

# SÍNDROME HELLP: UMA REVISÃO DE LI- TERATURA

*HELLP SYNDROME: A LITERATURE RE-  
VIEW*

Bruno Pereira<sup>1</sup>  
Gabriel M. M. Linhares<sup>1</sup>  
Isabele M. M. Severo<sup>1</sup>  
Jacqueline L. G. Serra<sup>1</sup>  
Mateus Dutra<sup>1</sup>  
Rayanne A. Quintão<sup>1</sup>

*1. Acadêmico do Curso de Medicina do Unifeso  
rayanne-abboud@hotmail.com*

Júlio Carvalho<sup>2</sup>

*2. Professor do Curso de Medicina do Unifeso.  
juliocono62@gmail.com*

## RESUMO

**Introdução:** A hipertensão e proteinúria aumentada na gravidez, caracterizam a pré-eclâmpsia, afecção grave que acomete a gestante constituindo causa de complicações de grande impacto na mortalidade materno infantil, e tem como uma complicação a Síndrome HELLP. Essa última afeta 0,5 a 0,9% das mulheres com pré-eclâmpsia e tem complicações graves. Sua fisiopatologia ainda não está totalmente esclarecida, e tem um diagnóstico difícil de ser realizado. Além disso, ainda não existe tratamento realmente eficaz para essa síndrome, a não ser a retirada do feto. Dessa forma, destaca-se a enorme importância de estudá-la e investigá-la mais, a fim de que haja seu esclarecimento e melhora de prognóstico. **Objetivos:** Compreender melhor sobre a fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da Síndrome HELLP.

**Métodos:** Esse artigo é uma revisão integrativa de literatura. As buscas foram realizadas através de bases de dados bibliográficas, como PubMed, SciELO, Google Academics, BVS, no intervalo entre 2009 e 2019.

**Resultados:** A Síndrome HELLP não possui sua fisiopatologia totalmente esclarecida ainda, entretanto, através da fisiologia da gravidez e as modificações que ocorrem nessa patologia, possibilitou criar algumas hipóteses para justificar a ocorrência dessas. Além disso, não existe um tratamento eficaz sem ser a retirada do feto, entretanto, é necessário o diagnóstico precoce e oportuno para poder salvar a mãe e o feto de desfechos morbidos dessa doença. **Conclusão:** É necessário que se estude mais sobre essa síndrome, para que seu diagnóstico e sua intervenção ocorram de forma o mais cedo possível. Assim, é essencial que se investigue mais sobre sua fisiopatologia e diferentes formas de tratamento.

**Descritores:** Síndrome HELLP; Diagnóstico; Fisiopatologia; Tratamento.

## ABSTRACT

**Background:** Hypertension and increased proteinuria in pregnancy characterize pre-eclampsia, a serious condition that affects the pregnant woman, causing complications of great impact on maternal and infant mortality, which has as a complication HELLP syndrome. The latter affects 0.5 to 0.9% of women with preeclampsia and has severe complications. Its pathophysiology is not yet fully understood and has a difficult diagnosis to make. In addition, there is still no really effective treatment for this syndrome, except withdrawal from the fetus. Therefore, it is important to study it and investigate it more, in order to clarify and improve the prognosis.

**Aims:** Understand better about the pathophysiology, diagnosis and treatment of HELLP Syndrome.

**Methods:** This article is an integrative literature review. The searches were carried out through bibliographic databases such as PubMed, SciELO, Google Academics, BVS, between 2009 and 2019.

**Results:** The HELLP syndrome does not have its physiopathology fully clarified yet, however, through the physiology of pregnancy and the modifications that occur in this pathology, made it possible to create some hypotheses to justify the occurrence of these. In addition, there is no effective treatment without fetal withdrawal, however, it is necessary early and timely diagnosis to save the mother and fetus from morbid outcomes of this disease.

**Conclusions:** It is necessary to study more about this syndrome, so that its diagnosis and its intervention occur as soon as possible. Thus, it is essential to investigate more about its pathophysiology and different forms of treatment.

**Keywords:** HELLP Syndrome; Diagnosis; Physiopathology; Treatment.

## INTRODUÇÃO

A gestação é uma ocasião de mudanças físicas e emocionais, em um corpo que se modifica a cada dia, tornando a mulher mais vulnerável em certas situações que podem propiciar um desenredo desfavoráveis para o feto e a mãe.

A gravidez pode induzir a hipertensão arterial em uma mulher previamente normotensa ou agravar uma hipertensão pré-existente. Essa complicação é muito comum e apresenta elevado índice de morbimortalidade materna e perinatal nas maternidades, e é definida como Doença Hipertensiva Específica da Gestação (DHEG).

A DHEG pode ser classificada em: pré-eclâmpsia, eclâmpsia, hipertensão crônica e hipertensão gestacional. No entanto, o foco maior desse artigo será explorar o aparecimento de uma complicação obstétrica grave, advinda da pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, muito pouco conhecida e de difícil diagnóstico, denominada síndrome HELLP.

Vale ressaltar que a pré-eclâmpsia é uma desordem multissistêmica, caracterizada por hipertensão e proteinúria após 20 semanas de gestação em uma mulher previamente normotensa. Já na eclâmpsia a característica mais marcante é a presença de convulsões, seja antes ou durante o trabalho de parto e até mesmo no puerpério. Aproximadamente 5% das mulheres com pré-eclâmpsia evoluem para eclâmpsia e 0,5 a 0,9% apresentam síndrome HELLP (HARAM, 2014).

Em relação ao termo HELLP, este é um acrônimo da abreviação dos termos em inglês que querem dizer: H – *hemolysis* (hemólise), EL – *elevated liver enzymes* (aumento das enzimas hepáticas) LP – *low platelets* (plaquetopenia) (RIBEIRO et al., 2017). Sua fisiopatologia, embora ainda não esteja totalmente esclarecida, relaciona-se com a diminuição da perfusão placentária, falha na invasão do trofoblasto. E como consequência há alteração da função endotelial, ativação do processo inflamatório, queda dos níveis de prostaglandinas e aumento da ação do tromboxano resultando em aumento da atividade vascular. Como resultado, pode-se notar complicações maternas, como insuficiência cardíaca, pulmonar e renal; e também fetal, como crescimento uterino restrito e Síndrome da Angústia Respiratória (LOPES et al., 2013).

## OBJETIVOS

**Primário:** Explorar os estudos da fisiopatologia da síndrome HELLP.

**Secundários:** Elencar a relação entre o aparecimento da síndrome HELLP e a pré-eclâmpsia;

Explorar métodos de diagnóstico da pré-eclâmpsia e síndrome HELLP;

Elencar as novas discussões na conduta e tratamento da pré-eclâmpsia e síndrome HELLP.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Esse artigo é uma revisão simples feita com estudo teórico. Todos os artigos foram pesquisados nas plataformas PubMed, SciELO, Google Academics, BVS. O recurso MeSH Database, pertencente ao PubMed, foi utilizado para etiologia. Os artigos retornados foram escritos em inglês, português e espanhol.

Foram utilizados como critérios de inclusão e exclusão artigos publicados entre 2009 e 2019. As combinações de palavras procuradas nos artigos foram: “hllp”, “syndrome”, “physiopathology”, “complications”, “preeclâmpsia”, “diagnóstico” e “tratamento”.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

### Fisiopatologia

A pré-eclâmpsia, eclâmpsia e a Síndrome HELLP, não possuem fisiopatologia totalmente conhecidas ainda. Entretanto, através da fisiologia da gravidez e as alterações que ocorrem nessas patologias, possibilitou criar algumas hipóteses para justificar a ocorrência dessas.

Uma das hipóteses mais aceitas é que durante o desenvolvimento embrionário no processo de placentação, que tem início com a invasão do blastocisto no endométrio, ocorre a união das células trofoblásticas que formam um grande sincício que se prolifera até dar origem às vilosidades, as quais podem estar suspensas ou ancoradas. As células dessas últimas migram para a decídua dando origem ao trofoblasto extraviloso, o qual forma uma “capa” citotrofoblástica ao redor do ovo, que também migra para decídua e se diferencia em trofoblasto intersticial e trofoblasto endovascular.

Parece que o trofoblasto extraviloso intersticial circunda as artérias espiraladas de forma a prepará-las para sua posterior remodelação, enquanto o trofoblasto extraviloso endovascular invade as artérias espiraladas, onde são responsáveis pela remodelação vascular, pela substituição da estrutura muscular elástica por material fibrinóide e reendotelização, fazendo com que fique menos complacente, porém mais ampla e de menor resistência (REZENDE, 2016; Zugaibe, 2016).

Esse processo de invasão intravascular ocorre em dois estágios denominados ondas. A primeira onda alcança apenas o segmento decidual nas artérias espiraladas, ela ocorre entre 8 e 10 semanas da gestação, com substituição da camada muscular da sua porção decidual pelas células do trofoblasto. Já a segunda, realiza-se até a 24ª semana, essa invasão atinge a porção intra-miometrial do vaso, levando ao desaparecimento total da túnica muscular lisa arterial e das células endoteliais maternas que serão substituídas por citotrofoblastos extravilosos. Assim, os vasos diminuem sua resistência e se tornam insensíveis aos elementos vasoativos, permitindo a perfusão facilitada da camada intervilar (Wang et al., 2018/ Rezende, 2016).

A fisiopatologia da pré-eclâmpsia é dividida, didaticamente, em quatro estágios:

ESTÁGIOS	DEFINIÇÕES
ESTÁGIO 0	É pré-concepcional – a mãe é exposta a antígenos paternos, como o sêmen, por exemplo, que através da apresentação ao MHC estimulam o acúmulo de células Treg., tornando a mãe tolerante aos aloantígenos feto-paternos, aumentando o risco de desenvolvimento da pré-eclâmpsia.
ESTÁGIO 1	no qual ocorre uma desregulação imunológica devido a uma falência parcial do mecanismo descrito anteriormente, permitindo que as células NK e os macrófagos possam agir.
ESTÁGIO 2	é quando o sistema imune materno (células NK e macrófagos) reconhecem o trofoblastoextraviloso através da interação de seus receptores e suas moléculas de superfície, respectivamente, levando a uma invasão trofoblástica deficiente.
ESTÁGIO 3	é quando são constatadas as manifestações clínicas da pré-eclâmpsia decorrentes da reação inflamatória sistêmica exaltada e da disfunção endotelial, ou seja, proteinúria e hipertensão.

Basicamente o que ocorre é que no segundo estágio há uma deficiência na segunda onda de invasão trofoblástica, sendo a remodelação vascular precária quando atinge a zona de junção da decídua miometrial, conservando as artérias de alta resistência e baixa complacência, que não consegue manter um aporte sanguíneo ideal para a placenta, que desenvolve um ambiente isquêmico e submetido ao estresse oxidativo, que é responsável por: estimular a síntese de fatores antigênicos; liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNF  $\alpha$ , INF  $\gamma$  e IF  $\gamma$ ); aumentar a liberação de fatores relacionados a injúria endotelial, que são pró-coagulantes (fibronectina, fator VIII, trombomodulina) e aumento da reatividade endotelial (a angiotensina II, por exemplo).

Ocorre também a vasoconstrição devido ao aumento de liberação de TxA<sub>2</sub> (o aumento da agregação plaquetária promove vasoconstrição e contração uterina, produzido pelas plaquetas devido ao aumento de sua ativação) e da endotelina pelo endotélio. O vasoespasma aumenta a permeabilidade vascular, o que possibilita a passagem de proteínas e líquidos para o espaço extravascular. Os fatores angiogênicos fundamentais que estimulam a produção de prostaciclina, mantém a saúde vascular, além daqueles que impedem a proliferação de músculo liso vascular; não são capazes de atuar visto que a placenta está produzindo fatores antiangiogênicos, sendo que os principais são o sFlt-1 (FMC-like tirosinaquinase-1) e os Eng (endoglin solúvel), sendo elas responsáveis por se ligarem, respectivamente, ao UEGF e PIGF, e ao UEGF e TGF  $\beta$ 1 no plasma, impossibilitando a ligação desses fatores no endotélio, o que diminui a produção de NO e prostaciclina, responsáveis pela vasodilatação e manutenção da integridade endotelial (Oliveira et. al., 2010).

Além disso, acontecem alterações no sistema de coagulação e fibrinólise, ocorrendo redução da contração de proteínas anticoagulantes e fibrinólise, concomitantemente ao aumento acentuado de níveis plasmáticos de fatores de coagulação, como II, VII, VIII, X e de Von Willebrand. Essas alterações são importantes para diminuir o risco de hemorragia no momento do parto (VANELLI et al., 2017).

Na pré-eclâmpsia, ocorreria o desenvolvimento incorreto da placenta, resultando em uma hipoperfusão placentária, como explicado anteriormente. A diminuição da perfusão trofoblástica leva a uma disfunção endotelial, reduzindo a geração de substâncias vasodilatadoras, provocando efeito antagônico, facilitando a ação de vasoconstrição da endotelina, de procoagulantes (fator XII e o fator de crescimento proveniente da própria placenta) e do Tromboxano A<sub>2</sub>. As repercussões disso envolvem aumento da resistência vascular, diminuição do fluxo sanguíneo e hipóxia, agregação plaquetária, alteração da síntese de prostaglandinas e liberação de substância pró-inflamatórias que lesam as células endoteliais. Assim, a Síndrome HELLP é uma apresentação da pré-eclâmpsia grave que tem início no desenvolvimento placentário anormal.

Com a invasão trofoblástica, e a posterior interação entre o tecido fetal e o sistema imune materno ocorrerá uma importante ativação de leucócitos na circulação periférica materna e adesão das plaquetas circulantes ao endotélio lesionado (no terceiro trimestre), ocasionando uma destruição aumentada dessas, levando a uma plaquetopenia característica da síndrome.

A liberação do fator de Von Willebrand ativa as células endoteliais e, como consequência, ocasiona na trombocitopenia de consumo e microangiopatiatrombótica. Nota-se que em relação às mulheres grávidas normotensas, as mulheres com Síndrome HELLP possuem menor quantidade da enzima que cliva o fator de Von Willebrand, a ADAMTS 13. Vale ressaltar que em um quadro avançado pode-se chegar à coagulação intravascular disseminada e aumento dos produtos de degradação de fibrinogênio.

Ocorre a hemólise microangiopática na Síndrome HELLP, devido à circulação de fragmentos de células vermelhas, levando à lesão íntima vascular, acarretando o depósito de fibrina nos sinusóides hepáticos, gerando uma necrose hemorrágica multifocal, caracterizando a principal hipótese para explicar o quadro laboratorial da síndrome. A deposição de fibrina nos pequenos vasos causa as lesões em órgãos-alvos. A partir disso, decorrem-se os sinais e sintomas da síndrome.

Ainda sobre a síndrome, foram observadas outras alterações que interligam a pré-eclâmpsia à essa doença a partir da análise dos resultados de um estudo coorte. Assim, evidencia-se que uma super-regulação de receptores AT1-AA (receptores de angiotensina 2 presentes no sistema vascular) está intensamente relacionada com o desenvolvimento da síndrome HELLP. Nesse estudo observou-se números elevados de receptores AT1-AA, de TNF-alfa (Tissue Necrose Factor) e de ET1 (endotelin 1) em um grupo de pacientes com Síndrome HELLP em relação ao grupo controle (de mulheres normotensas). Tal fato, somado a conhecimento de que na pré-eclâmpsia, o estresse oxidativo, consequentes lesões

endoteliais, e elevação do número de Tromboxano A2 aumentam a sensibilidade dos vasos a angiotensina 2 e as endotelinas, constroem uma ligação entre a doença e uma de suas complicações, a síndrome HELLP (Wang et al., 2018).

### **Diagnóstico**

O diagnóstico precoce e oportuno da Síndrome HELLP poderá salvar a mãe e o feto de desfechos mórbidos dessa doença. Acredita-se que ela seja uma variante e agravante da pré-eclâmpsia, apesar de não necessitar de níveis elevados da pressão arterial.

Seu diagnóstico é feito de forma laboratorial, pois os seus sintomas clínicos são extremamente variáveis e podem ser confundidos com alguns de pré-eclâmpsia grave. Além disso, algumas gestantes podem ter sintomas semelhantes à uma síndrome viral, e alguns dos mais comuns que a paciente pode apresentar são dor no quadrante superior direito, náuseas e vômitos (VANELLI et al, 2017).

Dessa forma, a melhor e mais adequada maneira de se diagnosticar essa síndrome é através de exames complementares. Portanto o diagnóstico é feito através da tríade necessária para estabelecer a síndrome: hemólise, elevação das enzimas hepáticas e trombocitopenia.

1. Hemólise: é a mais comum característica, e se demonstra através da anemia hemolítica microangiopática, caracterizada pela alteração da morfologia dos eritrócitos, sendo que eles se fragmentam causando dano endotelial e depósito de fibrina. Por isso, no esfregaço do sangue periférico são encontrados esquizócitos (eritrócitos fragmentados). Além disso, ocorre elevação da desidrogenase láctica (LDH) maior que 600 UI/L.
2. Elevação das enzimas hepáticas: aspartato transaminase maior que 70 UI/L. Entretanto, não existe um consenso quanto a esse valor, sendo recomendado seguir a referência do laboratório combinado à outras alterações.
3. Trombocitopenia: é a diminuição do número de plaquetas, estando abaixo de  $100.000 \text{ mm}^3$ .

Ademais, existe a classificação de Mississipi, utilizada para avaliar a gravidade das gestantes com Síndrome HELLP. Assim, as pacientes formam separadas de acordo com o nível plaquetário:

- Classe 1: plaquetas menos que  $50.000 \text{ por mm}^3$ ;
- Classe 2: plaquetas entre  $50.000$  a  $100.000 \text{ por mm}^3$ ;
- Classe 3: plaquetas maiores que  $150.000 \text{ por mm}^3$ .

Além de todo o componente laboratorial, é necessário fazer um diagnóstico diferencial para descartar patologias para que não ocorra o diagnóstico equivocado dessa síndrome, visto que existem outras complicações que podem causar sinais e sintomas similares. Assim, as pacientes com a Síndrome HELLP podem ter complicações respiratórias hematológicas ou gastrointestinais. Entre as alterações deve ser descartado esteatose hepática, pancreatite aguda, púrpura trombocitopênica idiopática, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome antifosfolípídico, colelitíase, entre outras (GRACIA, 2014).

### **Tratamento**

O tratamento necessita da avaliação dos parâmetros fetais e estabilização das condições maternas. Para isso, uma avaliação inicial com hemograma completo, contagem de plaquetas, creatinina

sérica, LDH, AST, ALT, e testes para a proteinúria deve ser feita. A avaliação fetal deve incluir peso estimado, ILA e testes de anteparto. Vale ressaltar que a conduta a ser usada depende dessas avaliações e, ainda, da idade gestacional (ESPINOZA et al., 2019).

Segundo Rezende, a conduta da síndrome HELLP segue o padrão da pré-eclâmpsia grave, o qual é marcado pela internação e estabilização da paciente por 4 a 6 horas, feito uma profilaxia de convulsões com sulfato de magnésio, com dieta normosódica e hiperproteica, sendo que está indicada a interrupção da gravidez (Rezende, 2016).

É de grande importância avaliar o momento certo e a melhor via de parto, pois este é o único modo de cessar os efeitos da doença. Dessa forma, a avaliação da estabilidade materna e fetal torna-se essencial, já que a conduta em relação às pacientes pode variar de expectante até a indução do parto dependendo da idade gestacional e estabilidade materna. Cabe ser elevado que em gestações que alcançaram 34 semanas, a conduta mais prudente é a de indução ao parto e, em relação às que ainda não alcançaram, tem-se conduta conservadora como uma opção, ressaltando uso de corticoides para maturação pulmonar fetal, já que existem evidências que mostram melhora dos índices de mortalidade neonatal nesses casos, contanto que haja condições para esse tipo de conduta (Souza et al., 2009).

Evidencia-se, ainda, que o tratamento com corticoides anteparto, no parto e pós-parto possui, também, efeito de melhora na recuperação de plaquetas e enzimas hepáticas da paciente, estando associado a melhorias nos marcadores biológicos como a AST (aminotransaminase aspartato soro), ALT (alamina transaminase), contagem de plaquetas e LDH (desidrogenase láctica) (Yang Li, 2016). Todavia, a corticoterapia não demonstrou diferenças efetivas nos resultados de maturação pulmonar e morte neonatal, quando comparados partos de gestantes com síndrome HELLP e gestantes sem a doença. “Nevertheless, patients with HELLP syndrome, if preterm, will show the same positive results (less neonatal RDS etc.) as mothers without HELLP syndrome” (Magann, et.al, 2017).

## CONCLUSÕES

A presente revisão veio ressaltar a importância de compreender a Síndrome HELLP e seu manejo, incluindo a sua fisiopatologia, diagnóstico e tratamento, porque ela põe em risco a gestante devido à alta possibilidade de complicações como insuficiência renal e hemorragia cerebral.

Ainda não se sabe ao certo o mecanismo fisiopatológico que explica a razão das pacientes com pré-eclâmpsia evoluírem para a Síndrome HELLP, apesar de existirem hipóteses muito consistentes. Além disso, seu diagnóstico depende de métodos laboratoriais que muitas vezes não são feitos em gestantes. Quando diagnosticadas, o único tratamento realmente efetivo é a retirada do feto, apesar de estar surgindo novas possibilidades de tratamento. Entretanto, até o momento, não se encontrou uma forma de realmente efetiva e segura de intervenção dessa síndrome, além da retirada do feto.

Assim, fica claro que deve ser levado em conta que ainda há muito que se esclarecer sobre o manejo da Síndrome HELLP, sendo necessário haver mais estudos sobre como ocorre sua evolução e um tratamento realmente eficaz, para que essa doença seja compreendida e sua mortalidade diminuída.

## REFERÊNCIAS

1. Mariano MSB, Belarmino AC, Vasconcelos JMS, Holanda LCA, Siqueira DA, Junior ARF. Mulheres com síndromes hipertensivas. *Rev. Enferm. UFPE* 2018 Jun; 12(6):1618-24.
2. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Child birth.* 2009 Fev; 26:9:8
3. Lopes GT, Oliveira MCR, Silva KM, Silva IF, Ribeiro APLP. Hipertensão gestacional e a síndrome HELLP: ênfase nos cuidados de enfermagem. *Rev. Augustus.* 2013 Jan; 18(36):77-89.
4. Montenegro CAB, Rezende Filho JR. Anexos do embrião e do feto. In: Montenegro CAB. *Obstetrícia.* 13ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017. p.85-107.
5. Montenegro CAB, Burlá M, Filho JR. Toxemia gravídica/Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia. In: Montenegro CAB, Filho JR. *Rezende Obstetrícia.* 13ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017. p.485-513.
6. Cabar FR, Codarin RR, Bunderki V. Placenta, sistema amniótico e cordão umbilical. In: Zugaib M, Francisco RPV, editores. *Zugaib Obstetrícia.* Barueri: Manole; p.66-87.
7. Liao AW, Fittipaldi FS, Lin LH, Bernardes LS, Bortoloyy MRFL, Pereira PP et al. Doença hipertensiva específica da gestação. In: Zugaib M, Francisco RPV, editores. *Zugaib Obstetrícia.* Barueri: Manole; p. 632-665.
8. Vanelli CM, Camargo IT, Ribas, JLC. Síndrome HELLP: fisiopatologia e acompanhamento laboratorial. *Rev. Saúde e Desenv.* 2017 Jan; 11(6):32-6.
9. Oliveira LG, Karumanchi A, Sass N. Pré-eclâmpsia: estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2010 Dez; 32(12):609-616.
10. Espinoza J, Vidaeff A, Pettker CM, Simhan H. AGOC Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclâmpsia. *Obst. and Gynec.* 2019 Jan; 133(1):e1-e25.
11. Souza R, Grochowski RA, Junior CAM, Groppi B, Rezende CAL. Diagnóstico e conduta na síndrome HELLP. *Rev. Med. Minas Gerais.* 2009; 19(4 Supl 3): S30-S33.
12. Yang L, Ren C, Mao M, Cui S. Prognostic factors of the efficacy of high-dose corticosteroid therapy in hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome during pregnancy. *Medicine.* 2016 Apr; 95(13): e3203.
13. Maggan EF, Haram K, Ounpraseuth S, Montersen JH, Spencer HJ, Morrison JC. Use of antenatal corticosteroids in special circumstances: a comprehensive review. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2017 Jan; 96(4):395-409.
14. Bu S, Wang Y, Sun S, Zheng Y, Jin Z, Zhi J. Role and mechanism of AT-1 AA in the pathogenesis of HELLP syndrome. *Sei. Rep.* 2018 Dec; 8:279.