - Idade adulta precoce
LATTUADA, Antonella et al. (2013)	- Paridade
FAKHOURI, Fadi et al. (2020)	- Diminuição da atividade de ADAMTS13 - Mutação em genes envolvidos no controle da via alternativa do complemento - Baixos níveis de C3 - Idade adulta precoce - Idade gestacional -Paridade
STELLA, Caroline L. et al.(2019).	- PTT em gestações anteriores -Idade gestacional
FAKHOURI, Fadi et al.(2018)	- Mutação em um dos 3 genes (CFH, CFI, MCP) que codificam proteínas reguladoras da via alternativa do complemento
MARTIN JR, James N. et al. (2018)	- Pré-eclâmpsia - Período gestacional.

Fonte: Elaborado pela autora.

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., 2020).

No entanto, Siegler; Oakes (2015) 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.

Moatti-Cohen et al. (2022) 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. (2020) 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. (2020). 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, Syndrome Upshaw-Schulman (USS); paciente com a USS tinham em comum, mutações na ADAMTS13, que afetava a sua síntese (MOATTI-COHEN, 2022).

Entre os artigos que destacaram a desregulação do complemento como fator predisponente, Fakhouri et al. (2020) 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 2018, 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.

Quando observamos a temática aqui trabalhada fica claro a importância das práticas de cuidado na Atenção Prímária e que colocam o profissional enfermeiro em posição protagônica uma vez que a essência do trabalho do enfermeiro, há tempos vem sendo incorporado à prática na assistência à saúde acompanhando o indicíduo em todas as etapas do ciclo de vida, em especial no campo de saúde da mulher no ciclo gravídico-puerperal (GUIMARÃES, 2018).

À medida que a população do país cresce e o sistema de saúde passa por transformações, ascende a figura do enfermeiro como importante membro da equipe de saúde em todos os níveis de assistência, com destaque para suas responsabilidades administrativas e assistenciais.

Inserido nas ESF o enfermeiro tem a responsabilidade de executar ações que vao desde a captura precoce das gestantes, o cadastramento, o fortalecimento de vínculos, a identificação de risco, a abordagem familiar através de genograma e ecomapas, a orientação e educação em saúde, a formação de grupos e a manutenção dos cuidados puerperais e de puericultura, isso considerando o público discutido em questão (MATOS, 2013).

O enfermeiro durante acompanhamento da gestante pode solicitar exames e prescrever medicamentos. Dentre os exames a serem solicitados estão tipagem sanguínea, hemograma, glicemia, sorologia para toxoplasmose, sífilis e HIV, sumário de urina e ainda exames de imagem como a Ultrassonogafia do 1º trimestre, do segundo e do terceiro. Todas essas responsabilidades estão legalmente amparadas pela Lei 7.498/86, do exercício profissional e complementarmente por portarias expedidas pelos Estados e municípios (MATOS, 2013).

Com o devido amparo legal é garantido ao enfermeiro atuar com maior independência frente a situações que o exigem conhecimento, habilidades técnicas e comunicativas, assumindo muitas vezes, a dianteira da condução dos processos de trabalho da equipe.

Além disso, é requerido e esperado que o enfermeiro atuante em ESF desenvolva suas atividades dentro de uma abordagem humanizada, respeitando a autonomia das usuárias, promovendo a adesão ao pré-natal e estimulando a coparticipação da família no processo de gestar.

Quando identificar situações de risco iminente e potencial deverá recorrer a outros membros da equipe, inclusive ao médico, para que possam melhor intervir e quando necessário utilizar-se do conhecimento multiprofissional para comporem um projeto terapêutico singular e ainda explorar os equipamentos sociasi de apoio existentes no território (SANTOS, 2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

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. (2017) 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. (2018) 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. (2019), 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.

Ainda retomando o período perinatal como um momento ímpar e de grande impacto na vida da mulher, o enfermeiro enquanto integrante da equipe de saúde tem papel de orientar, compartilhar conhecimentos e promover a confiança da mulher para lidar com as etapasda gestação, o parto e o puerpério.

É no momento das consultas de pré-natal que ocorrem a preparação do corpo e emocionais para a maternidade e, como tal, é um processo de intenso aprendizado e troca de saberes, oportunizando ao enfermeiro desenvolver a educação em saúde como dimensão do processo de cuidar (RIOS, 2016).

O enfermeiro é reconhecido e incorporado ao arcabouço jurídico do SUS, como àquele profissional de saúde que busca incentivar o parto natural, promover a expressão da mulher, as subjetividades inerentes ao contexto em que se dá o cuidado, integrando o parceiro, a família e incentivando o protagonismo feminino durante todo o período.

As mudanças nos paradigmas de atenção ao período estimulou os enfermeiros a assumir um papel decisivo na tomada de decisão, uma vez que assim como os Agentes Comunitários de Saúde, se colocam numa situação de maior proximidade com a parturiente, durante as consultas de pré-natal, é dever e permitido ao enfermeiro realizar ações sócio-educativas para a gestante e sua família, individualmente ou em grupo, acompanhar gestações de baixo escore de risco, solicitar exames de rotina e orientar tratamento de acordo com o protocolos, e também realizar o exame Papanicolaou. Um avanço recente é que foi permitido ao enfermeiro, assinar a declaração de nascidos vivos dos partos assistidos por ele, desde que estejam devidamente cadastrados no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES). (PEREIRA, 2013).

O Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) regulamentou através da resolução 223/1999 a realização do parto normal sem distócia por enfermeiros e portadores de diploma/certificado de Obstetriz ou Enfermeiro Obstetra, assim como Especialistas em Enfermagem Obstétrica e Saúde da Mulher. Cabendo a esses profissionais planejar e assistir à gestante, parturiente e puérpera; acompanhar a evolução e o trabalho de parto e executar assistência em obstetrícia em situações de urgência e emergência. (RIOS, 2016).

Um pré-natal de qualidade e em tempo oportuno realizado por enfermeiros reduz significativamente as taxas de morbimortalidade materna e perinatal. Dentre outros aspectos, cabe destacar que os objetivos desse cuidado materno-fetal visam identificar os determinantes que possam colocar a saúde materna e fetal em risco e identificando o momento certo para agir, reduzindo ou evitando possíveis complicações.

A qualidade da assistência está diretamente ligada à capacitação técnica adquirida e aperfeiçoada pelas equipes de saúde no dia a dia de trabalho. A quantidade de publicações nessa área produzidos pela enfermagem revela a posição de mérito em diversos segmentos como assistência, pesquisa, consultoria, ensino entre outros, e colaborando sobremaneira para qualificar o cuidado pautado sob o olhar direto da educação em saúde (RIOS, 2016).

REFERÊNCIAS

1. 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, 2020.

2. 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, 2018.

3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Gestação de alto risco**: manual técnico. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

4. EL DIB, R. P. Como praticar a medicina baseada em evidências. **Jornal Vascular Brasileiro**, Porto Alegre, v. 6, n. 1, p. 1-4, 2017.

5. 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, 2021.

6. 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, 2020.

7. 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, 2018.

8. 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, 2015.

9. Febrasgo. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. **Manual de Orientação Gestação de Alto Risco**. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, 2021.

10. 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, 2013.

11. 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.

12. Kavanagh, D.; goodship, T. H.J.; richards, A. Atypical haemolytic uraemic syndrome. **British medical bulletin**, v. 77, n. 1, p. 5-22, 2016.

13. 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, 2013.

14. 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, 2021.

15. 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, 2018.

16. Mihu, D. et al. HELLP syndrome-a multisystemic disorder. **Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases**, v. 16, n. 4, p. 419, 2017.

17. 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, 2019.

18. 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, 2022.

19. Noris, M.; Remuzzi, G. Thrombotic microangiopathy after kidney trans ıtion. **American Journal of Transplantat** . 10, n. 7, p. 1517-1523, 2020.

20. 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, 2013.

21. Zipfel, P. F.; Skerka, C. Complement dysfunction in hemolytic uremic syndrome. **Current opinion in rheumatology**, v. 18, n. 5, p. 548-555, 2016

.