

## SÍNDROME HELLP: UMA REVISÃO DOS ASPECTOS ETIOPATOGÊNICOS, CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS

HELLP SYNDROME: A REVIEW OF ETIOPATHOGENIC, CLINICAL, DIAGNOSTIC, AND THERAPEUTIC ASPECTS

Karina Mendes Seghetto Megiolaro<sup>1</sup>

José Artur Jacob de Almeida<sup>2</sup>

Dália Balassiano Strosberg<sup>3</sup>

Laura Mendes Seghetto<sup>4</sup>

Alice Vieira Gentil<sup>5</sup>

**RESUMO:** As síndromes hipertensivas da gestação, incluindo a Síndrome HELLP (Hemólise, Elevação das enzimas hepáticas e Plaquetopenia), representam uma complicação grave da pré-eclâmpsia, afetando cerca de 7% das gestações. A origem da Síndrome HELLP está associada ao desenvolvimento placentário inadequado, estresse oxidativo e lesão endotelial, resultando em complicações graves como hemólise, disfunção hepática e plaquetopenia. O diagnóstico precoce é essencial para prevenir desfechos desfavoráveis. Este estudo realiza uma revisão integrativa da literatura, explorando os aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos e de manejo da Síndrome HELLP. Com uma incidência de 0,1% a 0,9% nas gestações, a Síndrome HELLP ocorre frequentemente em contextos de pré-eclâmpsia grave e é caracterizada por uma elevada taxa de mortalidade materna e perinatal. A fisiopatologia envolve fatores imunológicos e genéticos, levando a disfunções vasculares e endoteliais. Clinicamente, a síndrome se manifesta por sintomas como dor abdominal, náuseas e hipertensão. O diagnóstico é confirmado por exames laboratoriais específicos, enquanto o tratamento geralmente envolve a interrupção da gravidez e cuidados intensivos materno-fetais.

290

**Palavras-chave:** Síndrome HELLP. Hemorragia Pós-Parto. Complicações na Gravidez.

**ABSTRACT:** Hypertensive syndromes of pregnancy, including HELLP Syndrome (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets), represent a severe complication of preeclampsia, affecting about 7% of pregnancies. The origin of HELLP Syndrome is associated with inadequate placental development, oxidative stress, and endothelial injury, resulting in severe complications such as hemolysis, liver dysfunction, and thrombocytopenia. Early diagnosis is essential to prevent unfavorable outcomes. This study conducts an integrative review of the literature, exploring the epidemiological, pathophysiological, clinical, diagnostic, and management aspects of HELLP Syndrome. With an incidence of 0.1% to 0.9% of pregnancies, HELLP Syndrome frequently occurs in the context of severe preeclampsia and is characterized by a high maternal and perinatal mortality rate. The pathophysiology involves immunological and genetic factors, leading to vascular and endothelial dysfunctions. Clinically, the syndrome manifests with symptoms such as abdominal pain, nausea, and hypertension. The diagnosis is confirmed by specific laboratory tests, while treatment generally involves the termination of pregnancy and intensive maternal-fetal care.

**Keywords:** HELLP Syndrome. Postpartum Hemorrhage. Pregnancy Complications.

<sup>1</sup>Médica pelo Centro Universitário Antônio Carlos.

<sup>2</sup>Acadêmico de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais.

<sup>3</sup>Acadêmica de Medicina da Faculdade Souza Marques.

<sup>4</sup>Médica pelo Centro Universitário Antônio Carlos.

<sup>5</sup>Médica pela Faculdade Medicina de Petrópolis.

## INTRODUÇÃO

As síndromes hipertensivas da gestação, que incluem hipertensão crônica e todo o espectro da pré-eclâmpsia, afetam cerca de 7% das gestações. Uma das formas mais severas de pré-eclâmpsia, que piora o prognóstico materno, é a Síndrome HELLP (SH). Esta síndrome foi descrita inicialmente por Pritchard em 1954 e mais tarde por Louis Weinstein em 1982, que a nomeou como HELLP. HELLP é um acrônimo usado para descrever a condição em que uma paciente com pré-eclâmpsia ou eclâmpsia apresenta hemólise, elevação das enzimas hepáticas e plaquetopenia.<sup>5</sup>

A Síndrome HELLP tem sua origem associada ao desenvolvimento placentário inadequado, estresse oxidativo e lesão endotelial, especialmente nos vasos hepáticos. Além disso, as complicações hipertensivas derivam de uma formação defeituosa das artérias espirais, que não penetram adequadamente no segmento miometrial, resultando em má formação dos vasos placentários e conseqüente comprometimento da irrigação sanguínea. Essa isquemia placentária leva à ativação e disfunção do endotélio vascular materno, causando as complicações típicas da síndrome, como hemólise, aumento das enzimas hepáticas, plaquetopenia e diversas alterações clínicas que podem ser confundidas com complicações hipertensivas, incluindo alterações visuais, vômitos, cefaleia, proteinúria, hipertensão arterial e dor epigástrica.<sup>5,11</sup>

Embora a etiologia exata da Síndrome HELLP não seja totalmente compreendida, a ativação generalizada da cascata de coagulação é considerada um dos principais problemas subjacentes. O dano endotelial provoca a ruptura dos elementos sanguíneos, especialmente dos glóbulos vermelhos, que são fragmentados ao passarem rapidamente pelo endotélio danificado, seguido pela ativação, agregação e consumo de plaquetas. Isso resulta em isquemia distal e necrose hepatocelular, podendo levar à morte.<sup>11</sup>

O diagnóstico precoce da Síndrome HELLP é crucial para prevenir desfechos desfavoráveis para a mãe e o feto. Embora seja considerada uma complicação da pré-eclâmpsia, não está necessariamente associada a níveis elevados de pressão arterial. O diagnóstico é feito por meio de exames laboratoriais, já que os sintomas clínicos podem variar entre as gestantes. Além disso, algumas pacientes podem apresentar sintomas semelhantes aos de uma síndrome viral, como dor no quadrante superior direito, náuseas e vômitos. Portanto, a maneira mais eficaz de diagnosticar a Síndrome HELLP é através de exames complementares.<sup>11</sup>

No entanto, a Síndrome HELLP pode se manifestar sem os sintomas típicos de hipertensão, proteinúria e edema. Pacientes frequentemente apresentam mal-estar geral e sintomas semelhantes aos de infecções virais, mesmo na ausência dessas condições. Isso torna o diagnóstico clínico da síndrome um grande desafio médico.<sup>11</sup>

Tendo em vista a gravidade desta patologia e sua importante repercussão na qualidade de vida dos pacientes, esse artigo tem como o objetivo principal revisar a literatura existente e evidenciando os aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínico, diagnóstico e o manejo da Síndrome HELLP.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma síntese integrativa com abordagem qualitativa, que busca estabelecer conexões entre as referências bibliográficas provenientes de fontes teóricas de renomados autores que discutem o tema em questão. A coleta de dados foi realizada por meio de revisão bibliográfica para análise secundária nos bancos de dados online PUBMED, SCIELO e LILACS, utilizando os descritores “Síndrome HELLP” “Pré-eclampsia” e “Doença Hipertensiva na Gestação”. Essas publicações foram selecionadas por sua relevância e importância para o estudo.

Os critérios de exclusão incluíram artigos que apresentavam apenas o resumo disponível e aqueles que não se alinhavam aos objetivos propostos. Após a seleção da bibliografia, suas principais características foram agrupadas, com foco nas variáveis relacionadas à doença investigada.

## DISCUSSÃO

### EPIDEMIOLOGIA

A Síndrome HELLP apresenta uma incidência de 0,1% a 0,9% nas gestações e ocorre em 10% a 20% dos casos de pré-eclâmpsia grave e em 50% dos casos de eclampsia. Esta complicação gestacional está associada a uma alta taxa de mortalidade materna, variando de 1% a 24%, dependendo da qualidade da assistência médica recebida. A maioria dos diagnósticos ocorre entre a 28<sup>a</sup> e a 36<sup>a</sup> semanas de gestação. Além disso, a síndrome resulta em uma taxa de mortalidade fetal de aproximadamente 7% a 34%.<sup>3</sup>

A maioria das mulheres brancas com HELLP são multíparas. No período pós-parto, a síndrome HELLP geralmente se desenvolve nas primeiras 48 horas em mulheres que apresentaram proteinúria e hipertensão antes do parto.<sup>5,11</sup> A taxa de mortalidade materna

perinatal pode atingir até 30%, o que destaca a necessidade de um parto imediato para minimizar os danos causados por essa síndrome. <sup>10</sup>

## FISIOPATOLOGIA

A Síndrome de HELLP é uma condição médica complexa, possivelmente originada de uma fonte comum a pré-eclâmpsia (PE), cuja causa exata ainda está sob investigação. Duas principais hipóteses são debatidas: mutações genéticas, tanto maternas quanto fetais, e uma possível origem inflamatória. Acredita-se que sua origem esteja relacionada a distúrbios vasculares na placenta, causando isquemia e lesão do endotélio dos vasos sanguíneos maternos. Isso desencadeia uma série de eventos, incluindo ativação da coagulação, consumo de plaquetas, ruptura das hemácias e disfunção hepática. A liberação de produtos resultantes da manipulação das hemácias e da coagulação contribui para a hemólise e o aumento das enzimas hepáticas. Esta síndrome está intimamente ligada a problemas na implantação da placenta nas fases iniciais da gravidez, resultando em complicações hepáticas e na ativação da cascata de coagulação. Compreender profundamente a fisiopatologia da síndrome HELLP é crucial para o diagnóstico precoce e a gestão eficaz dessa condição clínica complexa. <sup>8,9,12</sup>

Nesse contexto, é essencial entender a patogênese da PE, amplamente associada à disfunção endotelial materna causada por fatores placentários. O primeiro estágio começa com a invasão insuficiente dos citotrofblastos nas artérias espiraladas, conhecida como placentação anormal. Influências como predisposição imunológica, fatores genéticos e riscos maternos preexistentes podem afetar esse processo. Na PE, a falha na remodelação fisiológica dos vasos decíduos resulta na redução da perfusão placentária, liberando fatores placentários na circulação materna. Atualmente, estudos têm se concentrado em entender o papel das citocinas inflamatórias produzidas pela placenta e como uma possível má adaptação do sistema imunológico pode contribuir para o desenvolvimento da Síndrome de HELLP. Os mecanismos celulares subjacentes à patogênese dessa síndrome estão intimamente relacionados às disfunções no sistema imunológico e à resposta inflamatória. A placenta é uma entidade chave nesse contexto, sofrendo alterações estruturais e funcionais em resposta a eventos imunológicos e inflamatórios. A ativação descontrolada do sistema imunológico materno resulta na produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina-6 (IL-6), que desempenham um papel crucial na lesão endotelial, na agregação plaquetária e na disfunção hepática. Além disso, a

disfunção plaquetária e a ativação da coagulação são importantes para a trombose microvascular, uma característica marcante da síndrome.<sup>8,9,12</sup>

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A síndrome HELLP engloba diferentes variações laboratoriais, como aumento das enzimas hepáticas, diminuição das plaquetas e hemólise. Embora a maioria das mulheres com pré-eclâmpsia (PE) não desenvolva essa síndrome, ela é uma possível apresentação dessa condição. A PE com sinais graves e maior probabilidade de evoluir para a síndrome HELLP inclui pressão arterial sistólica  $\geq 160$  mmHg ou pressão arterial diastólica  $\geq 110$  mmHg em dois momentos diferentes, com um intervalo de 4 horas entre eles e com a paciente em repouso. Além da trombocitopenia, outros sinais podem ser observados, como elevação das enzimas hepáticas em duas vezes o valor normal, dor epigástrica, edema pulmonar, creatinina sérica  $> 1,1$  mg/dL, e sintomas visuais e cerebrais recentes.<sup>7,9</sup>

Os fatores de risco mais significativos para a PE incluem IMC antes da gestação  $> 30$ , PE em gestação anterior, gestação múltipla, hipertensão crônica e diabetes mellitus pré-gestacional. No caso da síndrome HELLP, outros fatores de risco incluem histórico familiar da doença (mãe e irmãs), ocorrência da síndrome em gestações anteriores, síndrome do anticorpo antifosfolípide e idade gestacional precoce, o que aumenta a chance de desenvolvimento da síndrome em futuras gestações. É importante destacar que é raro o desenvolvimento da síndrome HELLP na primeira gestação.<sup>7,9</sup>

Os sintomas clínicos característicos da síndrome HELLP geralmente se manifestam antes das 36 semanas de gestação e incluem dor no quadrante superior direito do abdome, dor epigástrica, náuseas e vômitos. Muitas mulheres também relatam mal-estar geral alguns dias antes. Dados mostram que 30 a 60% das pacientes referem dor abdominal e 20% mencionam manifestações visuais. O exame físico detecta hipertensão e proteinúria em 85% das gestantes, além de edema e ganho de peso serem frequentemente observados antes do quadro sindrômico. Os sintomas geralmente progridem rapidamente, com piora repentina. Contudo, em casos excepcionais, pode ocorrer regressão clínica.<sup>7,9</sup>

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico precoce e oportuno da Síndrome HELLP pode salvar a mãe e o feto de desfechos graves. Apesar de ser considerada uma variante e agravante da pré-eclâmpsia, a síndrome HELLP não necessita de níveis elevados de pressão arterial. Suspeitar dessa

condição é crucial para evitar sua evolução para casos severos. A presença de trombocitopenia em uma paciente com pré-eclâmpsia é um sinal laboratorial de alerta. Muitas pacientes são avaliadas e liberadas devido a sintomas inespecíficos antes da definição diagnóstica, o que resulta em oportunidades perdidas para um diagnóstico precoce e a adoção de medidas efetivas para reduzir os riscos maternos e perinatais.<sup>4,9</sup>

Os critérios laboratoriais clássicos para o diagnóstico da síndrome HELLP incluem hemólise (indicada por bilirrubinas totais  $> 1,2$  mg/dL, esfregaço de sangue periférico com formas anômalas de hemácias ou DHL  $> 600$  U/L), disfunção hepática (transaminases  $> 70$  UI - ou o dobro do valor normal do método utilizado) e plaquetopenia (contagem de plaquetas  $< 100.000/mm^3$ ).<sup>4</sup>

A trombocitopenia é a alteração laboratorial mais precoce e principal encontrada, com alteração dos tempos de protrombina, tempo parcial da tromboplastina e fibrinogênio ocorrendo apenas em fases avançadas, quando a contagem de plaquetas cai abaixo de  $30.000/mm^3$ . Nessas ocasiões, a paciente pode apresentar quadro típico de Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD), com hemorragia difusa (petéquias, sangramento gengival, hematúria, hematêmese, sangramento nos locais de punção) e riscos em procedimentos cirúrgicos (episiotomia, cesárea).<sup>4</sup>

O comprometimento hepático manifesta-se inicialmente pela elevação das enzimas hepáticas, mas clinicamente destaca-se a presença de icterícia, podendo evoluir para disfunção grave que compromete o equilíbrio metabólico, agrava as condições de coagulação, eleva a bilirrubina e pode culminar na formação de hematoma subcapsular que pode romper-se espontaneamente. Em relação aos problemas renais, a hemólise e o acúmulo de bilirrubina são responsáveis pela síndrome hemolítico-urêmica, que pode ser agravada pela queda da pressão arterial decorrente de quadros hemorrágicos, levando à insuficiência renal aguda e elevação das concentrações plasmáticas de ureia e creatinina. Valores de creatinina plasmática superiores a  $1,1$  mg/dL indicam insuficiência renal grave. Embora o comprometimento de órgãos-alvo específicos seja destacado, o dano endotelial é universal, comprometendo a função de múltiplos órgãos. Assim, muitas pacientes apresentam desconforto respiratório ou edema pulmonar devido a danos nos capilares perialveolares, edema e hemorragias cerebrais, e problemas no território placentário que podem levar ao descolamento da placenta<sup>4</sup>

Além dos parâmetros laboratoriais, é necessário realizar um diagnóstico diferencial para descartar outras patologias que possam causar sinais e sintomas semelhantes, como

hepatites virais agudas, colecistite aguda, pancreatite, lúpus, fígado gorduroso da gestação, púrpura trombocitopênica, síndrome hemolítico-urêmica e choque séptico ou hemorrágico. É importante considerar também arboviroses como febre amarela e dengue hemorrágica, entre outras<sup>4</sup>

## TRATAMENTO

O curso clínico da Síndrome HELLP é frequentemente marcado por uma deterioração progressiva na condição materno-fetal. A abordagem expectante após o diagnóstico desta síndrome pode resultar em um prolongamento da gestação, cujos benefícios devem ser criteriosamente avaliados. Entre a 24<sup>a</sup> e 34<sup>a</sup> semana de gestação, a intervenção ativa apresenta riscos de prematuridade e morbidade neonatal, justificando a conduta expectante nessa fase. No entanto, devido à gravidade da condição, a maioria dos especialistas recomenda a interrupção da gravidez em mulheres com Síndrome HELLP, independentemente da idade gestacional. Geralmente, isso é realizado por meio de cesariana, embora o momento exato do parto dependa da gravidade da condição e da saúde da mãe e do feto. A remoção da placenta danificada é essencial para interromper a fonte de estresse do sistema materno e permitir a recuperação. Em casos em que a gestação está em um estágio muito precoce e o feto não é viável, a indução do parto pode ser realizada.<sup>1,2,6</sup>

O manejo da Síndrome HELLP deve ocorrer em unidades de cuidados intensivos neonatais e obstétricos, sob os cuidados de uma equipe experiente e especializada, dada a complexidade da condição. Pacientes com Síndrome HELLP que não estão próximas de entrar em trabalho de parto devem ser atendidas em centros de cuidados terciários. O monitoramento inclui avaliação contínua da pressão arterial, função hepática, concentração de plaquetas e hemoglobina. O controle da pressão arterial é uma prioridade e é frequentemente alcançado com medicamentos anti-hipertensivos, como sulfato de magnésio e bloqueadores de cálcio. A estabilização do paciente visa reduzir a carga de trabalho sobre o fígado e minimizar o risco de complicações, como hemorragia, insuficiência hepática e coagulopatia.<sup>1,2,6</sup>

O uso de corticosteroides, devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores, pode modificar algumas das características pró-inflamatórias da pré-eclâmpsia com características graves e afetar favoravelmente o curso clínico. No entanto, vários ensaios clínicos randomizados com corticosteroides em altas doses para estabilização da Síndrome HELLP no pré-parto ou pós-parto não mostraram diferença significativa no

risco de morte materna, morbidade materna grave ou morte perinatal e infantil, comparado com placebo ou nenhum tratamento. O aumento na contagem de plaquetas foi o único efeito notável do tratamento, tornando o uso dessas medicações ainda controverso.<sup>1,2,6</sup>

É essencial o monitoramento cuidadoso até o parto e no pós-parto na Síndrome HELLP, com testes laboratoriais realizados pelo menos a cada 12 horas. Níveis de aspartato aminotransferase superiores a 2.000 IU/L ou LDH superiores a 3.000 IU/L sugerem um aumento no risco de mortalidade. Na evolução natural da síndrome, há uma relação inversa entre as tendências nos valores de plaquetas e nos níveis de enzimas hepáticas. Durante a fase de agravamento da doença, a contagem de plaquetas geralmente diminui enquanto os valores das enzimas hepáticas tendem a aumentar. Com cuidados de suporte, cerca de 90% das pacientes com Síndrome HELLP terão uma contagem de plaquetas superior a 100.000/ $\mu$ L e uma tendência à diminuição nos valores das enzimas hepáticas dentro de 7 dias após o parto.<sup>1,2,6</sup>

Além do parto, pacientes com Síndrome HELLP frequentemente necessitam de suporte clínico adicional, como transfusões de plaquetas e concentrados de hemácias para tratar a trombocitopenia e a hemólise. A disfunção hepática requer monitoramento próximo e, em casos graves, pode necessitar de consulta a um hepatologista. O sulfato de magnésio é frequentemente administrado para prevenir convulsões associadas à eclâmpsia, uma complicação comum da Síndrome HELLP. O acompanhamento cuidadoso após o parto é essencial para garantir a recuperação adequada do paciente e o tratamento de quaisquer complicações a longo prazo. O tratamento da Síndrome HELLP é altamente individualizado e depende da gravidade da condição, da idade gestacional e do estado de saúde da mãe e do feto. A gestão adequada pela equipe médica é fundamental para melhorar os resultados e minimizar os riscos associados a essa síndrome potencialmente fatal.<sup>1,2,6</sup>

## CONCLUSÃO

A Síndrome HELLP é uma complicação potencialmente fatal da gravidez, exigindo diagnóstico precoce e manejo especializado. Sua patogênese complexa e suas manifestações clínicas variadas tornam o diagnóstico desafiador, mas essencial para prevenir complicações graves. A revisão da literatura destaca a importância de reconhecer os sinais clínicos e laboratoriais para uma intervenção eficaz. A interrupção da gravidez e o manejo intensivo em unidades especializadas são fundamentais para melhorar os desfechos maternos e perinatais. O tratamento inclui monitoramento contínuo, controle da pressão arterial e



suporte clínico adicional, como transfusões e uso de medicamentos específicos. A compreensão aprofundada da fisiopatologia e o desenvolvimento de protocolos de manejo padronizados são cruciais para aprimorar o atendimento e reduzir a mortalidade associada à Síndrome HELLP.

## REFERÊNCIAS

1. ALGHAMDI, A.; Tabb, D.; Hagan, L. Preterm labor caused by hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count (HELLP) syndrome and postpartum infection complicated with *Actinomyces* species: a case report. *American Journal of Case Reports*, v. 19, p. 1350–1353, 13 nov. 2018.
2. BROWN, M. A. et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension*, v. 13, p. 291–310, jul. 2018.
3. DUSSE, L. M. et. al. Pre-eclampsia: relationship between coagulation, fibrinolysis and inflammation. *Clin Chim Acta.*, v. 14, n. 1-2, p. 17-21, jan. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26525965>. Acesso em: 06 jun. 2024.
4. GARCIA, A. et al. Diretoria da FEBRASGO Flavio Lucio Pontes Ibiapina Hilka Flávia Barra do E. Santo Vice-Presidente Região Norte. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://sogirgs.org.br/area-do-associado/sindrome-hellp.pdf>.
5. HARAM, K.; Svendsen, E.; Abildgaard, U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A review. *BMC Pregnancy and Childbirth*, v. 9, n. 1, 26 fev. 2009.
6. JENA, M. K. et al. Pathogenesis of preeclampsia and therapeutic approaches targeting the placenta. *Biomolecules*, v. 10, n. 6, p. 953, 24 jun. 2020.
7. MALMSTRÖM, O.; Morken, N.-H. HELLP syndrome, risk factors in first and second pregnancy: a population-based cohort study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, v. 97, n. 6, p. 709–716, 25 mar. 2018.
8. MATSUBARA, K. et al. Pathophysiology of preeclampsia: the role of exosomes. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 5, p. 2572, 4 mar. 2021.
9. PETCA, A. et al. HELLP syndrome—holistic insight into pathophysiology. *Medicina*, v. 58, n. 2, p. 326, 21 fev. 2022.
10. POLLO-Flores, P. et al. Alterações hepáticas da gravidez. *Femina*, v. 43, n. 5, p. 225–234, 2015. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2015/v43n5/a5319.pdf>. Acesso em: 15 jun. 2024.
11. RAMOS, J. G. L.; Sass, N.; Costa, S. H. M. Pré-eclâmpsia. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, v. 39, n. 9, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v39n9/0100-7203-rbgo-39-09-00496.pdf>. Acesso em: 08 jun. 2024.

12. TOMIMATSU, T. et al. Preeclampsia: maternal systemic vascular disorder caused by generalized endothelial dysfunction due to placental antiangiogenic factors. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 17, p. 4246, 30 ago. 2019.