



# Manejo da hipertensão na gestação: o pouco que se sabe

Lenita Wannmacher\*

## Resumo

Alterações de pressão arterial ocorrem em 5 a 10% das gravidezes e contribuem significativamente para sérias complicações maternas e fetais. Apesar da relevância, não há informações conclusivas na literatura sobre o tema. As poucas evidências provêm de ensaios clínicos de pequeno porte, com variados desenhos experimentais e com predominante aferição de pressão arterial, em vez da medida de desfechos clínicos relevantes para a gestante e o feto.

Mesmo assim, os resultados atuais têm o mérito de questionar condutas arraigadas, baseadas em tradição e não em evidências. Manejo não-medicamentoso e controle clínico-laboratorial estrito em hipertensão leve a moderada, tratamentos com labetalol, nifedipino e sulfato de magnésio como agentes mais promissores em diferentes categorias de hipertensão na gestação e precauções com o uso de metildopa e hidralazina por seus efeitos adversos surgem como os aspectos mais dignos de nota e reflexão.



## Introdução

Alterações de pressão arterial ocorrem em 5 a 10% das gravidezes e contribuem significativamente para sérias complicações maternas e fetais. Em cerca de 70% dos casos, as alterações pressóricas associam-se ao estado gestacional (hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e eclâmpsia), enquanto os 30% restantes correspondem a hipertensão pré-existente<sup>1</sup>. Tais distúrbios acarretam 15% das mortes em gestantes nos Estados Unidos, prejudicam o desenvolvimento fetal e associam-se a natimortalidade<sup>2</sup>. Apesar da relevância desta morbidade, as diretrizes brasileiras de 2002<sup>3</sup> e as da Organização Mundial da Saúde de 2003<sup>4</sup> não consideraram o tratamento da hipertensão na gravidez.

Algumas vezes, o que se lê gera condutas controversas. Em sua reunião de 2003, após longa discussão, o Comitê de Seleção e Uso Racional de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS), manteve a inclusão de metildopa e hidralazina na lista modelo<sup>5</sup>, com a justificativa de seu uso na gestação. Em sua última versão, o *WHO Model Formulary*<sup>6</sup> ainda considera metildopa como o medicamento mais seguro para tratar hipertensão leve na gestação e menciona hidralazina intravenosa no manejo de hipertensão grave de pré-eclâmpsia e eclâmpsia. O *Department of Reproductive Health and Research* da OMS também inclui hidralazina em suas normativas<sup>7</sup>.

Para se discutir sobre o manejo da hipertensão na gravidez, é preciso atentar para suas diferentes formas de apresentação. A maioria das classificações refere hipertensão crônica, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e eclâmpsia<sup>2</sup>. Nas três primeiras, ainda há uma subdivisão - em leve a moderada (140-159/90-109 mmHg) e grave (igual ou superior a 160/110 mmHg) - segundo a intensidade de sintomas e níveis pressóricos.

A **hipertensão crônica** está presente antes da gestação ou é diagnosticada até a vigésima semana em gestantes que desconheciam valores anteriores de sua pressão arterial, perdurando além da sexta semana pós-parto. Apresenta pior prognóstico e mais risco de evoluir para pré-eclâmpsia.

A **hipertensão gestacional** ocorre em cerca de 10% das gravidezes em primíparas normotensas. Consiste em pressão arterial elevada que aparece após a vigésima semana da gravidez e costuma desaparecer até dez dias após o parto (hipertensão transitória). Não se acompanha de proteinúria e, em geral, tem bom prognóstico, mas pode progredir para pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (uma em cada quatro gestantes com esse tipo de hipertensão).

A **pré-eclâmpsia** é síndrome sistêmica específica que afeta todo o organismo da mulher, principalmente placenta, rim, fígado e cérebro.

\* Lenita Wannmacher é professora de Farmacologia Clínica, aposentada da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e atualmente da Universidade de Passo Fundo, RS. Atua como consultora do Núcleo de Assistência Farmacêutica da ENSP/FIOCRUZ para a questão de seleção e uso racional de medicamentos. É membro do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS, Genebra, para o período 2000-2004. É autora de três livros de Farmacologia Clínica.

Em 5 a 10% das gravidezes há hipertensão e destas, em cerca de 10 a 20% ocorre proteinúria<sup>8</sup>, principalmente em mulheres com hipertensão pré-existente, diabetes melito ou pré-eclâmpsia prévia. Ocorre após a vigésima semana da gestação. A pré-eclâmpsia não tem etiologia bem definida. Inadequada invasão da junção materno-fetal por trofoblastos tem sido postulada como causa. Aventa-se que haja uma reação inflamatória materna exagerada induzida por aquele processo, o que diminuiria a perfusão e resultaria em disfunção endotelial, desequilíbrio de fatores vasodilatadores e vasopressores e hipertensão<sup>9</sup>. A pré-eclâmpsia caracteriza-se por início súbito ou piora da hipertensão, acompanhada de proteinúria e elevação dos níveis de creatinina sérica, ácido úrico e transaminases. Edema não é mais critério diagnóstico porque aparece em muitas gestações normais. Algumas vezes há alterações da coagulação. Pode ser classificada em leve (PA <160/110 mmHg; proteinúria < 5 g/24 horas) e grave (PA > ou =160/110 mmHg; proteinúria > ou = 5 g/24 horas; plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>; enzimas hepáticas elevadas). Desfechos mais graves ocorrem em pacientes que desenvolveram o quadro antes de 35 semanas de gestação ou naquelas com pré-eclâmpsia em gestação anterior ou com doença vascular pré-existente<sup>10</sup>.

Em certas pacientes, a hipertensão pode virar um quadro de urgência ou emergência hipertensiva, requerendo hospitalização, monitorização contínua, parto tão logo quanto possível, tratamento anti-hipertensivo parenteral e terapia anticonvulsivante. O desenvolvimento de convulsões maternas em adição ao quadro anterior caracteriza a **eclâmpsia** que pode resultar em morte.

O tratamento de hipertensão arterial na gestação tem objetivos terapêuticos específicos. Os desfechos clínicos relevantes incluem sobrevida e bem-estar materno e fetal, desenvolvimento normal do processo do parto e prevenção de eclâmpsia, dentre outros.

Têm-se realizado muitos estudos em hipertensão crônica, hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia. A despeito do baixo poder de muitos deles, revisões sistemáticas que os incluem têm originado questionamentos a respeito de recomendações históricas<sup>11</sup>.

## Abordagem medicamentosa dos quadros de hipertensão da gestação

### Hipertensão crônica em gestante

Em 2003, diretrizes norte-americanas<sup>12</sup> recomendaram tratar casos leves com medidas não-medicamentosas. Sugeriram manejar casos moderados e graves preferencialmente com metildopa, betabloqueadores e vasodilatadores para segurança do feto, bem como excluíram inibidores da enzima conversora de angiotensina II (IECA), tais como benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril, perindopril, ramipril, trandolapril e antagonistas seletivos de receptores de angiotensina II (ARA-2), tais como candesartano, irbesartano, losartano, telmisartano, valsartano, nas mulheres que os tomavam anteriormente, devido aos potenciais efeitos teratogênicos desses dois grupos farmacológicos.

Os medicamentos anti-hipertensivos são usados com a expectativa de que, diminuindo os níveis pressóricos, evitarão a progressão para doença mais grave e melhorarão os desfechos clínicos maternos e fetais.

O tratamento da hipertensão crônica, **de leve a moderada**, foi abordado em revisão sistemática Cochrane<sup>13</sup> de 40 ensaios clínicos randomizados, em que 3.797 gestantes foram alocadas para placebo, não-tratamento anti-hipertensivo e tratamento ativo. Todos os estudos eram de pequeno porte. A revisão questiona o tratamento anti-hipertensivo nessas mulheres. Em 24 estudos (2.155 mulheres), comparativamente a placebo ou a não-tratamento, qualquer medicamento reduziu à metade o risco de desenvolver hipertensão grave (RR: 0,52; IC95%: 0,41 a 0,64; NNT = 12; IC95%: 9 a 17), porém não houve diferença na incidência de pré-eclâmpsia/proteinúria (RR = 0,99; IC95%: 0,84-1,18) e de desfechos clínicos fetais (risco de morte, prematuridade, pequeno peso para a idade gestacional) e outros. Se reduzir a progressão para hipertensão grave fosse clinicamente relevante, seria esperado impacto em termos de menos partos cesáreos e prematuridade, o que não foi visto na revisão.

Dentro da mesma revisão, a comparação entre anti-hipertensivos (17 estudos; n=1.182 mulheres), não mostrou clara diferença entre eles quanto à eficácia em reduzir risco de desenvolver hipertensão grave, proteinúria e pré-eclâmpsia.

Betabloqueadores adrenérgicos, nifedipino e quetanserina foram comparados a metildopa em 14 ensaios (n= 1026 mulheres). A investigação quanto à progressão para hipertensão grave (8 estudos, 479 mulheres) mostrou que qualquer outro anti-hipertensivo apresentava proteção (RR = 0,81; IC95%: 0,64-1,03). Não houve diferença no risco de desenvolver proteinúria/pré-eclâmpsia quando betabloqueadores foram comparados a metildopa (8 estudos, 764 mulheres; RR = 0,82; IC95%: 0,57-1,18). Quanto ao total referido de mortes fetais e neonatais (14 estudos, 1010 mulheres), houve 51% de redução no risco de o bebê morrer quando qualquer anti-hipertensivo foi comparado a metildopa (RR = 0,49; IC95%: 0,24-0,99; NNT = 45; IC95%: 22-1341). Aos autores da revisão, a menor proteção de metildopa parece surpreendente, podendo refletir um viés ou um erro casual. Quanto a outros desfechos, relatados somente em poucos estudos, não houve clara diferença entre os fármacos testados. Ainda nessa comparação, a suspensão do tratamento por efeitos adversos foi avaliada em quatro estudos (n = 272 mulheres; RR = 2,80; IC95%: 0,12-67,92), parto cesáreo em nove (n = 779 gestantes; RR = 0,96; IC95%: 0,79-1,15), descolamento prematuro de placenta em um (n = 173 mulheres; RR = 2,2; IC95%: 0,19-21,90) e internação em unidade de cuidados especiais em três ensaios (n = 379 mulheres; RR = 0,94; IC95%: 0,68-1,29). Os autores da revisão Cochrane afirmam que a escolha de um ou outro anti-hipertensivo é pouco relevante até que se conclua sobre a adequação de empregar tratamento medicamentoso no controle da hipertensão leve a moderada na gestação. Porém alertam para a melhor tolerabilidade de betabloqueadores em relação a metildopa (RR = 0,09; IC95%: 0,04-0,23), embora tal desfecho tenha sido relatado em apenas metade dos ensaios.

Em outra revisão sistemática Cochrane<sup>14</sup> de 29 estudos (com aproximadamente 2.500 participantes), avaliou-se o uso de betabloqueadores em gestantes com hipertensão de leve a

moderada. Em comparação a placebo, os fármacos diminuíram o risco de hipertensão grave e a necessidade de anti-hipertensivos adicionais e associaram-se a pequeno peso dos recém-nascidos para sua idade gestacional. Mesmo que os níveis pressóricos caracterizem hipertensão leve, há situações que sugerem maior risco de complicações para a gestante e o feto. São elas: hipertensão secundária, lesão em órgão alvo, dislipidemia, idade acima de 40 anos, doença microvascular, história de acidente vascular encefálico e perda prévia perinatal. Nesses casos, está indicada a terapia medicamentosa<sup>15</sup>.

A hipertensão crônica **grave** na gestação traz sérias conseqüências maternas e fetais. O tratamento anti-hipertensivo pretende diminuir esses riscos. Não há consenso sobre os limites pressóricos para iniciar terapia. Em mulheres adultas, consideram-se comumente níveis diastólicos de 110 mmHg. Em adolescentes, pressões diastólicas de 100 mmHg já indicam necessidade de tratamento<sup>16</sup>.

Para comparar os efeitos de diferentes medicamentos no tratamento de hipertensão grave durante a gestação, foi realizada revisão sistemática Cochrane<sup>17</sup> de 20 ensaios clínicos randomizados (n = 1.637 mulheres). Não se evidenciaram claras diferenças entre os medicamentos comparados, em relação à eficácia anti-hipertensiva e a benefícios clínicos, com apenas duas exceções: diazóxido associou-se a hipotensão materna - que requereu tratamento - e a maior risco de parto cesáreo em comparação com labetalol; quetanserina mostrou menos eficácia anti-hipertensiva que hidralazina. Esses dois fármacos, portanto, não são considerados boas escolhas. Os demais devem ser selecionados em função de sua segurança para mãe e feto. Surpreendentemente, poucos estudos referiram efeitos adversos. Os mais comuns relacionados aos fármacos estudados - cefaléia intensa e náusea - confundem-se com sintomas que indicam iminente eclâmpsia, o que dificulta o diagnóstico.

## Hipertensão gestacional

A abordagem recomendada durante a gestação é não-medicamentosa, com monitorização de sinais de pré-eclâmpsia.

Ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos compararam metildopa com nifedipino<sup>18</sup> e magnésio<sup>19</sup> na hipertensão induzida pela gravidez. Não houve diferenças entre nifedipino e metildopa quanto à maturidade do feto ao nascimento, tipo de parto, mortes intra-útero, pressão arterial, peso do recém-nascido e dias ganhos na gestação. Apenas o escore de Apgar foi melhor no grupo da metildopa. No ensaio clínico que randomizou 33 pacientes para magnésio ou metildopa, houve maior redução da pressão arterial a partir do quinto dia com magnésio. Não houve diferença quanto à idade gestacional ao nascimento, peso, Apgar e pH no sangue do cordão umbilical.

Outro ensaio randomizado<sup>20</sup> com 30 pacientes sugeriu maior eficácia de metoprolol em relação a metildopa, para controle da pressão arterial e desfechos fetais. Labetalol também parece melhor na comparação com metildopa<sup>21</sup>.

Na hipertensão gestacional, a cura é obtida com o parto. Medicamentos são recomendados para tratamento de pacientes que têm pressão diastólica superior a 100 mmHg.

## Pré-eclâmpsia

### Prevenção

Preconiza-se o uso de baixas doses de **ácido acetilsalicílico** para evitar a repetição da síndrome em mulheres que a apresentaram em gravidez anterior. Em revisão sistemática Cochrane<sup>22</sup> de ensaios randomizados (n > 30.000 mulheres), aquele tratamento profilático, iniciado no primeiro trimestre, reduziu os riscos de recorrência em 19%, de prematuridade em 7% e de morte neonatal em 16% (NNT = 89; IC95%: 59 a 167 pacientes).

Em 2004, pequeno ensaio clínico randomizado<sup>23</sup> avaliou o uso de ácido acetilsalicílico em mulheres com idade gestacional inferior a 14 semanas, tendo hipertensão crônica, história de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, diminuição de crescimento ou morte fetal intra-uterinos. Na comparação com não-tratamento não houve diferenças significativas da intervenção em relação a baixo peso ao nascer e a número de casos de pré-eclâmpsia.

Suplementos diários de 1 g de **cálcio** também reduzem o risco de hipertensão e pré-eclâmpsia em mulheres com alto risco de hipertensão gestacional e naquelas com baixa ingestão de cálcio na dieta. Em revisão sistemática Cochrane<sup>24</sup> de 11 ensaios controlados por placebo (6.894 mulheres), houve redução do risco de pré-eclâmpsia (RR = 0,35; IC95%: 0,20-0,60). Não houve efeito sobre desfechos fetais.

Outro aspecto que suscita controvérsias é o uso de **sulfato de magnésio** com o objetivo de prevenir surgimento de eclâmpsia em gestantes com pré-eclâmpsia. Esse é um distúrbio complexo, desconhecendo-se como o fármaco age nesse contexto<sup>25</sup>.

Um ensaio clínico randomizado<sup>26</sup> testou o efeito de sulfato de magnésio em pacientes com pré-eclâmpsia. Houve redução de aproximadamente 50% na incidência de eclâmpsia (0,8 no grupo tratado versus 1,9% no grupo placebo), sem influenciar a mortalidade materna e fetal.

Sulfato de magnésio intravenoso foi comparado a placebo em estudo<sup>27</sup> que objetivou verificar sua eficácia em prevenir a progressão da doença em 222 gestantes com pré-eclâmpsia leve. Quatorze mulheres (12,8%) no grupo intervenção e 19 (16,8%) no grupo placebo desenvolveram pré-eclâmpsia grave após a randomização (RR = 0,8; IC95%: 0,4-1,5; P = 0,41). Nenhuma gestante desenvolveu eclâmpsia ou trombocitopenia. Os demais desfechos também foram similares entre os grupos. Logo, não se evidenciou maior impacto na progressão da pré-eclâmpsia leve.

Em revisão sistemática Cochrane<sup>28</sup> de seis estudos (11.444 mulheres) que compararam sulfato de magnésio com placebo ou não-tratamento, o fármaco reduziu à metade o risco de eclâmpsia (RR=0,41; IC95%: 0,29-0,58; NNT= 100, IC95% :50-100) e provavelmente a mortalidade materna (RR = 0,54; IC95% : 0,26-1,10), sem influenciar a morbimortalidade fetal. Os efeitos adversos (especialmente hiperemia) foram mais comuns no grupo que recebeu sulfato de magnésio (24% versus 5%; RR = 5,26; IC95% = 4,59-6,03; NND = 6; IC95% = 6-5). Comparativamente a fenitoína, sulfato de magnésio reduziu mais o risco de eclâmpsia, mas aumentou o risco de partos cesáreos. Mostrou-se mais eficaz que nimodipino.

## Tratamento

O melhor manejo da pré-eclâmpsia leve e grave consiste no parto em torno de 37 e 34 semanas da gestação, respectivamente. O parto é o tratamento curativo, mas pode ser deletério para o feto antes do termo. A melhor abordagem antes dessas idades gestacionais tem limitada evidência para sustentá-la<sup>29</sup>. O tratamento anti-hipertensivo está indicado ante valores acentuadamente elevados de pressão arterial, mas não há consenso sobre quais são esses valores. Níveis diastólicos superiores a 105 ou 110 mmHg são os comumente referidos. Tratamento anti-hipertensivo quando os níveis pressóricos são mais baixos reduzem a perfusão placentária e podem prejudicar desfechos perinatais. Em metanálise<sup>30</sup> de 34 estudos (n = 2.640 mulheres), associou-se queda pressórica a baixo peso ao nascimento.

Não há estudos comparativos com o não-tratamento nessa condição. Hidralazina e labetalol injetáveis e nifedipino oral são os medicamentos comumente recomendados para tratar a pressão arterial<sup>31</sup>.

Labetalol tem sido preferido pressupostamente por ter atividade de bloqueio alfa e beta, preservando por isso, o fluxo sanguíneo uteroplacentário.

Em ensaio clínico<sup>32</sup> de pré-eclâmpsia grave, nifedipino propiciou controle mais prolongado da pressão arterial do que hidralazina intravenosa e resultou em menor estresse fetal agudo, sem modificar eventos neonatais.

Na revisão de Papatsonis e colaboradores<sup>33</sup>, nifedipino foi considerado mais eficaz e seguro do que hidralazina, sem efeitos adversos sobre o feto. Outra vantagem considerada foi a facilidade da via oral. Contudo, os autores sugerem cautela na associação de nifedipino com sulfato de magnésio, pois hipotensão, morte materna e bloqueio neuromuscular têm sido relatados com aquela associação. O uso sublingual de nifedipino de curta ação está associado a excessivas quedas de pressão sanguínea materna<sup>34</sup>.

Metanálise<sup>35</sup> de 21 estudos (n=893) comparativos entre estas opções não demonstrou inequívoca superioridade de nenhuma delas. Comparativamente a outros fármacos, pacientes tratadas com hidralazina apresentaram com mais frequência hipotensão e oligúria, partos cesáreos e placenta prévia. Ocorreram mais baixos escores de Apgar e mais efeitos adversos na frequência cardíaca fetal. Hidralazina associou-se a mais efeitos adversos maternos e a menos bradicardia neonatal do que labetalol. Os estudos apresentavam heterogeneidade de desfechos e de qualidade metodológica, o que não confere poder suficiente para guiar a prática clínica. Apesar disso, tais resultados não fundamentam o uso de hidralazina como tratamento de primeira linha no tratamento de hipertensão grave da gestação.

## Eclâmpsia

Sulfato de magnésio tem sido usado para tratar convulsões na eclâmpsia, mostrando ser o mais eficaz e seguro anticonvulsivante dentre os demais nessa circunstância. Acredita-se que ao evitar as convulsões, uma grave complicação, reduza desfechos fetais adversos<sup>36</sup>.

## Conclusão

Todos os autores mencionam a necessidade de se ter ensaios clínicos com mais poder, adequados desenhos metodológicos e aferição de desfechos relevantes, além do controle da pressão arterial, para que os tratamentos possam ser bem fundamentados. São necessários estudos com longo seguimento para definir as repercussões em crescimento e desenvolvimento das crianças, já que os fármacos usados ultrapassam a placenta, e a rápida queda da pressão arterial pode interferir no fluxo placentário, levando à isquemia cerebral e potenciais problemas no desenvolvimento neurológico.

Mesmo assim, os resultados atuais têm o mérito de questionar condutas arraigadas, baseadas em tradição e não em evidências. Manejo não-medicamentoso e controle estrito em hipertensão leve a moderada, tratamento com labetalol, nifedipino e sulfato de magnésio como agentes mais promissores e precauções com metildopa e hidralazina por seus efeitos adversos surgem como os aspectos mais dignos de nota e reflexão.

## Sugestões de condutas sobre manejo da hipertensão na gestação

- Em hipertensão crônica leve e moderada da gestante, deve-se manter o tratamento prévio (à exceção dos fármacos contra-indicados na gestação) ou suspender os medicamentos, monitorando os níveis pressóricos e os sinais de pré-eclâmpsia.
- Em hipertensão crônica leve e moderada, o tratamento medicamentoso diminui a progressão para hipertensão grave, mas não influencia desfechos maternos e fetais.
- Não há evidência de que um anti-hipertensivo seja melhor do que outro na redução dos níveis pressóricos.
- Não se recomenda iniciar tratamento medicamentoso em hipertensão gestacional leve e não-complicada na gravidez, mas se enfatizam medidas não-medicamentosas.
- Labetalol, pelo bloqueio alfa e beta-adrenérgico, parece manter o fluxo placentário-fetal, não induzindo baixo peso ao nascer.
- Metildopa, comparativamente a outros anti-hipertensivos, apresenta menor benefício na redução de morte fetal e neonatal.
- Hidralazina injetável usada na hipertensão grave da gestação associa-se a hipotensão materna, partos cesáreos, placenta prévia, baixos escores de Apgar, entre outros desfechos .
- Sulfato de magnésio previne eficazmente a recorrência de convulsões em presença de eclâmpsia.

## Referências Bibliográficas

1. AFIFI, Y; CHURCHILL, D. Pharmacological treatment of hypertension in pregnancy. *Curr Pharm Des*, v. 9, n. 21, p. 1745-1753, 2003.
2. NATIONAL HEART LUNG AND BLOOD INSTITUTE. NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM. **Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy**. Bethesda (MD): National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), 2000. 38 p.
3. MION JR, D. et al. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*, v. 82, supl 4, p. 1, 2004.
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION, INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION WRITING GROUP. 2003 World Health Organization (WHO)/ International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*, v. 21, p. 1983-1992, 2003
5. WHO EXPERT COMMITTEE ON THE SELECTION AND USE OF ESSENTIAL MEDICINES. **The selection and use of essential medicines**. report of the WHO Expert Committee, 2003. Geneva, 2004. p. 40-41. (WHO technical report series, 920)
6. MEHTA, D. K.; RYAN, R. S. M.; HOGERZEIL, H. V. (eds). **WHO Model Formulary**. Geneva: World Health Organization, 2004. p. 238.
7. WHO/EDM TECHNICAL BRIEFING SEMINAR FOR INTERNATIONAL STAFF ACTIVE IN PHARMACEUTICAL SUPPORT PROGRAMES (Geneva, 27 September-1 October 2004). **Presentation 013. Making pregnancy safer**. Disponível em: <<http://www.who.int/medicines/organization/par/briefing/tbs> [Acessado em 19/11/04.]
8. BEAUFILS, M. Hypertension in pregnancy. *Arch Mal Coeur Vaiss*, v. 94, p. 1077-1086, 2001.
9. DIETL, J. The pathogenesis of pre-eclampsia: new aspects. *J Perinatal Med*, New York, v. 28, p. 464-471, 2000.
10. SIBAI, B. M.; CARITIS, S.; HAUTH, J. What we have learned about preeclampsia. *Semin Perinatol*, v. 27, p. 239-246, 2003.
11. FUCHS, F. D. Fármacos Anti-hipertensivos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (eds.). **Farmacologia Clínica. Fundamentos da Terapêutica Racional**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 668-683.
12. CHOBANIAN, A. V. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA*, v. 289, p. 2560-2571, 2003.
13. ABALOS, E. et. al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, Oxford, n. 2, 2004.
14. MAGEE, L. A.; DULEY, L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, Oxford, n. 2, 2004.
15. SIBAI, B. M. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*, n. 100, p. 369-377, 2000.
16. AUGUST, P. Treatment of hypertension in pregnancy. Update 2004. [Acessado em 12/09/04]
17. DULEY, L.; HENDERSON-SMART, D. J. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, Oxford, n. 2, 2004.
18. AYAWARDANA, J.; LEKAMGE, N. A comparison of nifedipine with methyl dopa in pregnancy induced hypertension. *Ceylon Med J*, v. 39, p. 87-90, 1994.
19. RUDNICKI, M. et al. Comparison of magnesium and methyl dopa for the control of blood pressure in pregnancies complicated with hypertension. *Gynecol Obstet Invest*; v. 49, p. 231-235, 2000.
20. OUMACHIGUI, A.; VERGHESE, M.; BALACHANDER, J. A comparative evaluation of metoprolol and methyl dopa in the management of pregnancy induced hypertension. *Indian Heart J*, v. 44, p. 39-41, 1992.
21. EL-QARMALAWI, A. M. et. al. Labetalol vs methyl dopa in the treatment of pregnancy-induced hypertension. *Int J Gynecol Obstet*, v. 49, p. 125-130, 1995.

22. KNIGHT, M. et al. Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, Oxford, n. 4, 2003.
23. CHIAFFARINO, F. et al. A small randomised trial of low-dose aspirin in women at high risk of pre-eclampsia. **Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol**, v. 112, p. 142-144, 2004.
24. ATALLAH, A. N.; HOFMEYR, G. J.; DULEY, L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, Oxford, n. 2, 2004.
25. DULEY, L.; NEILSON, J. P. Magnesium sulphate and pre-eclampsia. **BMJ**, London, v. 319, p. 3-4, 1999.
26. MAGPIE TRIAL COLLABORATION GROUP. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. **Lancet**, London, v. 359, p. 1877-1890, 2002.
27. LIVINGSTON, J. C. et. al. Magnesium sulfate in women with mild preeclampsia: a randomized controlled trial. **Obstet Gynecol**, v. 101, p. 217-220, 2003.
28. DULEY, L.; GÜLMEZOGLU, A. M.; HENDERSON-SMART, D. J. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, Oxford, n. 2, 2004.
29. GREGG, A. R. Hypertension in pregnancy. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v. 31, p. 223-241, 2004.
30. VON DADELSZEN, P.; MAGEE, L. A. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: an updated metaregression analysis. **J Obstet Gynecol Can**, v. 24, p. 941-945, 2002.
31. ELKAYAM, U. Pregnancy and cardiovascular disease. In: BRAUNWALD, E.; ZIPES, D. P.; LIBBY, P. (eds.). **Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine**. 6 ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001. p. 2172-2191.
32. FENAKEL, K. et. al. Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia. **Obstet Gynecol**, v. 77, p. 331-337, 1991.
33. PAPANICOLAOU, D. N. et. al. Calcium channel blockers in the management of preterm labor and hypertension in pregnancy. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 97, p. 122-140, 2001.
34. IMPEY, L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. **Br J Obstet Gynaecol**, v. 100, p. 959-961, 1993.
35. MAGEE, L. A. et. al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. **BMJ**, v. 327, p. 955-960, 2003.
36. THE ECLAMPSIA TRIAL COLLABORATIVE GROUP. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the collaborative eclampsia trial. **Lancet**, London, v. 345, p. 1455-1463, 1995. [Medline]

## Nº 12 - Antipsicóticos atípicos: mais eficazes, mais seguros?

© Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Brasil, 2004. Todos os direitos reservados.

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que seja citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial.

As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

Endereço: SEN lote 19, Brasília - DF, CEP 70800-400

Site: <http://www.opas.org.br/medicamentos>

E-mail: [webmaster.hse@bra.ops-oms.org](mailto:webmaster.hse@bra.ops-oms.org)

Responsável pelo projeto de Medicamentos e Tecnologias:

Nelly Marin Jaramillo - OPAS/OMS

Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos:

Luiz Carlos Bueno de Lima - Ministério da Saúde

Coordenação da publicação: Adriana Mitsue Ivama - OPAS/OMS

Texto e pesquisa: Lenita Wannmacher e Andry Fiterman Costa

Revisão de Texto: Ana Beatriz Marinho de Noronha

Consultor de Comunicação: Carlos Wilson de Andrade Filho - OPAS/OMS

Normalização: Fábio Lima Cordeiro - Centro de Documentação(CEDOC)-OPAS/OMS

Layout e Diagramação: Formatos Design

Conselho Editorial:

Antonio de Pádua Pithon Cyrino (UNESP), Cláudia Osório de Castro (NAF/ENSP/FIOCRUZ), Paulo Picon (UFRGS), Paulo Sérgio Dourado Arrais (UFC), Rogério Hoefler (CEBRIM).

Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados

é uma publicação do Projeto de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Representação do Brasil e do Departamento de Assistência Farmacêutica, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.



**Organização  
Pan-Americana  
da Saúde**

Escritório Regional para as Américas da  
Organização Mundial da Saúde

Ministério  
da Saúde



ISSN 1810-0791

Este Boletim é direcionado aos profissionais de saúde, com linguagem simplificada, de fácil compreensão. Representa a opinião de quem capta a informação em sólidas e éticas pesquisas disponíveis, analisa e interpreta criticamente seus resultados e determina sua aplicabilidade e relevância clínica no contexto nacional. Tal opinião se guia pela hierarquia da evidência, internacionalmente estabelecida e aceita. Assim, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos de muito bom padrão metodológico são mais considerados que estudos quase-experimentais, estes, mais do que estudos observacionais (coortes, estudos de casos e controles, estudos transversais), e ainda estes, mais do que a opinião de especialistas (consensos, diretrizes, séries e relatos de casos). É pela validade metodológica das publicações que se fazem diferentes graus de recomendação de condutas.