Medicamentos anti-hipertensivos na gestação e puerpério

Antihypertensive medications in pregnancy and puerperium

Fábio Siqueira[1]
Thiago Rocha Moura[1]
Sulani Souza Silva[1]
José Carlos Peraçoli[2]

[1]Escola Superior de Ciências da Saúde/ FEPECS da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Brasília-DF.
[2]Programa de pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina da UNESP/ Botucatu, Botucatu-SP.

Correspondência
Fábio Siqueira
Quadra 104, Lote 12, Bloco C, apartamento 302, Águas Claras, Brasília-DF. 71180-190, Brasil.
fabiosqr@gmail.com

RESUMO

A toxemia gravídica é uma doença multissistêmica, que ocorre principalmente no final da gravidez, caracterizada por manifestações clínicas como hipertensão, edema e proteinúria. É a complicação médica mais comum da gravidez e a principal causa de morbimortlidade materna e perinatal. O objetivo deste artigo é rever os principais aspectos concernentes ao uso de agentes antihipertensivos na gravidez e puerpério. Os dados foram coletados no Pubmed e Bireme, período de 2006 a 2010 utilizando-se os descritores "anti-hipertensivo e gravidez" e "antihypertensive and pregnancy". O conhecimento da hipertensão durante a gestação e sua terapêutica está em evolução; a busca por medicações que possam proteger a mãe dos perigos agudos e garantir um recém nascido saudável deve ser o foco. Faltam evidências sobre a melhor terapia a ser adotada, período de início, duração e resultados. Apesar do avanço farmacológico, ainda não há fármacos totalmente isentos de comprometimento para a mãe e ao concepto.

Palavras-chave: Hipertensão; Toxemia gravídica; Anti-hipertensivos; Pré-eclampsia.

ABSTRACT

Pregnancy toxemia is a multisystemic disease, which occurs mainly at the end of pregnancy, characterized by clinical manifestations such as hypertension, edema and proteinuria. It is the most commonly occurred medical complication in pregnancies and the main cause for perinatal and maternal morbimortalities. The purpose of this article is to review the main aspects concerning the use of antihypertensive agents during pregnancy and puerperium. The data has been collected from Pubmed and Bireme, from 2006 to 2010 using the words "anti-hipertensivo e gravidez" and "antihypertensive and pregnancy". The knowledge regarding hypertension during pregnancy and its therapy is evolving; the search for medication that could protect the mother from acute dangers and to ensure a healthy newborn must be the focus. Evidence is still

lacking regarding the best therapy, beginning period, duration and results. In spite of the pharmacological advances, there are still no drugs completely exempt of compromises to the mother and the conceptus.

Keywords: Hypertension; Pregnancy toxemia; Antihypertensive; Preeclampsia.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial complica cerca de 5% a 10% de todas as gestações[1-9], incidência que pode variar com a população estudada e os critérios utilizados para diagnóstico. É a complicação médica mais comum da gravidez e a principal causa de morbimortalidade materna e perinatal[10].

A gestação pode agravar a hipertensão existente antes da gravidez (hipertensão arterial crônica), bem como induzi-la em mulheres normotensas (hipertensão gestacional e pré-eclampsia). Para o consenso do National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP), publicado em 1990 e reafirmado em 2000, é fundamental diferenciar a hipertensão que antecede a gravidez daquela que é condição específica da mesma. Na primeira, a elevação da pressão arterial é o aspecto fisiopatológico básico da doença, a última é resultado de má adaptação do organismo materno à gravidez, sendo a hipertensão apenas um de seus achados. O impacto dessas duas condições, sobre mãe e feto, é diferente, assim como seu controle[11,12].

Frente a diferentes e complexas classificações das formas de manifestação da hipertensão arterial na gravidez, encontradas na literatura, em 1990 o NHBPEP apresentou uma classificação, que atualizou em 2000 (Quadro 1), e que estão descritas abaixo[12].

Quadro 1

Classificação das formas de manifestação da hipertensão arterial na gestação[12].

- Hipertensão arterial crônica
- Pré-eclampsia / eclampsia
- Hipertensão arterial crônica superposta por pré-eclampsia
- Hipertensão gestacional

Hipertensão arterial crônica - definida como a hipertensão arterial que está presente antes da ocorrência da gestação ou diagnosticada antes da 20ª semana da mesma[12].

Pré-eclampsia (PE)/eclampsia - definida como a presença, após a 20ª semana de gestação (exceção para os casos de doença trofoblástica gestacional), de hipertensão arterial e proteinúria, em gestante sem história de hipertensão arterial. Na ausência de proteinúria também se considera PE quando o aumento da pressão arterial é acompanhado de sintomas como cefaléia, borramento da visão e dor abdominal, ou por valores anormais de testes laboratoriais, especialmente contagem baixa de plaquetas e aumento de enzimas hepáticas[12].

Hipertensão arterial crônica superposta por PE - definida pela ocorrência das seguintes situações[12]:

- gestante hipertensa crônica sem proteinúria antes da 20ª semana de gestação, que manifesta proteinúria na segunda metade da gestação.
- gestante hipertensa crônica portadora de proteinúria na primeira metade da gestação, que após a 20ª semana apresenta aumento repentino do valor desta e/ou da pressão arterial previamente controlada, trombocitopenia ou aumento de enzimas hepáticas (alanina aminotransferase e/ou aspartato aminotransferase).

Hipertensão gestacional: definida pela presença, após a 20ª semana de gestação, de hipertensão arterial sem proteinúria, em gestante previamente normotensa. Doze semanas após o parto, gestantes classificadas como portadoras de hipertensão gestacional serão novamente avaliadas e renomeadas como hipertensão transitória, se a pressão ar-

terial retornou aos valores normais, ou como hipertensão arterial crônica, se os valores da pressão arterial permanecem elevados[12,13.]

Entre os tipos de hipertensão diagnosticados na gestação merecem destaque as suas manifestações específicas, isto é, a PE, que ocorre como forma isolada ou associada à hipertensão arterial crônica, e a hipertensão gestacional. Segundo a literatura, a PE, isolada ou superposta à hipertensão arterial crônica, é o tipo de hipertensão que determina os piores resultados maternos e perinatais[13].

Apesar da sua importância em saúde pública, a etiologia da hipertensão que se manifesta na gestação (PE e hipertensão gestacional) permanece desconhecida. Presente desde a implantação do ovo, a doença caracteriza-se, clinicamente, por aumento dos valores da pressão arterial após a 20ª semana de gestação, associado (pré-eclampsia) ou não (hipertensão gestacional) à proteinúria. Nessa fase a doença geralmente é assintomática, dependendo seu diagnóstico unicamente do exame físico e de dados laboratoriais. A evolução natural da doença é o desenvolvimento para as formas graves, entre elas, a eclampsia e a síndrome HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets), hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia12.

Nos casos de pré-eclampsia é importante identificar a sua gravidade, pois o prognóstico materno e fetal depende da conduta. Assim, a presença de um ou mais critérios abaixo identifica um caso de pré-eclampsia como grave12 (Quadro 2).

Quadro 2

Indicadores de pré-eclampsia grave[12].

Pressão arterial ≥ 160x110mmHg
Proteinúria ≥ 2g/24horas (ou > 2+ em amostra urina)
Creatinina sérica > 1,2mg%
Sintomas de eclampsia iminente
Eclampsia (crise convulsiva)
Dor epigástrica ou no hipocôndrio direito
Aumento de enzimas hepáticas (TGO, TGP)
Plaquetopenia (< 100.000/mm3)
Anemia hemolítica microangiopática

A eclampsia, definida pela ocorrência de crise convulsiva, é comumente precedida pelos sinais e sintomas de eclampsia iminente, isto é, distúrbios do sistema nervoso central (cefaléia frontal/occipital, torpor, obnubilação e alterações do comportamento), visuais (escotomas, fosfenas, visão embaçada e até amaurose) e gástricos (náuseas, vômitos e dor no hipocôndrio direito ou no epigástrio)[12].

A síndrome HELLP é definida pela associação de hemólise (H), alteração das enzimas hepáticas (EL) e plaquetopenia (LP). Seu diagnóstico precoce é, eminentemente, laboratorial e deve ser pesquisado de maneira sistemática nas mulheres com PE grave/eclampsia e/ou dor em quadrante superior direito do abdome[12].

O controle da pressão arterial durante a gestação é fundamental para que o desfecho desta seja o melhor possível. A ocorrência de hipertensão determina riscos para a mãe e para o concepto. Atualmente empregam-se diferentes condutas para seu controle, sendo a mais utilizada a administração de agentes ant-hipertensivos.

Objetivo

A presente revisão da literatura procurou avaliar aspectos sobre o uso de agentes anti-hipertensivos durante a gestação e o puerpério, procurando-se parâmetros norteadores para uma atitude segura e eficaz do seu uso.

MÉTODO

Foi realizada revisão da literatura (não sistemática) nas bases de dados Bireme e PubMed, empregando-se as palavras chave "anti-hipertensivo" e "gravidez" e "antihypertensive and "pregnancy". Foram selecionados artigos originais e de revisão publicados nos últimos cinco anos (2006 a 2010) nas línguas inglesa, espanhola ou portuguesa.

Com os parâmetros utilizados encontrou-se 391 artigos; após a leitura dos títulos e resumo foram selecionados 46 e destes 10 foram descartados por não serem do tema desejado. Ao final restaram 36 artigos (língua inglesa: 34, espanhola: nenhum e portuguesa: dois) referentes ao emprego de anti-hipertensivos na gestação. Além dos artigos encontrados nas bases de dados pesquisadas foram incluídos outros citados pelos autores dos artigos selecionados.

CONTROLE FARMACOLÓGICO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Entre os meios para controlar a hipertensão arterial na gestação destacam-se os não farmacológicos (restrição de atividade física, abolir consumo de álcool e cigarros, reduzir ingestão de substâncias que contém cafeína) e os farmacológicos (anti-hipertensivos)[14,15].

Na população adulta não-grávida, o controle da pressão arterial pode reduzir a incidência de acidente vascular cerebral, doença coronariana, insuficiência cardíaca congestiva e de mortalidade cardiovascular[3,4,6,15,16]. Cada uma dessas morbidades, e outras como a nefrosclerose hipertensiva, decorre apenas em parte da hipertensão propriamente dita, uma vez que podem interagir outros fatores de risco como tabagismo, dislipidemia, diabete, raça, idade, sexo e predisposição familiar. Por outro lado, a capacidade de se conseguir melhores resultados, pelo controle da pressão arterial, também depende da gravidade da hipertensão, da presença de lesão de órgão alvo, da duração do seguimento, do controle adequado da pressão arterial, e talvez da fisiopatologia causadora da hipertensão e das drogas usadas no tratamento[17,18].

A hipertensão na mulher grávida é diferente. Na gestação, os principais objetivos do tratamento são proteger a mãe dos riscos agudos ou das lesões irreversíveis durante ou imediatamente após a gestação, e conseguir um recém-nascido saudável. Assim, é necessário contrapor o resultado materno a curto prazo e possíveis consequências a longo prazo da exposição intra-uterina às drogas, ou da agressão hemodinâmica sobre o desenvolvimento e crescimento fetal e durante a infância. Por outro lado, se comorbidades como diabete, disfunção de órgão alvo e causas secundárias da hipertensão podem interagir com a hipertensão materna e alterar as estratégias do seu controle, este conceito não se aplica à maioria das grávidas hipertensas[19].

Qual a importância e os riscos dos agentes anti-hipertensivos usados no controle das diferentes formas de manifestação da hipertensão arterial durante a gestação?

Alguns princípios devem nortear o uso de agentes anti-hipertensivos na gestação:

- os mecanismos responsáveis pela adaptação fisiológica do organismo materno a gestação/parto/puerpério determinam redução natural do valor da pressão arterial desde o início da gestação, que atinge seus menores valores no segundo trimestre e tende a retornar aos valores pré-gravídicos no terceiro trimestre[14];

- o valor ideal da pressão arterial para a gestante ainda é desconhecido e controverso[2,3,20];

- valores elevados de pressão arterial determinam riscos de complicações cardiovasculares maternos[7];

- todos os agentes anti-hipertensivos apresentam possíveis efeitos sobre o fluxo útero-placentário, ou seja, sobre o feto[3];

- como a hipertensão arterial crônica tem fisiopatologia diferente da PE, a justificativa de usar terapia anti-hipertensiva para prevenção do desenvolvimento da PE ou eclampsia não tem fundamento[14].

Segundo Umans e colaboradores, o balanço entre riscos e benefícios da terapia anti-hipertensiva difere quando se compara mulheres com hipertensão crônica desde o início da gestação, cujos fetos estão sujeitos a maior exposição a drogas no estágio inicial de seu desenvolvimento, com mulheres que desenvolvem hipertensão (gestacional ou pré-eclampsia) próximo ao termo. Um *trial* bem desenhado e adequado ainda deve ser realizado para resolver essa questão[19].

Os riscos maternos que justificam a farmacoterapia incluem a superposição de PE, que com seus resultados mórbidos, parece contribuir com as maiores complicações atribuídas à hipertensão crônica[21]. Entre os riscos adicionais destacam-se o descolamento prematuro de placenta e elevação repentina da hipertensão que indicam hospitalização, lesão de órgão alvo ou complicação cerebrovascular. Entre os riscos para o feto estão o óbito, a restrição de crescimento intra-uterino e o parto prematuro. Entretanto, não existem dados que indiquem ser o tratamento anti-hipertensivo, de gestantes com hipertensão crônica leve, preventivo dessas complicações, que impeçam a piora da hipertensão ou reduzam a necessidade de terapia anti-hipertensiva adicional[19].

Considerando-se que o melhor tratamento da hipertensão durante a gestação é a sua resolução[7,22,] pode se afirmar que, o objetivo do tratamento clínico de gestante hipertensa é diminuir, em curto prazo, os riscos maternos da elevação da pressão arterial, porém evitando-se terapêuticas que comprometam o bem estar fetal. O objetivo específico para a mãe é prevenir as complicações cardiovasculares da hipertensão grave, principalmente do sistema nervoso central[3,4,15,16,23,24] e para o feto prolongar a gestação, evitando-se assim as complicações da prematuridade[15,20].

Considerando-se ainda os riscos potenciais do tratamento anti-hipertensivo durante a gestação, isto é, que as drogas possam reduzir o fluxo útero-placentário e comprometer o feto, o tratamento de hipertensão diastólica inferior a 110mmHg deve ser evi-

tado, ponderando-se os riscos e benefícios. Assim, quando o nível de pressão diastólica ultrapassa 100mmHg, o tratamento deve ser instituído para evitar lesão vascular materna. A redução excessiva da pressão sangüínea deve ser evitada, considerando-se que a queda abrupta maior que 25% do valor inicial da pressão arterial aumenta o risco de hipoperfusão de órgãos alvo maternos e comprometimento fetal por isquemia útero-placentária[14].

Não existem evidências suficientes para saber qual a melhor terapia farmacológica, quando iniciar o tratamento, quão intenso este deve ser e quando deve ser interrompido e, se o efeito hipotensor na gestação será suficiente para controlar a pressão arterial[2,4,7,13].

Também não existe evidência científica que a terapia anti-hipertensiva melhore o resultado perinatal[2,24-27], ou seja, diminua a incidência de complicações, como: restrição de crescimento intra-uterino (RCIU), superposição de PE, descolamento prematuro de placenta ou da mortalidade perinatal[24].

Segundo o NHBPEP (2000), gestantes com hipertensão arterial leve (<160x110mmHg) evoluem satisfatoriamente sem anti-hipertensivos, não necessitando destes[13].

Assim, considerando-se o efeito hipotensor fisiológico da gestação parece plausível não iniciar terapia anti-hipertensiva durante a gestação em mulheres portadoras de hipertensão arterial crônica. Deve-se reduzir ou suspender a medicação em mulheres que já faziam seu uso, a não ser que apresentem lesão de órgão alvo (vasos, rim e coração)[28]. Portanto, na primeira consulta destas mulheres deve ser solicitada avaliação de proteinúria de 24 horas, ecocardiograma e exame de fundo de olho. Se não houver lesão de órgão alvo, em gestante que chega ao pré-natal no 1º trimestre com hipertensão arterial leve, as drogas em uso são suspensas, sendo reiniciadas quando a pressão diastólica atingir valor maior que 100mmHg. Em mulheres com hipertensão grave a terapia anti-hipertensiva deve ser iniciada ou mantida[29].

O mesmo princípio, quanto ao valor da pressão arterial, para se introduzir anti-hipertensivo deve ser adotado para os casos de PE. Segundo Chobanian (2003), o tratamento da PE não altera a fisiopatologia da doença, mas pode retardar sua progressão e consequentemente conseguir avanços na maturação fetal[15].

Não há evidência convincente que o tratamento medicamentoso da hipertensão leve melhore o desfecho materno na gravidez[4,28]. Por outro lado, durante a gestação, o uso de medicamentos em hipertensão leve pode determinar queda da pressão arterial e aumentar o risco de restrição do crescimento fetal, independente do anti-hipertensivo utilizado[2,28].

Também não existem evidências suficientes que permitem concluir que um agente anti-hipertensivo é melhor que o outro[7]. Deve ser lembrado que não existe uma avaliação rigorosa da farmacocinética, biotransformação, eficácia materna, exposição fetal e efeito a longo prazo sobre o feto das drogas usadas durante a gestação. A informação da segurança da teratogenicidade obtida em laboratório experimental (animal) é limitada e seletiva. O FDA (Food and Drugs Administration) ainda recomenda o esquema de classificação das drogas quanto ao potencial risco fetal (categorias A, B, C, D, X)[30], embora uma revisão deva ser implementada em breve[14] (Quadro 3).

Alguns medicamentos podem ser classificados em categorias ambíguas sem evidência de dano, mas também sem estudos controlados que comprovem a segurança[14].

É consenso que anti-hipertensivos como bloqueadores ganglionares, propranolol, diuréticos tiazídicos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (risco D) e antagonistas de receptor de angiotensina II (risco D) devem ser evitados, pelos efeitos colaterais indesejáveis, tanto maternos como fetais[3,12].

Os demais agentes anti-hipertensivos estão liberados para uso durante a gestação, na dependência do tempo de início de sua ação (necessidade de ação imediata ou não), da experiência de quem os prescreve, da acessibilidade da gestante a estes medicamentos (disponível ou não no SUS). A revisão da Biblioteca Cochrane de Duley & Henderson-Smart (2005) concluiu que a escolha do anti-hipertensivo deve ser fundamentada na experiência e familiaridade com um determinado anti-hipertensivo[32].

Quadro 3

Classificação de risco de medicamentos na gravidez[3,23,30,31].

A - Não há evidência de risco em mulheres. Estudos controlados não demonstram riscos para o feto no primeiro trimestre de gravidez e não há evidências de riscos para os trimestres posteriores.
B1 - Não há estudos adequados em mulheres. Estudos em animais não demonstraram risco. B2 - Estudos em animais têm demonstrado efeitos teratogênicos que não foram confirmados em gestações humanas durante o primeiro trimestre, e não existem evidências de riscos em trimestres posteriores.
C1 - Não existem estudos em mulheres e estudos em animais têm demonstrado efeitos teratogênicos sobre o feto. C2 - Não existem estudos disponíveis em mulheres ou em animais. São medicamentos que só devem ser administrados se o benefício esperado para a mãe justificar o risco potencial para o feto.
D - Há evidências de risco em fetos humanos. Só devem ser indicados se o benefício justificar o risco potencial.
X - Os estudos em animais ou em humanos demonstraram evidentes riscos de teratogênese, o que claramente supera o possível benefício em mulheres grávidas. Os medicamentos dessa categoria estão contra-indicados em mulheres que estão ou possam ficar grávidas.

Os principais agentes anti-hipertensivos (dose e possíveis efeitos colaterais) disponíveis no Brasil, para tratamento da hipertensão arterial leve e grave, encontram-se nos Quadros 4 e 5, respectivamente.

Quadro 4

Agentes anti-hipertensivos disponíveis no Brasil para tratamento da hipertensão arterial leve[3,16,33].

Medicamento (Risco)	Dose	Efeitos adversos na gravidez
Metildopa (B)	750mg – 3g/d em 2 ou 3 doses	Edema periférico, ansiedade, pesadelos, sonolência, boca seca, hipotensão, hepatite materna. Sem efeitos adversos maiores no feto.
Labetolol (C)	200mg – 1200mg/d em 2 ou 3 doses	Bradicardia fetal persistente, hipotensão e hipoglicemia neonatal.
Hidroclorotiazida (C)	12,5mg – 25mg/d	Malformação fetal, anormalidades eletrolíticas e depleção do volume.
Nifedipina (C)	30mg – 120mg/d em	Hipotensão e potencializar o bloqueio neuromuscular se utilizado com sulfato de magnésio.
Hidralazina (C)	50mg – 200mg/d de 2 a 4 doses	Hipotensão neonatal e trombocitopenia.
IECA, bloqueador dos receptores de angiotensina e inibidor da renina (D)	Contra indicados na gravidez	Oligohidraneos, inibição do crescimento intrauterino, falência renal, baixo peso ao nascer, anormalidades cardiovasculares, poldactilia, hipospadia e aborto espontâneo, hipoplasia renal, craniofacial e dos membros.

Quadro 5

Agentes anti-hipertensivos disponíveis no Brasil para tratamento da hipertensão arterial grave[3,16,33].

1ª escolha
Hidralazina (C) (1 ampola = 1mL = 20mg)
Hidralazina (20 mg) .....1 mL
Soro glicosado 5% .....9 mL
Administrar 5 ml, IV a cada 20 minutos, até seis doses se necessário.

Cuidados:
- Reduzir a pressão arterial em 30% ou até valores de 90/100 mmHg de pressão arterial diastólica.
- Até estabilizar a pressão arterial, esta deve ser aferida a cada 5 minutos durante 20 minutos. Só então, na ausência de resposta adequada à medicação, deve-se repetir nova dose. Após cada nova dose controlar PA a cada 5 minutos por 20 minutos.
- Caso haja queda indesejada da pressão arterial, infundir soro fisiológico e avaliar a freqüência cardíaca fetal.

2ª escolha
Nifedipina (C)
5mg/ VO a cada 30 minutos até PAD 90/100mmHg.

Cuidados:
- Hipotensão materna
- pode potencializar o bloqueio neuromuscular do magnésio – evitar uso concomitante com sulfato de magnésio.

3ª escolha
Nitroprussiato de sódio (C)
Iniciar com a dose de 0,3µg – 0,5µg/Kg/min, aumentando 0,5µg/Kg/min. Até obter o efeito desejado.
Dose máxima: 10µg/Kg/min.

Cuidados:
- uso por mais que 4 horas e doses acima de 2µg/Kg/min estão associadas com risco de toxicidade fetal pelo cianeto. É recomendado que este medicamento deva ser evitado durante a gestação.

A primeira linha de medicamentos anti-hipertensivos utilizados na gravidez inclui a metildopa, labetolol e nifedipina[14].

Agentes simpatolíticos (agonista α-adrenérgico)

A metildopa é uma pró-droga metabolizada a α-metilnorepinefrina, que substitui a norepinefrina nas vesículas neurosecretoras dos nervos adrenérgicos terminais. Centralmente, é resistente a degradação pela oxidase monoamina, resultando em aumento do efeito nos locais α2 que regulam o fluxo simpático. A diminuição do tonus simpático reduz a resistência vascular sistêmica, associada a pequena diminuição do débito cardíaco. O controle da pressão é gradual, em cerca de 6 a 8 horas, devido ao seu mecanismo indireto de ação. O efeito hipotensor é maior na posição vertical que na supina, sendo pouco freqüente a hipotensão ortostática. A clonidina, um α 2-agonista seletivo age de modo semelhante[19].

Os efeitos adversos desta droga devido sua ação α 2-agonista central ou pela diminuição do tonus simpático periférico, são: redução do estado de alerta mental, prejuízo no sono, sensação de cansaço ou depressão e redução da salivação (boca seca). Ela pode prejudicar a condução cardíaca em pacientes susceptíveis, induzir hiperprolactinemia e sinais de Parkinson. Aproximadamente 5% dos pacientes terão aumento da concentração de enzimas hepáticas. O teste de Coombs indireto pode se mostrar positivo, quando em uso crônico (sinal de progressão de anemia hemolítica)[19].

Na gestação é a única droga anti-hipertensiva cujos estudos avaliaram o desenvolvimento a logo prazo de crianças submetidas ao seu efeito intra-útero[34]. Segundo Umans e colaboradores (2009), na gravidez, permanece como a droga de escolha para o controle da pressão arterial fora do estado emergencial, uma vez que nenhuma nova droga mostrou maior eficácia ou melhor tolerância. Ela possui história de segurança clínica, apoiada por estudos prospectivos e a longo prazo[19].

Tratamento com metildopa diminui a incidência de crise hipertensiva[35], sendo bem tolerado pela mãe sem apresentar qualquer efeito adverso na hemodinâmica placentária e fetal[36] ou sobre o bem estar fetal[24,37].

É o único anti-hipertensivo classificado como risco B pelo FDA[4,14,15]. O tratamento consiste na administração inicial de 750mg/dia até o máximo de 3.000mg/dia, fracionada em duas ou três tomadas. A dosagem total deve ser suficiente para manter a pressão diastólica abaixo de 110mmHg[3,16].

Estudos com a clonidina são limitados, sendo que um deles, realizado no terceiro trimestre, mostrou eficácia e tolerabilidade semelhante a da metildopa. Deve ser evitada no início da gestação pela suspeita de embriopatia[38].

Antagonistas dos receptores β-adrenérgicos

Em geral, os antagonistas dos receptores β-adrenérgicos não reduzem a pressão arterial em pacientes com pressão arterial normal, todavia, reduzem seus valores em pacientes hipertensos. Apesar do uso disseminado seu mecanismo de ação não está totalmente esclarecido, sabendo-se que a liberação de renina do aparelho justaglomerular é estimulada pelo sistema nervoso simpático e que esse efeito é bloqueado pelos antagonistas β-adrenérgicos[39]. O *clearence* renal do atenolol está significativamente aumentado durante a gravidez, acompanhando o aumento da taxa de filtração glomerular[40].

Agentes como pindolol e oxprenolol, parcialmente agonistas β-receptores, determinam menor redução do débito cardíaco e da estimulação β2, podendo causar significante redução da resistência vascular. Algumas drogas como atenolol e metropolol possuem também maior ação seletiva β1-receptora que β2 e capacidade de bloquear receptores β1 (labetalol), podendo diferir em sua lipossolubilidade, de modo que podem ter menor acesso ao sistema nervoso central[19].

Existem evidências que os antagonistas dos receptores β-adrenérgicos são úteis e seguros no tratamento da hipertensão arterial crônica durante a gestação[41,42,] com destaque para o labetalol, uma combinação de alfa e beta-bloquedor[42,43]. Por outro lado, o uso prolongado de algumas dessas drogas (atenolol, labetalol) está associado com restrição do crescimento intra-uterino, trabalho de parto prematuro e apnéia neonatal[3,43,44].

Este grupo de anti-hipertensivos parece ser mais efetivo que a metildopa na prevenção de hipertensão grave, entretanto, não está claro que vantagens ou desvantagens maternas e perinatais estão associados aos β-bloqueadores quando comparados à metildopa[2,45]. Em relação a outros anti-hipertensivos, os β-bloqueadores estão associados com menor risco de crianças com baixo peso ao nascer[45]. Os β-bloqueadores podem diminuir a incidência de proteinúria e também de PE sobreposta à hipertensão arterial crônica[40].

Entre os efeitos adversos estão cansaço e letargia, intolerância ao exercício devido principalmente aos efeitos β2 nos vasos da musculatura esquelética, vasoconstrição periférica secundária à redução do débito cardíaco, distúrbios do sono com uso de drogas mais lipossolíuveis e constrição brônquica[39].

O labetalol, um antagonista de receptor vascular β1, parecer ser o β-bloqueador mais usado e prescrito na gravidez. É administrado via parenteral na emergência hipertensiva, principalmente quando ocorre a superposição de PE. Administrado oralmente na hipertensão crônica, parecer ser seguro[24,46,47] e tão efetivo quanto a metildopa, embora em altas doses pode causar hipoglicemia neonatal[48].

No Brasil não se dispõe do labetalol e a maioria dos serviços de assistência pré-natal utilizam o pindolol na dose de 10mg a 30mg/dia, fracionada em duas tomadas.

Antagonistas β-adrenérgicos de ação periférica são drogas de segunda linha em adultos fora da gestação, com indicação precisa na gestação para o controle da hipertensão decorrente do feocromocitoma. Assim, o prazosin e a fenoxibenzamina são associados com β-bloqueadores nessa situação[49].

Bloqueadores dos canais de Cálcio

O aumento da concentração de Ca+2 citosólico provoca aumento da contração da célula muscular lisa cardíaca e vascular. A entrada de Ca+2 extracelular tem maior importância no desencadeamento da contração das células miocárdicas, enquanto a liberação de Ca+2 dos locais de armazenamento intracelular atua também na contração do músculo liso vascular. Além disso, a entrada de Ca+2 extracelular pode deflagrar a liberação de Ca+2 adicional das reservas intracelulares[39].

Os bloqueadores de canais de Ca+2 inibem os canais de Ca+2 dependentes da voltagem do músculo liso vascular em concentração significativamente menor do que a necessária para interferir na liberação de Ca+2 intracelular ou para bloquear os canais de Ca+2 operados por receptores. Todos os bloqueadores dos canais de Ca+2 relaxam o músculo liso arterial, porém exercem pouco efeito inotrópico negativo nas células cardíacas[39]. Todos estes bloqueadores também diminuem a resistência vascular e aumentam o fluxo sanguíneo coronariano. Os efeitos hemodinâmicos de cada um desses agentes variam na dependência da via de administração e do grau de disfunção ventricular[39].

Os bloqueadores de canal de Ca+2, como a nifedipina, que exercem maior efeito na musculatura lisa vascular que no miocárdio, parecem promissores no tratamento da hipertensão. Apesar de estudos em ratas mostrarem que a nifedipina é teratogênica, quando administrada em dose equivalente a 30 vezes o máximo recomendado para a dose humana, em humanos não foram relatados efeitos adversos ao feto, alteração no fluxo útero-placentário ou na resistência placentária[50].

A nifedipina não altera significativamente a frequência cardíaca fetal em fetos normais ou mesmo com restrição de crescimento intrauterino[6]. Quando comparada com a metildopa, observa-se que apresentam efeito anti-hipertensivo similar, mas não prolonga o tempo de gestação ou melhora o prognóstico fetal[6].

A dose diária máxima deve ser de 120mg, fracionada em três ou quatro tomadas. O uso concomitante com sulfato de magnésio deve ser evitado, pois pode potencializar o efeito anti-hipertensivo e o bloqueio neuromuscular do magnésio. A administração pela via sublingual é contra-indicada por determinar resposta hipotensora imprevisível, excessiva ativação autonômica e isquemia aguda do miocárdio[3,19].

Moduladores do eixo renina-angiotensina-aldosterona

O principal efeito destes agentes, no sistema renina-angiotensina, é a inibição da conversão da angiotensina I (relativamente inativa) em angiotensina II (ativa). Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) atenuam ou anulam a resposta da angiotensina I, mas não da angiotensina II, o que os classifica como inibidores altamente seletivos. Não interagem diretamente com nenhum outro componente do sistema renina-angiotensina. Por outro lado, a ECA tem muitos substratos, podendo sua inibição induzir efeitos não relacionados aos níveis de angiotensina II. Os IECAs aumentam os níveis de bradicinina, que estimula a biossíntese de prostaglandina. A bradicinina e/ou prostaglandina podem contribuir para o efeito farmacológico dos IECAs[39].

Os IECAs são absolutamente contraindicados em qualquer período da gravidez[3,12]. Podem determinar diminuição do fluxo sanguíneo placentário, resultando em oligoâmnio, restrição do crescimento intrauterino, falência renal, além de malformações cardiovasculares, craniofacial e de membros[3,31,40]. Portanto, mulheres em uso de IECAs e com intenção de engravidar devem ter sua medicação trocada e devem ser imediatamente substituídos em grávidas que os utilizem[14].

Vasodilatadores

Os efeitos dos vasodilatadores limitam-se principalmente ao sistema cardiovascular. A redução da pressão arterial está associada à diminuição seletiva da resistência vascular na circulação coronariana cerebral e renal[39].

Entre os vasodilatadores, a hidralazina por via oral é pouco eficaz quando usada isoladamente, por

desencadear taquicardia reflexa com aumento do débito cardíaco. Entretanto, quando em associação com bloqueadores β-adrenérgicos, o efeito taquicardia é prevenido e ocorre redução da pressão sangüínea. A hidralazina também é utilizada em associação à metildopa. Assim, comumente é utilizada como agente de segunda linha e em associação com β-bloqueadores ou metildopa[40].

Na crise hipertensiva é o agente anti-hipertensivo mais utilizado, sendo administrado por via endovenosa. Quando comparada aos bloqueadores de canais de Ca+2 são mais eficazes em reduzir a pressão arterial[32]. Porém, a hidralazina pode estar associada a mais efeitos colaterais que os demais anti-hipertensivos, como a hipotensão materna. Esta hipotensão pode ser resultante da ação de qualquer agente de ação rápida, quando utilizado em mulheres com PE que tem depleção do volume intravascular[16].

Nitroprussiato de sódio

O nitroprussiato de sódio é um nitrovasodilatador, sendo metabolizado pelos vasos sanguíneos em seu metabólito ativo, o óxido nítrico. Esse agente dilata tanto arteríolas como vênulas, e a resposta hemodinâmica à sua administração resulta da combinação de acúmulo venoso e redução da impedância arterial. O nitroprussiato de sódio é um vasodilatador não seletivo, que pouco altera a distribuição regional do fluxo sanguíneo[39].

O uso de nitroprussiato de sódio é contraindicado na gestação, exceto como última alternativa, devido ao risco de determinar toxicidade para o feto, por metabolizar-se em cianeto[51].

Diuréticos

Diuréticos reduzem a pressão arterial pela sua ação natriurética e queda rápida do volume intravascular. A fase inicial de depleção de volume diminui a pré-carga cardíaca e assim o débito cardíaco. Curiosamente, o efeito anti-hipertensivo crônico do diurético se mantém mesmo que aconteça o restabelecimento parcial do volume plasmático e normalização do débito cardíaco, devido à persistência da redução na resistência vascular periférica[19].

O uso de diuréticos durante a gestação é controverso[3]. Teoricamente, quando administrados desde o início da gravidez, impedem o aumento do volume sanguíneo que ocorre na gestação normal[52] e sua introdução durante a gravidez reduz o volume plasmático materno, podendo diminuir o volume do líquido amniótico, determinar distúrbios eletrolíticos com pior resultado perinatal[3,4,21,40,52].

Com base nos conceitos teóricos, os diuréticos não são considerados drogas de primeira escolha no tratamento da hipertensão durante a gestação. Entretanto, estando bem indicados, são seguros e eficazes, podendo potencializar a resposta de outros anti-hipertensivos. Entretanto, estão contraindicados ou devem ter seu uso interrompido nos casos em que a perfusão útero-placentária esteja alterada como na PE, no aparecimento de oligoâmnio e na presença de RCIU[12]. A depleção de volume e a vasoconstrição sistêmica da PE[53] tornam sem lógica o uso de diuréticos nessa patologia.

Nas gestantes que utilizavam a hidroclorotiazida antes da gestação esta pode ser mantida se houver indicação de manutenção de anti-hipertensivo.

Portanto o uso de diuréticos durante a gravidez, como tratamento de hipertensão é controverso[3] não sendo recomendado[16].

Sulfato de magnésio

Esse agente, considerado a droga de escolha para a prevenção e tratamento da eclampsia não tem indicação como anti-hipertensivo[16,33].

O quadro 6 apresenta um esquema de anti-hipertensivos e os critérios de risco do FDA.

Quadro 6

Esquema de anti-hipertensivos.

Primeira linha Metildopa (B): 750mg a 3.000mg / dia/ 2 a 3 tomadas Pindolol /outros antagonistas de recptores b (C): 10m a 30mg /dia/ 2 a 3 tomadas Nifedipina (C): 30mg a 120mg / dia
Associação Hidralazina (C): 50mg a 300mg / dia/ 2-4 tomadas
Contraindicados Inibidores da ECA (D): -pril Antagonistas de receptores A II: -sartan

PUERPÉRIO

No puerpério imediato, as mulheres com hipertensão arterial crônica podem desenvolver encefalopatia hipertensiva, edema agudo de pulmão

e insuficiência renal. Os riscos aumentam especialmente em mulheres portadoras de cardiopatia, doença renal glomerular crônica, PE superposta, que apresentaram descolamento prematuro de placenta complicado por coagulopatia intravascular disseminada e naquelas que necessitaram de múltiplas drogas anti-hipertensivas durante a gestação[54,55]. Essas pacientes requerem cuidados intensivos por pelo menos 48 horas após o parto, mantendo-se o anti-hipertensivo em uso até o parto e se, a administração estiver sendo feita por via intravenosa, quando houver controle da pressão arterial substitui-se por medicação via oral. Se a hipertensão mantém-se após 3 a 5 dias, deve-se manter o anti-hipertensivo oral e após a alta hospitalar a pressão arterial deve ser monitorada adequadamente[54,55].

Quanto ao tratamento da hipertensão arterial durante a lactação, a literatura mostra que a maioria das drogas anti-hipertensivas, após administração de dose única ou múltipla, são detectadas no leite[56]. Entretanto, poucos trabalhos avaliam se essas drogas estão presentes no plasma do lactante[57,58] ou se existe qualquer efeito hemodinâmico ou adverso sobre este. Nos casos de hipertensão grave deve-se procurar administrar uma única droga e na menor dose possível. Quando há necessidade de associação de múltiplas drogas recomenda-se a suspensão da lactação[57].

Em relação aos efeitos das drogas anti-hipertensivas no recém-nascido, a literatura mostra que não existem efeitos em curto prazo de hipotensores como metildopa, hidralazina e β-bloqueadores. Entretanto, os diuréticos tiazídicos devem ser evitados durante a lactação, pois a diminuem ou a inibem[56,59,60].

A revisão realizada por Beardmore e colaboradores (2002) concluiu que, até o momento, inibidores da ECA, a metildopa, os bloqueadores beta-adrenérgicos com alta ligação a proteínas (oxprenolol, pindolol e propranolol) e alguns bloqueadores de canal de Ca+2 parecem não oferecer riscos quando usados durante a lactação. Os bloqueadores α-adrenérgicos com baixa ligação a proteínas, isto é, com alta difusão no leite devem ser evitados (metoprolol, nadolol e atenolol)[61].

CONCLUSÕES

Apesar dos avanços farmacológicos nas últimas décadas, na gestação deve-se optar por agentes anti-hipertensivos que não causem efeitos colaterais maternos e fetais. Entretanto, nenhum dos disponíveis pela indústria farmacêutica está isento de algum efeito adverso ao feto, principalmente em relação ao seu crescimento intra-útero. Os agentes inibidores da enzima conversora de angiotensina (terminologia terminada em pril, como Captopril, Enalapril) e os bloqueadores dos receptores de angiotensina (terminologia terminada em sartan, como Losartan) estão contraindicados na gestação.

Nas situações de emergência hipertensiva deve se ter cuidado com a queda brusca da pressão arterial, que pode causar acidente vascular cerebral materno e hipóxia e morte fetal.

REFERÊNCIAS

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, LC Gilstrap III, Wenstrom KD. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Williams Obstetrics, 23rd ed. Toronto: McGraw-Hill; 2010.

2. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2010(12):CD002252.pub2.

3. Jim B, Sharma S, Kebede T, Acharya A. Hypertension in pregnancy: a comprehensive update. Cardiol Rev. 2010 Jul-Aug;18(4):178-89.

4. Souza AR, Amorim MR, Costa AAR, Neto CN. Tratamento anti-hipertensivo na gravidez. Acta Med Port. 2010;23:077-84.

5. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2009 May;200(5):481 e1-7.

6. Souza AR, Amorim MR, Costa AAR. Efeitos da nifedipina no tratamento anti-hipertensivo da pré--eclâmpsia. Acta Med Port. 2008;21:351-8.

7. Duley L, Meher S, Abalos E. Management of pre--eclampsia. Br Med J. 2006 Feb 25;332(7539):463-8.

8. Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet. 2005 Feb 26-Mar 4;365(9461):785-99.

9. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol. 2003 Jul;102(1):181-92.

10. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet. 2006 Apr 1;367(9516):1066-74.

11. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2000 Jul;183(1):S1-S22.

12. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1990;163:1689-712.

13. Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. Hypertension. 2003 Mar;41(3):437-45.

14. Yoder SR, Thornburg LL, Bisognano JD. Hypertension in pregnancy and women of childbearing age. Am J Med. 2009 Oct;122(10):890-5.

15. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003 Dec;42(6):1206-52.

16. Magee LA, von Dadelszen P. The management of severe hypertension. Semin Perinatol. 2009 Jun;33(3):138-42.

17. Black HR, Yi JY. A new classification scheme for hypertension based on relative and absolute risk with implications for treatment and reimbursement. Hypertension. 1996 Nov;28(5):719-24.

18. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet. 1998 Jun 13;351(9118):1755-62.

19. Umans JG, Abalos EJ, Lindheimer MD. Antihypertensive treatment. In: lindheimer MD, Roberts JM, G. CF, editors. Chesley´s Hypertensive Disorders in Pregnancy. 3rd ed. New York; 2009. p. 369.

20. von Dadelszen P, Magee LA. Antihypertensive medications in management of gestational hypertension-preeclampsia. Clin Obstet Gynecol. 2005 Jun;48(2):441-59.

21. Sibai BM, Abdella TN, Anderson GD. Pregnancy outcome in 211 patients with mild chronic hypertension. Obstet Gynecol. 1983 May;61(5):571-6.

22. Churchill D, Duley L. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia before term. Cochrane Database Syst Rev. 2010(12):CD003106. pub3.

23. Magee LA, von Dadelszen P. The management of severe hypertension. Semin Perinatol. 2009 Jun;33(3):138-42.

24. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Villar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1990 Apr;162(4):960-6; discussion 6-7.

25. Sibai BM, Frangieh AY. Management of severe preeclampsia. Curr Opin Obstet Gynecol. 1996 Apr;8(2):110-3.

26. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. Gruppo di Studio Ipertensione in Gravidanza. Br J Obstet Gynaecol. 1998 Jul;105(7):718-22.

27. Umans JG, Lindheimer MD. Antihypertensive therapy in pregnancy. Curr Hypertens Rep. 2001 Oct;3(5):392-9.

28. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol. 2002 Aug;100(2):369-77.

29. Sibai BM, Anderson GD. Pregnancy outcome of intensive therapy in severe hypertension in first trimester. Obstet Gynecol. 1986 Apr;67(4):517-22.

30. Food Drug and Administration. FDA Pregnancy Categories. Available at: http://depts.washington.edu/druginfo/Formulary/Pregnancy.pdf. Accessed April 14, 2011

31. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy an lactation. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

32. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2010(10):CD001449.pub2.

33. Magee LA, Helewa M, Moutquin J-M, Dadelszen Pv. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. J Obstet Gynaecol Can. 2008 Mar;20(3 Sup 1):1-48.

34. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. Lancet. 1982 Mar 20;1(8273):647-9.

35. Redman CW, Beilin LJ, Bonnar J. Treatment of hypertension in pregnancy with methyldopa: blood pressure control and side effects. Br J Obstet Gynaecol. 1977 Jun;84(6):419-26.

36. Montan S, Anandakumar C, Arulkumaran S, Ingemarsson I, Ratnam SS. Effects of methyldopa on uteroplacental and fetal hemodynamics in pregnancy-induced hypertension. Am J Obstet Gynecol. 1993 Jan;168(1 Pt 1):152-6.

37. Redman CW. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. Lancet. 1976 Oct 9;2(7989):753-6.

38. Horvath JS, Phippard A, Korda A, Henderson-Smart DJ, Child A, Tiller DJ. Clonidine hydrochloride--a safe and effective antihypertensive agent in pregnancy. Obstet Gynecol. 1985 Nov;66(5):634-8.

39. Goodman LS, Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th / Joel G. Hardman, Alfred Goodman Gilman, Lee E. Limbrid. ed. New York: The McGraw Hill Companies; 2005.

40. Umans JG. Medications during pregnancy: antihypertensives and immunosuppressives. Adv Chronic Kidney Dis. 2007 Apr;14(2):191-8.

41. Fletcher AE, Bulpitt CJ. A review of clinical trials in pregnancy. In: Rubin PC, editor. Hypertension in pregnancy. New York: Elsevier; 1988.

42. Barron VM, Murphy MD, Lindheimer MD. Management of hypertension during pregnancy. In: Laragh JH, BM BMB, editors. Hypertension Diagnosis and management. New York: Raven Press; 1990. p. 1809-27.

43. Sibai BM, Gonzalez AR, Mabie WC, Moretti M. A comparison of labetalol plus hospitalization versus hospitalization alone in the management of preeclampsia remote from term. Obstet Gynecol. 1987 Sep;70(3 Pt 1):323-7.

44. Butters L, Kennedy S, Rubin P. Atenolol and fetal weight in chronic hypertension. Clin Exp Hyper Pregnancy. 1989.B8:468.

45. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2010(12):CD000028.pub3.

46. Plouin PF, Breart G, Maillard F, Papiernik E, Relier JP. Comparison of antihypertensive efficacy and perinatal safety of labetalol and methyldopa in the treatment of hypertension in pregnancy: a randomized controlled trial. Br J Obstet Gynaecol. 1988 Sep;95(9):868-76.

47. Pickles CJ, Symonds EM, Broughton Pipkin F. The fetal outcome in a randomized double-blind controlled trial of labetalol versus placebo in pregnancy-induced hypertension. Br J Obstet Gynaecol. 1989 Jan;96(1):38-43.

48. Munshi UK, Deorari AK, Paul VK, Singh M. Effects of maternal labetalol on the newborn infant. Indian Pediatr. 1992 Dec;29(12):1507-12.

49. Freier DT, Thompson NW. Pheochromocytoma and pregnancy: the epitome of high risk. Surgery. 1993 Dec;114(6):1148-52.

50. Prevost RR, Akl SA, Whybrew WD, Sibai BM. Oral nifedipine pharmacokinetics in pregnancy-induced hypertension. Pharmacotherapy. 1992;12(3):174-7.

51. Hanff LM, Vulto AG, Bartels PA, Roofthooft DW, Bijvank BN, Steegers EA, et al. Intravenous use of the calcium-channel blocker nicardipine as second--line treatment in severe, early-onset pre-eclamptic patients. J Hypertens. 2005 Dec;23(12):2319-26.

52. Sibai BM, Grossman RA, Grossman HG. Effects of diuretics on plasma volume in pregnancies with long-term hypertension. Am J Obstet Gynecol. 1984 Dec 1;150(7):831-5.

53. Visser W, Wallenburg HC. Central hemodynamic observations in untreated preeclamptic patients. Hypertension. 1991 Jun;17(6 Pt 2):1072-7.

54. Hou SH, Grossman SD, Madias NE. Pregnancy in women with renal disease and moderate renal insufficiency. Am J Med. 1985 Feb;78(2):185-94.

55. Mabie WC, Anderson GD, Addington MB, Reed CM, Jr., Peeden PZ, Sibai BM. The benefit of cesarean section in acute myocardial infarction complicated by premature labor. Obstet Gynecol. 1988 Mar;71(3 Pt 2):503-6.

56. White WB. Management of hypertension during lactation. Hypertension 1984;6:297-300.

57. White wB, Andreoli JW, Cohn RD. Alpha-methyldopa disposition in mothers with hypertension and in their breast-fed infants. Clin Pharmacol Ther. 1985;37:387-90.

58. Miller ME, Cohn RD, Burghart PH. Hydrochlorothiazide disposition in a mother and her breast-fed infant. J Pediatr. 1982 Nov;101(5):789-91.

59. Schoenfeld A, Segal J, Friedman S, Hirsch M, Ovadia J. Adverse reactions to antihypertensive drugs in pregnancy. Obstet Gynecol Surv. 1986 Feb;41(2):67-73.

60. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs, Neonatal Drug Withdrawal 1998

61. Beardmore KS, Morris JM, Gallery ED. Excretion of antihypertensive medication into human breast milk: a systematic review. Hypertens Pregnancy. 2002;21(1):85-95.

Este artigo faz parte da Dissertação de Mestrado intitulada "**Médicos de um hospital da Secretaria de Saúde do Distrito Federal prescrevem conforme protocolo para pré-eclampsia?** para obtenção do título de Mestre em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina da UNESP/ Botucatu apresentada em julho de 2011. A pesquisa obteve financiamento da FEPECS.