

Curs 10: HTA gestationala. Preeclampsia. Eclampsia. Sdr. HELLP

Hipertensiunea arteriala si sarcina

Definitie si clasificare

Termenul de hipertensiune arteriala gestationala (HTAG) este folosit de data mai recenta si a fost ales pentru a inlocui termenul de hipertensiune arteriala indusa de sarcina, folosit anterior de multa vreme. Pentru a evita confuzii de definitie si incadrare diagnostica este utila adoptarea clasificarii propusa de Working Group of the NHBPEP (1). Aceasta clasificare a diferitelor afectiuni hipertensive intalnite pe parcursul sarcinii este prezentata in Tabelul 1.

Tabel 1. Clasificarea afectiunilor hipertensive care complica sarcina (1).

Hipertensiunea gestationala:

- TA sistolica ≥ 140 sau diastolica ≥ 90 mm Hg pentru prima data in sarcina
- Fara proteinurie
- TA revine la normal inainte de 12 saptamani dupa nastere
- Diagnosticul final este stability numai postpartum
- Pot apare alte semne sau simptome ale preeclampsiei: discomfort epigastric sau trombocitopenie

Preeclampsia:

Criterii minime:

- TA $\geq 140/90$ mm Hg dupa 20 saptamani de sarcina
- Proteinurie ≥ 300 mg/24 h sau $\geq 1+$

Cresterea certitudinii de preeclampsia:

- TA $\geq 160/110$ mm Hg
- Proteinurie $\geq 2g/24$ h sau $\geq 2+$
- Creatinina serica $> 1,2$ mg/dL fara a fi fost anterior crescuta
- Trombocitele $< 100,000/\mu L$

- Hemoliza microangiopatica – LDH crescut
- Cresterea nivelului transaminazelor: ALT sau AST
- Cefalee persistenta sau alte perturbari cerebrale sau vizuale
- Durere epigastrica persistenta

Eclampsia:

Convulsii care nu pot fi atribuite altor cauze la o femeie cu preeclampsie

HTA cronica complicata cu preeclampsie:

- Debut nou al proteinuriei ≥ 300 mg/24 h la o femeie hipertensiva dar nu proteinurie inainte de 20 saptamani de sarcina
- O crestere brusca a proteinuriei sau a TA sau scaderea trombocitelor $\leq 100,000/\mu\text{L}$ la o femeie cu HTA si proteinurie inainte de 20 saptamani de sarcina

HTA cronica:

TA $\geq 140/90$ mm Hg inainte de sarcina sau diagnosticata inainte de 20 saptamani de sarcina dar neatribuita bolii trofoblastice gestationale

sau

HTA diagnosticata pentru prima data dupa 20 saptamani de gestatie sau persistent dupa 12 saptamani postpartum

-
- *Legenda: AST- aspartat aminotransferaza; ALT- alanin aminotransferaza; LDH- lactate dehidrogenaza*
 - *Reprodus cu permisiune dupa National High Blood Pressure Education Program: Working Group Report on High pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183;51.*

Aceasta clasificare are avantajul practic de a face o distinctie clara intre preeclampsia/eclampsie, tipica sarcinii si cu riscuri evidente materno-fetale, si celelalte afectiuni hipertensive care pot fi descoperite in sarcina.

Incidenta

Hipertensiunea arteriala care se intalneste in sarcina si poate complica evolutia ei are o frecventa de 5-10% din totalul sarcinilor, in 20% din cazuri fiind intalnita la nulipare (2). Ea reprezinta o importanta cauza de morbiditate si mortalitate neonatala si materna.

Din totalul pacientelor care dezvoltă hipertensiune gestationala, aproape jumatate vor dezvolta semne si simptome de preeclampsie, frecventa eclampsiei fiind de 3,9% din totalul sarcinilor (3).

Daca in tarile in curs de dezvoltare mortalitatea materna este grevata in primul rand de hemoragie (24%, OMS) si infectie (14%, OMS), in tarile dezvoltate principala cauza de mortalitate materna este reprezentata de complicatiile hipertensiunii aparute in timpul sarcinii. Astfel in SUA incidenta mortalitatii materne cauzata de complicatiile hipertensiunii asociate sarcinii este de 16%, in timp ce mortalitatea cauzata de hemoragie este de 13%, avort 8% si infectie 2% (4). O depistare precoce si o conduit adecvata a afectiunilor hipertensive asociate sarcinii pot reduce semnificativ incidenta mortalitatii si a morbiditatii materno-fetale (5).

Diagnostic

Hipertensiunea arteriala asociata sarcinii a fost denumita variat de-a lungul timpului (toxemie de sarcina, disgravidie hipertensiva, gestoza, etc). Desi ea asocia initial ca elemente clinice determinante edemele, proteinuria si hipertensiunea, edemele au fost eliminate din criteriile diagnostice considerandu-se ca sunt un element comun sarcinii.

Asadar singurul element definitiv pentru diagnostic este cresterea TA sistolice ≥ 140 si a celei diastolice ≥ 90 mm Hg pentru prima data in cursul sarcinii. Cu acest criteriu esential la care se pot adauga alte modificari biochimice, semne si simptome, se pot contura diferitele entitati hipertensive ce pot complica evolutia unei sarcini.

HTA gestationala

Ea este clar definita in Tabelul 1. Desi in tabel nu se precizeaza importanta momentului depistarii valorilor crescute ale TA, este util de cunoscut ca aceasta crestere are valoare diagnostica atunci cand este depistata pentru prima data in a doua jumatate a sarcinii. Peste jumatate din aceste paciente pot dezvolta preeclampsie. Daca preeclampsia nu apare pe toata durata sarcinii si TA revine la valorile normale dupa 12 saptamani postpartum, atunci HTA gestationala va fi reclasificata ca HTA tranzitorie.

Prezenta proteinuriei este un element definitiv al HTA gestionale. Absenta sa, totusi, nu trebuie sa reduca gradul de suspiciune fata de posibila aparitie a unor complicatii materno-fetale ale hipertensiunii. Sunt studii care au aratat ca 10% din crizele eclamptice pot apare la gravide hipertensive inainte de identificarea proteinuriei (6).

Preeclampsia

Preeclampsia este un sindrom asociat specific sarcinii, caracterizat prin cresteri moderate si mari ale TA si proteinurie, dar care poate include afectari variate ale unor organe si sisteme (ficat, rinichi, sistemul cardiovascular, sistemul hematopoietic si coagularea, sistemul nervos, etc).

Diagnosticul preeclampsiei se bazeaza pe asocierea unor valori crescute ale HTA gestationale cu proteinuria peste 300 mg/24h (7). Determinarea proteinuriei instantaneu cu stick-uri este putin credibila si ca atare va avea o valoare orientativa si nu diagnostica. Absenta proteinuriei este foarte rara, dar si atunci diagnosticul de preeclampsie va fi mentinut daca sunt asociate si alte elemente clinice (cefalee occipitala, tulburari vizuale, durere epigastrica sau in hipocondrul drept, varsaturi, greata) sau de laborator (transaminaze crescute, trombocitopenie, anemie, acid uric crescut) sugestive (8).

Exista obisnuinta de a grada severitatea unei boli in functie de manifestarile sale. Astfel Buletinul Practic al Colegiului American al Obstetricienilor si Ginecologilor din 2002 (9) recunoaste o forma moderata (non-severa) si una severa de preeclampsia si defineste criteriile preeclampsiei severe (Tabelul 2).

Tabelul 2. Diagnosticul preeclampsiei severe (10).

Preeclampsia este considerate severa daca unul sau mai multe din urmatoarele criteria sunt prezente:

- TA sistolica ≥ 160 mmHg sau TA diastolica ≥ 110 mmHg, la doua determinari la cel putin 6 h interval, cu pacienta in repaus la pat
 - Proteinuria ≥ 5 g in urina din 24 h sau $\geq 3+$ in doua probe urinare colectate la cel putin 4 h interval
 - Oligurie < 500 ml in 24 h
 - Tulburari cerebrale sau vizuale
 - Edem pulmonara sau cianoza
 - Durere epigastrica sau in hipocondrul drept
 - Afectarea functiei hepatice
 - Trombocitopenie
 - Restrictie de crestere intrauterine
-

O clasificare mai recenta si mai simpla este prezentata in Tabelul 3(11).

Tabelul 3. Indicatori de severitate ai afectiunlor hipertensive gestationale (11).

Modificari	Non-severe	Severe
TA diastolica	< 110 mm Hg	≥ 110 mm Hg
TA sistolica	< 160 mm Hg	≥ 160 mm Hg
Proteinurie	≤ 2+	≥ 3+
Cefalee	Absenta	Prezenta
Durere in etajul abdominal superior	Absenta	Prezenta
Oligurie	Absenta	Prezenta
Convulsii (eclampsie)	Absente	Prezente
Creatinina serica	Normala	Crescuta
Trombocitopenie	Absenta	Prezenta
Transaminaze serice crescute	Minim	Semnificativ
Restrictie de crestere intrauterina	Absenta	Evidenta
Edem pulmonar	Absent	Prezent

Cele mai frecvente manifestari clinice intalnite in preeclampsia severa sunt durerile epigastrice sau in hipocondrul drept, cefaleea occipitala, scotoamele si amauroza. Aparitia convulsiilor este semnul diagnostic pentru eclampsie.

Durerile severe in hipocondrul drept sau epigastru sunt evocatoare pentru un infarct hepatic. Hemoragia din zona de infarct poate genera un hematom care poate evolua subcapsular si uneori se poate rupe in cavitatea peritoneala.

Cefaleea si scotoamele sunt datorate cresterii perfuziei cerebrovasculare si edemului cerebral dezvoltat secundar. Orbirea poate fi cauzata de obstructia arterei centrale a retinei sau de dezlipirea de retina secundara edemului. Ea poate fi reversibila sau permanenta.

Complicatiile materne si fetale sunt influentate de caracterul preeclampsiei (non-sever, sever), de varsta sarcinii la care apare preeclampsia, de caracterul cronic sau gestational al HTA, precum

si de modul de nastere. In cazul formelor non-severe de preeclampsia, incidenta eclampsiei este de aprox. 1%, a mortalitatii perinatale este similara cu a nou-nascutilor din mame normotensive, la fel fiind incidenta decolarii premature a placentei normal inserate. Singura diferenta evidenta apare la modalitatea de nastere, incidenta nasterii prin operatie cezariana fiind mai ridicata datorita inducerii medicamentoase mai frecvente a travaliului (8).

Incidenta complicatiilor materno-fetale este mult crescuta in formele severe de preeclampsie. Riscul mortalitatii materne poate ajunge la 0,2% iar cel al morbiditatii la 5%, legat mai ales de caracterul multiorganic al bolii. Riscul complicatiilor este mai mare inainte de 32 saptamani de gestatie sau daca pacienta avea o HTA preexistenta sarcinii si comorbiditati asociate acesteia (7,11). Incidenta si severitatea complicatiilor neonatale este functie de momentul instalarii preeclampsiei severe si implicit de momentul nasterii (mari inainte de 32 saptamani si mici dupa 35 saptamani) (8).

Eclampsia

Aparitia convulsiilor la o femeie gravida cunoscuta cu preeclampsia, cand acestea nu pot fi atribuite altor cauze, defineste criza eclamptica. Eclampsia poate fi diagnosticata la o gravida nedispensarizata sau dispensarizata care vine la spital de la domiciliu, la o gravida cunoscuta cu preeclampsia, in travaliu sau chiar postpartum. Desi clasic se descria ca riscul de eclampsie dispare odata cu nasterea, se stie ca aceasta poate apare si la 24-48 h postpartum (12). Riscul este desigur mic, dar supravegherea trebuie facuta in acest sens.

Eclampsia este considerata o complicatie a hipertensiunii arteriale asociate sarcinii care poate fi prevenita prin dispensarizarea gravidelor cu risc, prin depistarea cresterii valorilor TA si prin tratarea lor cat si prin prevenirea medicamentoasa a convulsiilor. De aceea se considera ca incidenta eclampsiei este in scadere in tarile dezvoltate, ea avand variatii intre 1 la 1600 nasteri si 1 la 3250 nasteri (1/1600-Olanda, 1/2000- Scandinavia si Anglia, 1/2500-Irlanda, 1/3250-SUA) (13, 14,15,16).

HTA cronica complicata cu preeclampsie

In mod normal, la majoritatea gravidelor, TA scade in trimestrul doi si in prima parte a trimestrului trei de sarcina, revenind la normal in a doua jumatate a trimestrului trei. Gravidele cunoscute ca hipertensive inainte de sarcina sunt usor de urmarit pentru aparitia preeclampsiei. Cele mai dificile cazuri sunt ale gravidelor luate in evidenta dupa 20 saptamani de gestatie, situatie in care este dificila diferentierea intre o preeclampsie survenind pe fondul unei HTA preexistente sarcinii sau o unei HTA gestationale. O modalitate de a face distinctia intre cele doua forme de HTA este evaluarea unor organe ce pot evidentia semne ale unei HTA cronice (hipertrofia ventriculara stanga, modificari ale fundului de ochi sau afectarea functiei renale). Uneori o diferentiere clara nu poate fi facuta.

Aproape toate gravidele cu HTA cronică prezintă riscul de a dezvolta preeclampsia, indiferent de cauza hipertensiunii. Preeclampsia apărută la o gravidă cu HTA cronică este de obicei mai severă decât în cazul HTA gestaționale, iar restricția de creștere este și ea mai evidentă (10).

Factori de risc

Tradițional se considera că preeclampsia este o afecțiune a gravidelor tinere și nulipare, incidentă în populația generală variind între 3 și 10% (17). Statistic, gravidele care au dezvoltat HTA gestațională și preeclampsia la prima sarcină au un risc crescut de a dezvolta aceeași complicație și cu ocazia următoarelor sarcini. Există și cazuri corect documentate în care această situație nu se repetă.

Factorii de risc asociați preeclampsiei sunt obezitatea, rasa neagră, vârsta peste 35 ani și sarcină multiplă, bolile de colagen (LES), diabetul zaharat pregestațional, sindromul antifosfolipidic și trombofilia. Creșterea semnificativă a indexului de masă corporală este asociată cu o creștere evidentă a riscului de HTA gestațională (4,3 % risc pt IMC < 20 kg/m² față de 13,3 % risc pentru IMC > 35 kg/m²) și preeclampsia (18).

Studii recente aduc argumente genetice în explicația apariției preeclampsiei (19).

Etiopatogenie

Preeclampsia recunoaște o multitudine de factori etiologici care pot avea origine maternă, fetală sau placentară, pe bună dreptate fiind numită și “boala teoriilor”. Continuă să rămână însă o enigmă a obstetricii.

Dintre factorii etiologici implicați am menționa invazia anormală a vaselor uterine de către trofoblast, intoleranța imunologică dintre țesuturile fetale și maternelor, lipsa de adaptare la modificările cardiovasculare, stress-ul oxidativ și anomalii genetice.

Arteriiolele spiralate suferă modificări importante după invazia lor de către trofoblastul endovascular. Celulele trofoblastului înlocuiesc celulele endoteliale și largesc lumenul vascular. În cazul preeclampsiei, invazia incompletă a trofoblastului îngustează lumenul arteriiolelor spiralate și reduce fluxul placentar, acesta fiind responsabil de crearea unui mediu hipoxic local și eliberarea unor mediatori de reacție inflamatorie sistemică posibil implicați în preeclampsie.

Sarcina este considerată o grefă de antigene paternelor față de care organismul matern manifestă o toleranță imunologică. Pierderea acestei toleranțe imunologice sau alterarea ei este o altă ipoteză etiologică în preeclampsie. În practica clinică această ipoteză este exemplificată cu cazurile de sarcină molară sau sarcină cu fat cu trisomie 13 (încărcatura antigenică paternă crescută). În același context unii cercetători consideră că sensibilizarea femeii la antigenele paternelor cu ocazia unei prime sarcini face aproape imposibilă apariția preeclampsiei la a doua sarcină cu același partener.

Reducerea fluxului placentar in preeclampsie determina aparitia unor radicali liberi generati la nivelul spatiului intervilos de stress-ul oxidative. Acestia patrund in circulatia materna si afecteaza diverse organe generand modificari sistemice.

Exista si dovezi ale implicarii genetice in preeclampsia. Un studiu efectuat in Scotia a aratat ca incidenta preeclampsiei este de patru ori mai mare in randul surorilor gravidelor cu preeclampsie la prima

Fiziopatologie

Modificarile din preeclampsie par a fi datorate disfunctiei endoteliului vascular, spasmului vascular generalizat si ischemiei. Desi cercetarile au identificat modificari anatomopatologice si functionale ale multor organe si sisteme, integrarea lor intr-un concept unic este dificila. Eclampsia este privita ca o suferinta care afecteaza practic toate organele si sistemele.

Vom descrie cateva dintre modificarile fiziopatologice intalnite in preeclampsie.

Volumul sanguin circulant este crescut la femeia gravida cu aproape 1,500 ml fata de femeia negravida. In preeclampsie acest exces de volum tipic gravidei sanatoase nu este regasit in sistemul circulator. El se regaseste in spatiile interstitiale ca urmare a extravazarii plasmatice secundare cresterii permeabilitatii vasculare. In realitate gravida preeclamptica este hipovolemica si de aceea administrarea de diuretice este contraindicata.

Modificarile sistemului de coagulare sunt complexe. Ele se caracterizeaza prin scaderea, uneori marcata, a factorilor procoagulanti, fibrinogenul si trombocitele, precum si prin aparitia produsilor de degradare a fibrinei, semn de coagulare intravasculara. Aparitia de microtrombi, semn de coagulare intravasculara diseminata (CID), poate genera leziuni ischemice in vascularizatia terminala a unor organe (ficat, rinichi, placenta). Cauza acestor modificari ale factorilor coagularii este neclara, desi multi cercetatori considera drept primum movens leziunile endoteliului vascular secundare spasmului vascular generalizat. Leziunile endoteliului vascular pot initia calea intrinseca si extrinseca a coagularii si pot genera mai putine substante vasodilatatoare, precum prostaciclina si oxidul nitric. Leziunile endoteliului vascular par sa aiba un rol central in patogeneza preeclampsiei.

Afectarea functiei renale se caracterizeaza prin scaderea filtrarii glomerulare si proteinurie. Scaderea filtrarii glomerulare se datoreste scaderii fluxului plasmatic renal si a numarului de glomeruli functionali, ca urmare a edemului ce comprima capilarele glomerulare (endoteliioza capilara glomerulara). Proteinuria apare ca urmare a leziunilor glomerulare care cresc permeabilitatea pentru proteine. Cu cat leziunile glomerulare vor fi mai severe, cu atat GM a proteinelor eliminate in urina va fi mai mare. Modificarile renale sunt reversibile postpartum.

Predictie si preventie

Deși s-au făcut numeroase cercetări care să depisteze precoce markeri ai preeclampsiei, în momentul actual nu există un astfel de test care să aibă valoare clinică. Ca atare nu se poate vorbi de screening în preeclampsia.

Nici în ceea ce privește prevenția preeclampsiei, alt deziderat al clinicienilor, situația nu este mai optimistă. Nici unul din studiile efectuate (dieta hiposodată, suplimentarea de calciu, zinc, magneziu, ulei de pește, doze mici de aspirină, antioxidanți precum vitamina C și E,) nu au confirmat așteptările. Prin urmare nu se poate vorbi de prevenție a preeclampsiei

Conduita

Conduita în HTA gestatională are ca obiectiv nașterea în siguranță atât a mamei cât și a fătului. Nașterea în siguranță pentru mama se referă la evitarea complicațiilor HTA cât și a celor legate de caracterul multiorganic al suferinței induse de HTA gestatională. Nașterea fătului trebuie să aibă loc cât mai aproape de termen astfel încât acesta să se adapteze cât mai ușor la viața extrauterină și să nu necesite terapie intensivă agresivă și prelungită. Nașterea se poate face atât pe cale vaginală cât și prin operație cezariană, luându-se în calcul evaluarea maternă (severitatea TA și a preeclampsiei, statusul obstetrical, evaluarea biochimică și hematologică) cât și cea fetală (vârsta gestatională, prezentarea, statusul fetal).

Preeclampsia moderată

Criteriile de diagnostic a formei moderate sau non-severe de preeclampsia au fost prezentate în Tabelul 3. Conduita în acest caz depinde de evaluarea maternă (valorile TA, semne și simptome clinice, evaluări biochimice și hematologice, vârsta gestatională, statusul colului) și evaluarea fetală (ecografia, testul non-stress).

Evaluarea de laborator a gravidei va include o hemogramă cu numărătoare de trombocite, evaluarea transaminazelor și proteinuriei în 24 h. Unii autori recomandă și determinarea acidului uric seric și a coagulogramei, dar aceste recomandări nu sunt bazate pe dovezi medicale evidente (20,21). Evaluarea clinică va monitoriza TA și precum și prezenta și severitatea simptomelor neurosenzoriale și a durerilor epigastrice.

Evaluarea fetală va fi în primul rând ecografică și va urmări estimarea vârstei ecografice a fătului și existența unei eventuale restricții de creștere intrauterină. Este utilă de asemenea evaluarea indexului de lichid amniotic, a placentei și a velocimetriei materno-fetale. Efectuarea testului non-stress este de asemenea recomandată.

Dacă gravida este la termen (37 săptămâni sau mai mult), fatul este dezvoltat corespunzător și colul este favorabil, se va discuta opțiunea inducerii travaliului. Prognosticul unei astfel de paciente în situația dată este similar celui al gravidei fără complicația hipertensivă a sarcinii. Întrucât evoluția preeclampsiei este imprevizibilă, iar nașterea este tratamentul cel mai eficient al acestei afecțiuni, opțiunea nasterii este cea mai logică.

Recomandarea de nastere se mai poate face si gravidelor care au ≥ 34 saptamani de gestatie si cateva conditii particulare: membrane rupte, restrictie de crestere intrauterine sau status fetal incert (7).

Inducerea travaliului in cazul colului favorabil se poate face prin amniotomie si administrare de oxitocina, iar in caz de col defavorabil (scor Bishop ≤ 6) este recomandata folosirea prostaglandinelor specifice inductiei.

Daca se ia decizia de conduita expectativa gravida si fatul vor fi monitorizate periodic. Gravida va fi educata sa isi masoare zilnic sau de mai multe ori pe zi TA si sa-si determine zilnic proteinuria calitativ. Daca acest lucru nu este posibil la domiciliu, el poate fi efectuat la medicul de familie. De asemenea, gravida va fi instruita sa se prezinte la specialistul obstetrician din ambulatoriul spitalului in cazul in care simptomele de preeclampsia se agraveaza.

Evaluarea materno-fetala va fi efectuata de doua ori pe saptamana in ambulatoriul spitalului in care gravida este planificata sa nasca sau in unitatea de spitalizare de zi. Evaluarea va consta in masurarea TA, recoltarea analizelor de sange si urina, ecografia fetala (estimarea cresterii fetale, ILA) si testul non-stress. In functie de rezultatul acestor evaluari se va lua decizia de continuare a expectativei sau nastere.

In perioada de conduita expectativa gravida va fi incurajata sa aiba o alimentatie obisnuita, fara restrictie sodata, sa urmareasca miscarile fatului, sa isi restranga activitatea fizica dar fara repaus la pat. Mai multe studii observationale sustin ideea ca restrangerea activitatii fizice si repaus intermitent la pat (4-6 h/zi) pot scadea semnificativ incidenta preeclampsiei dar nu si a HTA gestationale (22). Medicul obstetrician nu trebuie sa prescrie unei astfel de gravide o medicatie antihipertensiva, sedative si in nici un caz diuretice (8).

Numeroase studii observationale au aratat ca atitudinea expectativa prin supraveghere la domiciliul graavidei, la medicul de familie si evaluari periodice in ambulatoriul de specialitate/unitate de spitalizare de zi are beneficii clare in cazurile de preeclampsia non-severa. Complianta gravidelor este esentiala. Costurile acestei conduite expectative sunt incomparabil mai mici decat costurile terapiei intensive ale nou-nascutului prematur.

O reprezentare a conduitei in preeclampsia moderata este ilustrata in Fig. 1. (reprodusa cu permisiune dupa Ghulmiyyah LM, Sibai BM .Gestational hypertension-preeclampsia and eclampsia. Queenan JT, Spong CY, Looockwood CJ. Management of High risk pregnancy, Blackwell Publishing 2008).

Preeclampsia severa

Aceasta entitate reprezinta o urgenta obstetricala. Datorita riscului mare de aparitie a eclampsiei precum si a deciziei potentiale de nastere vaginala sau operatie cezariana din motive legate de

mama sau fat, gravida cu preeclampsia severa va fi admisa in sala de nasteri, avand la dispozitie facilitati de terapie intensiva de spital de nivel 3.

Primele doua decizii terapeutice care se vor lua inainte de a incepe evaluarea materno-fetala sunt prevenitia convulsiilor si scaderea valorilor crescute ale TA.

Prevenirea convulsiilor se face prin administrarea de sulfat de magneziu intravenos, in doza de incarcare de 6 g administrate lent, timp de 15-20 min, urmate de administrarea prin injectomat a 2g/h (8). Administrarea sulfatului de magneziu este grevata de riscul aparitiei efectelor secundare ale supradozarii. Acestea trebuie cunoscute, semnele clinice evocatoare verificate periodic iar in caz de aparitie a efectelor toxice trebuie administrat imediat antidotul: gluconatul de calciu, 1g, iv. Bineinteles ca in astfel de situatii se intrerupe administrarea sulfatului de magneziu, se dozeaza magneziemia in sange si la nevoie se intubeaza pacienta si se ventileaza. Manifestarile clinice ale supradozarii magneziului sunt prezentate in Tabelul 4.

Tabel 4. Manifestarile clinice ale supradozarii magneziului *

Abolirea reflexului rotulian (8-12 mg/dL)

Senzatia de caldura (9-12 mg/dL)

Somnolenta (10-12 mg/dL)

Dizartrie (10-12 mg/dL)

Paralizie musculara (15-17 mg/dL)

Dispnee (15-17 mg/dL)

Stop cardiac (30-35 mg/dL)

*Modificat dupa Ghulmiyyah LM, Sibai BM. Gestational hypertension-preeclampsia and eclampsia. In: Management of High-Risk Pregnancy. An evidence-based approach. Editors: Queenan JT, Spong CY, Lockwood CJ. Fifth Edition, Blackwell Publishing, 2007, chapter 33, pg 271.

Scaderea valorilor crescute ale TA se va face conform protocoalelor terapeutice existente in fiecare clinica, respectand Ghidurile nationale de diagnostic si tratament. Scopul terapiei este scaderea TA sistolice sub 160 mmHg si a celei diastolice sub 110 mmHg. Ideala este mentinerea valorilor TA intre 90 si 105 mmHg pentru diastolica si intre 140 si 155 mmHg pentru sistolica. Scaderi mai mari ale valorilor TA ar putea diminua perfuzia placentara.

Cele mai studiate medicamente antihipertensive folosite in preeclampsia severa au fost vasodilatatoarele periferice (Hidralazina) (9), alfa si beta-blocantele cardioselective (Labetalol) (23) si inhibitorii canalelor de calciu (Nifedipine, Isradipine) (24, 25). Desi alfa-beta-blocantul a

fost mai eficient în scăderea TA comparativ cu blocanții canalelor de calciu, analiza finală nu a arătat diferențe semnificative statistice între grupurile tratate și cele de control în ceea ce privește prelungirea duratei de evoluție a sarcinii, vârsta gestațională la naștere, incidența operației cezariene, a dezlipirii de placenta, a greutății la naștere și a mortalității neonatale. Singurul element cu semnificație statistică a fost incidența restricției de creștere intrauterină, dublă în grupul tratat față de cel de control (19% vs 9%). O metaanaliză efectuată de von Dadelszen și Magee (26) a confirmat că scăderea TA materne prin tratament antihipertensiv poate afecta advers creșterea fetală.

În una din ultimile metaanalize efectuate cu privire la eficacitatea tratamentului antihipertensiv în preeclampsia non-severă (comparativ cu placebo sau absența tratamentului), Abalos și colab (27) au concluzionat că acest tratament reduce la jumătate riscul de preeclampsie severă fără a avea alte beneficii asupra evoluției sarcinii. Ei au infirmat de asemenea riscul existenței unei restricții de creștere intrauterină asociate acestei terapii.

În așteptarea efectelor celor două măsuri terapeutice, echipa complexă de medici ce monitorizează gravida (obstetrician, neonatolog, anestezist-reanimator, medic de laborator) va iniția evaluarea fetală și maternă pentru a decide conduita expectativă sau nașterea. Elementele care influențează cel mai mult decizia sunt vârsta gestațională, starea mamei și a fătului.

Dacă vârsta gestațională documentată este de ≥ 34 săptămâni, controlul TA materne este dificil, statusul fetal incert, membranele sunt rupte și colul favorabil, se va discuta cu gravida posibilitatea inducerii travaliului. În luarea acestei decizii se va porni de la premiza pragmatică că terminarea evoluției sarcinii este singurul tratament curativ al preeclampsiei.

Dacă pentru aceeași vârstă gestațională de ≥ 34 săptămâni, starea generală a mamei este bună, TA controlată, statusul fetal bun și membranele intacte, se poate lua în discuție atitudinea expectativă sau nașterea. Argumentele aduse de adepții atitudinii agresive sunt că în serviciile de neonatologie de nivel 3 îngrijirea unui nou născut prematur de ≥ 34 săptămâni nu creează probleme deosebite. În cazul conduitei expectative însă, starea mamei și a fătului se pot deteriora, uneori, imprevizibil și rapid.

Dacă gravida optează pentru atitudine expectativă la 34 săptămâni sau mai mult, trebuie să i se explice riscurile și beneficiile acestei conduite, faptul că decizia se poate modifica neașteptat în funcție de evaluările zilnice, că aceasta atitudine este asociată cu o morbiditate maternă și fetală mai mare, iar prelungirea evoluției sarcinii nu este, în medie, mai mare de 7 zile (8).

Pentru sarcinile mai mici de 34 săptămâni conduită este diferențiată în funcție de vârstă gestațională. Astfel, pentru sarcinile mai mici de 23 săptămâni se recomandă întreruperea sarcinii.

Pentru sarcinile între 23 și 32 săptămâni, conduita este expectativă și se bazează pe administrarea de corticosteroizi pentru maturizarea pulmonară fetală, pe terapia antihipertensivă atunci când

este necesar și e evaluarea materno-fetala zilnică. Nasterea va fi indusă dacă sarcina a ajuns cu bine la 34 săptămâni (7).

Maturizarea pulmonară fetală se poate induce cu betametazonă sau dexametazonă. Schema pentru betametazonă cuprinde două doze de 12 mg administrate la 24 h interval. Schema cu dexametazonă cuprinde patru doze de 6 mg administrate la 12 h interval (28).

Pentru vârsta gestațională cuprinsă între 32 și 34 săptămâni se recomandă aceeași conduită ca și între 23 și 32 săptămâni, cu inducerea nasterii la 34 săptămâni.

În Fig. 2 este prezentat un algoritm de conduită în cazurile de preeclampsie severă.

În ceea ce privește modalitatea de naștere trebuie precizat că prezenta preeclampsiei nu este o indicație de operație cezariană de principiu. Nasterea vaginală este preferată la gravidele cu sarcini mai mari de 30 săptămâni. Indicația operației cezariene la peste 30 -32 săptămâni se va face în caz de eșec al inducției medicamentoase, col defavorabil (Bishop < 5), status fetal incert. Sub 30 săptămâni cezariană va fi electivă în caz de restricție de creștere intrauterină și col defavorabil (8).

Sindromul HELLP

Este un sindrom clinic, dar mai ales de laborator, care complică aproximativ 20% din cazurile de preeclampsia severă (33). Descriș de Weinstein în 1982 (34) și deși a fost adesea controversat, entitatea reprezintă o realitate clinică și un subiect prezentat în orice tratat modern de obstetrică. Numele său reprezintă acronimele de la elementele definitorii ale sindromului: Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count. În capitolul de față preferăm definirea sindromului HELLP după Sibai (Tabelul 5) (8).

Tabelul 5. Criterii recomandate pentru sindromul HELLP (8) *

Hemoliza (cel puțin două criterii din trei)

Frotiu periferic (schistocite)

Bilirubina serică $\geq 1,2$ mg/dL

Haptoglobina serică scăzută

Anemie severă necorelată cu hemoragia

Enzime hepatice crescute

AST sau ALT \geq de 2 ori decât limita superioară a normalului

LDH \geq de 2 ori decat limita superioara a normalului

Numar scazut de trombocite (< 100,000/mm³)

ALT: alanin-aminotransferaza; AST: aspartat-aminotransferaza; LDH: lacticdehidrogenaza

*Reprodus cu permisiune dupa Ghulmiyyah LM, Sibai BM. Gestational hypertension-preeclampsia and eclampsia. In: Management of High-Risk Pregnancy. An evidence-based approach. Editors: Queenan JT, Spong CY, Lockwood CJ. Fifth Edition, Blackwell Publishing, 2007, chapter 33, pg 271.

Sindromul HELLP poate fi asociat cu un risc crescut de decolare de placenta normal inserata, hematom subcapsular hepatic, insuficienta renala, edem pulmonar, coagulare intravasculara diseminata, accident vascular cerebral, nastere prematura, moarte fetala in utero si deces matern. Un alt element particular de evolutie postoperatorie al pacientelor cu sindrom HELLP este riscul de sangerare postoperatorie, tendinta de a forma hematoame ale plagilor, in special abdominale, necesitatea drenajului aspirativ intraperitoneal si subaponevrotic, necesarul crescut de derivati de sange.

Simptomele clinice sunt nespecifice constand in dureri epigastrice, fenomene dispeptice, fenomene pseudogripale, valorile crescute ale TA putand lipsi uneori din tablou.

O gravida cu suspiciune de sindrom HELLP va fi intotdeauna transferata sau internata intr-o unitate de nivel 3. Ea va fi investigata si tratata ca o gravida cu preeclampsia severa, un accent particular fiind pus pe detectarea tulburarilor de coagulare. Evaluarea completa materna si fetala va duce in cel mai scurt timp la momentul decizional al nasterii sau al temporizarii acesteia. Un element important in luarea acestei decizii este varsta gestationala. Pentru o varsta gestationala \geq 34 saptamani decizia neintarziata de nastere este cea recomandata. Pentru varste gestationale \leq 34 saptamani, atunci cand mama si fatul sunt intr-o situatie stabila, se poate temporiza nasterea cu 24-48 h pentru a initia o cura cu steroizi in scopul maturizarii pulmonare fetale. Desi au existat studii observationale care au sustinut avantajele corticoterapiei in sindromul HELLP si cresterea tranzitorie a numarului de trombocite, studiile prospective randomizate ale lui Fonseca (35) si Katz (36) nu au aratat diferente semnificative intre grupul tratat cu dexametazona si cel placebo in ceea ce priveste analizele de laborator si complicatiile materne (eclampsie, edem pulmonar, insuficienta renala, insuficienta hepatica, deces).

In Fig. 3 este prezentata conduita in sindromul HELLP (Reprodusa cu permisiune dupa Sibai BM. Diagnosis, prevention and management of eclampsia. Obstet Gynecol 2005;105:402 (12).

In ceea ce priveste modalitatea de nastere, vaginal sau operatie cezariana, recomandarile sunt similare celor din preeclampsia severa. O particularitate esentiala a nasterii la gravidele cu

sindrom HELLP este aceea ca modalitatea de nastere, tehnica anestezica si tehnica chirurgicala pot fi influentate de numarul de trombocite.

Nasterea vaginala se poate desfasura in siguranta chiar si in cazul unei trombocitopenii $\geq 20,000/\mu\text{L}$, in timp ce pentru o operatie cezariana numarul de trombocite trebuie sa fie cel putin $45-50,000/\mu\text{L}$ (8). Pentru planificarea unei operatii cezariene, pacienta trebuie sa aiba in rezerva 6-10 unitati de masa plachetara. Ele se vor administra in functie de numarul trombocitelor inainte, in timpul sau dupa terminarea interventiei chirurgicale.

Desi anestezia generala este frecvent utilizata pentru operatia cezariana la pacientele cu sindrom HELLP, analgezia epidurala poate fi folosita in siguranta numai daca numarul trombocitelor este mai mare de $75,000/\mu\text{L}$ (8).

In ceea ce priveste tehnica chirurgicala, ea nu se refera la tehnica operatiei cezariene care este neschimbata, ci la riscul crescut de hematoame intraperitoneale si parietale abdominale, ceea ce impune uneori plasarea unor drenaje aspirative intraperitoneal, sub si supraaponevrotic.

Eclampsia

Este diagnosticata atunci cand la o gravida cu semne si simptome de preeclampsia apar convulsii tonico-clonice si/sau o stare comatoasa. De regula eclampsia apare la o gravida in trimestrul al treilea sau in primele 24 h dupa nastere, dar in cazuri foarte rare poate apare si inainte de saptamana 20 de gestatie si dupa 48 ore postpartum. In functie de momentul producerii, eclampsia poate fi clasificata schematic in antepartum, intrapartum si postpartum. Desi convulsiile pot apare la gravide si in contextual altor afectiuni, principala grija a obstetricianului este aceea de a exclude sau confirma o eclampsie. In caz de dubiu, gravida cu convulsii va fi tratata ca pentru eclampsie pana la elucidarea diagnosticului.

Durata unei crize convulsive eclamptice este de aproximativ un minut dupa care se instaleaza o stare letargica. Aceasta poate fi urmata uneori de o noua criza eclamptica tonico-clonica sau instalarea unei stari comatoase. Dupa o criza convulsiva respiratia se reia progresiv iar frecventa respiratorie creste datorita hipoxiei, hipercarbiei si lactacidemiei. Forta contractiilor generalizate ale musculaturii striate este atat de mare incat pacienta poate fi proiectata in afara patului sau isi poate sectiona limba.

Diagnosticul rapid si instituirea prompta a tratamentului sunt esentiale pentru pacienta eclamptica. Eclampsia este grevata de complicatii serioase inclusiv decesul. Dintre acestea ar fi de mentionat: decolarea de placenta normal inserata (10%), accidente vasculare cerebrale cu deficit motor (7%), pneumonie de aspiratie (7%), edem pulmonar (5%), stop cardiac (4%), insuficienta renala (4%) si deces (1%) (27). Incidenta de 1% a mortalitatii materne in eclampsie este intalnita in tari dezvoltate ale Europei, precum Marea Britanie, Olanda si Irlanda, fapt care arata gravitatea problemei.

Conduita intr-o criza eclamptica aparuta neasteptat presupune aplicarea unor masuri rapide si bine coordonate, stabilite in protocolul intern de conduita in eclampsie.

Primul gest consta in mentinerea permeabilitatii cailor respiratorii superioare si prevenirea bronhopneumoniei aspirative secundare varsaturii sau secretiilor orofaringiene. Acest deziderat va fi realizat prin introducerea unei pipe orofaringiene Guedel si plasarea gravidei in decubit lateral. Oxigenarea va fi asigurata prin ventilatie pe masca sau la nevoie se va recurge la intubatia pacientei. Nu trebuie omisa imobilizarea pacientei in pat pentru a evita accidentarea sa.

Al doilea gest consta in abordul unei linii venoase pentru administrarea medicatiei anticonvulsivante si a fluidelor necesare mentinerii echilibrului hemodinamic. Montarea unui pulsoximetru este foarte utila pentru a estima saturatia in O₂.

Al treilea gest consta in administrarea sulfatului de magneziu pentru a stopa si apoi a preveni convulsiile. Schema de administrare a fost prezentata la subcapitolul Preeclampsia severa. In situatiile rare in care gravida poate repeta convulsiile tonico-clonice dupa administrarea dozei de incarcare cu sulfat de magneziu, se poate repeta inca un bolus de 2 g sulfat de magneziu in 3-5 min. Gravida eclamptica trebuie sa aiba un cateter Foley in vezica urinara pentru a monitoriza diureza orara, stiindu-se ca efectele toxice ale magneziului apar mai frecvent in caz de oligurie, urmare a scaderii filtrarii glomerulare.

Al patrulea gest consta in administrarea medicatiei antihipertensive pentru a scadea valorile crescute ale TA. Se recomanda ca valorile TA sistolice sa fie mentinute intre 140 si 160 mm Hg, iar cele diastolice intre 90 si 110 mmHg. Medicatia folosita va fi parenterala si fiecare departament de nivel 3 va trebui sa aibe protocolul sau terapeutic in concordanta cu Ghidul national. Cele mai frecvente medicamente folosite in criza eclamptica sunt labetalolul, nifedipina si hidralazina. Hidralazina, foarte populara in SUA nu este utilizata in Romania, nefiind omologata. Ea realizeaza o vasodilatatie periferica prin relaxarea musculaturii netede arteriolare dar si venoase. Nifedipina poate fi administrata numai oral, particularitate ce ii limiteaza folosirea in marile urgente. Asadar cel mai recomandat medicament ramane labetalolul. Grupul de lucru NHBPEP (1) si ACOG (9) recomanda inceperea tratamentului cu o doza de 20 mg labetalol in bolus. Daca TA nu scade in 10 min se repeta o doza de 40 mg, iar in caz de lipsa a raspunsului inca 80 mg dupa alte 10-15 min. Doza totala nu trebuie sa depaseasca 220 mg pe episod de tratament (7).

Daca se opteaza pentru nifedipina, aceasta trebuie administrata oral. Doza initiala este de 10 mg si va fi repetata, daca este necesar, dupa 30 min (29). Nu se recomanda administrarea sa sublinguala. Doza totala nu trebuie sa depaseasca 50 mg intr-o ora.

In Romania este omologat si disponibil pe piata un alfa 1-blocant adrenergic cu denumirea farmacologica Urapidil si cu administrare parenterala (30,31). Medicamentul se gaseste in fiole de 25 si 50 mg. In urgenta, se incepe administrarea unei doze de 10-50 mg iv, in bolus, lent (2-3 min). Dupa 3-5 min se evalueaza efectul si daca nu se inregistreaza o scadere a TA se repeta un

nou bolus de 25 mg. Se instituie apoi administrarea continua, prin injectomat, cu o doza de inceput de 2 mg/min, care creste progresiv pana la obtinerea efectului dorit. Doza de intretinere este de 9 mg/h.

Medicamente care inca se mai folosesc fara a fi recomandate in standardele internationale, sunt nitroglicerina si nitroprusiatul. Folosirea acestora ar trebui descurajata datorita riscului de aparitie a cianozei prin cresterea methemoglobinei in sangele matern (in cazul nitroglicerinei) sau a toxicitatii fetale cu nitriti (fetal cyanide toxicity , in cazul Nitroprusiatului) (32).

Odata stopate convulsiile si controlata TA se pune problema modului de rezolvare a nasterii. Cea mai importanta conduita care trebuie adoptata este schimbarea mentalitatii conform careia nasterea la o gravida cu eclampsie trebuie rezolvata prin operatie cezariana. Nu este recomandabil medical sa se inceapa terapia eclampsiei cu operatia cezariana, supunand interventiei o pacienta instabila si neinvestigata. Cresterea riscurilor materno-fetale este inacceptabila. Ori de cate ori nasterea vaginala este posibila (status fetal, status cervical, status matern, varsta gestationala, prezentatie) ea va fi preferata, intrucat morbiditatea intrapartum si postpartum este mult mai mica comparativ cu operatia cezariana.

Operatia cezariana va fi luata in considerare in cazul unei gravide stabilizate, in functie de analiza urmatorilor factori: statusul fetal, varsta gestationala, statusul colului uterin-scorul Bishop, starea membranelor, prezenta travaliului. Varsta gestationala ≤ 30 saptamani, un scor Bishop < 5 , prezentatia pelviana, statusul fetal incert, sunt argumente pentru operatia cezariana.

Varsta gestationala ≥ 30 saptamani, membranele rupte, prezenta contractiilor uterine, prezentatia craniana, un status fetal bun si un scor Bishop favorabil, sunt argumente pentru decizia de nastere vaginala. In cazul in care singurul element defavorabil declansarii este scorul Bishop, se poate recurge la folosirea prostaglandinelor pentru inducerea travaliului. Oxitocina poate fi folosita pentru stimularea contractilitatii uterine. Doua treimi din gravidele al caror travaliu va fi indus vor naste vaginal.

Starea fatului trebuie urmarita cu deosebita atentie in cazul deciziei de nastere vaginala. Aparitia unei bradicardii sau a unor deceleratii tardive persistente trebuie sa atraga atentia asupra unei posibile decolari de placenta. Schimbarea conduitei de nastere se poate impune de urgenta.

Conduita medicala specifica postnatala se refera la continuarea terapiei cu sulfat de magneziu timp de 24 h dupa nastere si controlul TA prin administrare de antihipertensive orale (α - β blocante, blocante ale canalelor de calciu).

HTA gestationala se remite dupa 12 saptamani de la nastere. Persistenta HTA dupa aceasta perioada stabileste diagnosticul de HTA cronica.

Pacientele cu HTA gestationala si preeclampsie vor fi consiliate postpartum asupra riscurilor in timp de a dezvolta HTA cronica si alte complicatii cardiovasculare precum si de riscul semnificativ de preeclampsie cu ocazia unei noi sarcini.

Bibliografie

1. National High Blood Pressure Education Program: Working Group Report on High pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 183;51, 2000.
1. National High Blood Pressure Education Program Working Group. Report on High pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1691-1712.
2. Martin JN, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Birth: Final data for 2004. *Natl Vital Stat Rep* vol 55, 2006.
3. Berg CJ, Chang J, Callaghan WM, et al. Pregnancy related mortality in the United States 1991-1997. *Obstet Gynecol* 2003;101:289.
4. Berg CJ, Harper MA, Atkinson SM, et al. Preventability of pregnancy-related deaths. *Obstet Gynecol* 2005;106:1228.
5. Chesley LC. Diagnosis of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1985;65:423.
6. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:181-92
7. Ghulmiyyah LM, Sibai BM. Gestational hypertension-preeclampsia and eclampsia. In: Management of High-Risk Pregnancy. An evidence-based approach. Editors: Queenan JT, Spong CY, Lockwood CJ. Fifth Edition, Blackwell Publishing, 2007, chapter 33, pg 271.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists: Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Practice Bulletin, No 33, January 2002.
9. Lindheimer MD, Conrad K, Karumanchi SA: Renal physiology and disease in pregnancy. In Alpern RJ, Herbert SC (eds): Seldin and Giebisch's *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, 4th ed. New York, Elsevier, 2008, p 2339.
10. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, Macpherson C, Hauth J, Lindheimer MD. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:66-71.
11. Sibai BM. Diagnosis, prevention and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005;105:402
12. Zwart JJ, Richter A, Ory F, et al. Eclampsia in the Nederland. *Obstet Gynecol* 2008;112:820.
13. Andersgaard AB, Herbst A, Johansen M, et al. Eclampsia in Scandinavia: Incidence, substandard care and potentially preventable cases. *Acta Obstet Gynecol Scandinav* 2006;85:929.
14. Royal College of Obstetricians and Gynecologists: The management of severe pre-eclampsia. RCOG Guidelines, 2006, 10A:1.

15. Ventura SJ, Martin JA, Curtin SC, et al. Births: Final data for 1998. National Vital Statistics Report, vol 48, nr 3, Hyattsville, Md, National Center for Health Statistics, 2000.
16. Sibai BM, Cunningham FG. Prevention of preeclampsia and eclampsia. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy, 3rd ed, Elsevier, 2009, p 215.
17. Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, et al. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1003.
18. Levine RJ, Thadhani R, Qian C, et al. Urinary placental grow factor and risk of preeclampsia. *JAMA* 2005;293:66-71.
19. Thangaratinam S, Ismail KMK, et al. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: A systematic review. *BJOG* 2006; 113:396.
20. Conde-Agudelo A, Romero R, Lindheimer MD. Tests to predict preeclampsia. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham JG (eds): Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy, 3rd ed, New York , Elsevier.
21. Meher S, Duley I. Rest during pregnancy for preventing preeclampsia and its complications in women with normal blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19CD:005930.
22. Sibai BM, Gonzales AR, Mabie WC et al. A comparison of labetalol plus hospitalization versus hospitalization alone in the management of preeclampsia remote from term. *Obstet Gynecol* 1987;70:323
23. Sibai BM, Barton JR, Akl S, et al. A randomized prospective comparison of nifedipine and bed rest versus bed rest alone in the management of preeclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167(1):879.
24. Wide-Swenson DH, Ingmarsson I, Lunell LO, et al. Calcium channel blockade (isradipine) in treatment of hypertension in pregnancy; A randomized placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(1):872.
25. Von Dadelszen P, Magee LA: Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: an updated metaregression analysis. *J Obstet Gynecol Can* 2002;24(12):241.
26. Abalos E, Duley I, Steyn WD, et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Sys Rev* 1:CD002252, 2007.
27. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion, Nr 475, Febr 2011. Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation.
28. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The management of severe pre-eclampsia. RCOG Guidelines 2006, 10A:1.
29. Buch J. Urapidil, a dual-acting antihypertensive agent: current usage consideration. *Adv Ther* 2010, July7(7);426:43.
30. Dooley M, Goa KL. Urapidil. A reappraisal of its use in the management of hypertension. *Drugs* 1998;56(5):929-55.
31. Curry SC. Sodium Nitroprusside, pag. 435-440. In: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, et al. (eds). *Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*. Elsevier Health Science, 2005

32. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1995;169:1000-1006.
33. Weinstein L. Syndrome of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes and Low Platelet Count: A Severe Consequence of Hypertension in Pregnancy. *Obstet & Gynecol Survey* 1982;37(7):461-2.
34. Fonseca JE, Mendez F, Catano C, et al. Dexamethazone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1591.
35. Katz L, de Amorin MMR, Figueroa JN, et al. Postpartum dexamethazone for women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome): A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:283.