



# Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/1

Jaqueline Neves Lubianca  
Edison Capp  
organizadores

## Alunos

Affoue Prisca M. Stanislas Yao  
Alexsandro M. da Silva e Silva  
Angelo Croda Chies  
Arthur Bogorny Fiegenbaum  
Artur Fogliato Santana  
Bárbara Ribeiro  
Bruna de Queiroz Correia  
Bruna Mielczarski  
Bruna Rambo  
Bruno Rabolini  
Clara Krummenauer Maraschin  
Débora Marques de Araújo  
Douglas R. da Rosa Pinheiro  
Eduarda Goldani R. Peixoto  
Eduardo Artico  
Eduardo Castelli Kroth  
Eduardo Priesnitz Friedrich  
Eric Marques Januário  
Gabriel Alves Marconi  
Gabriel da Silva  
Gabriel Petrolli  
Gabriela Figueiredo Güntzel  
Gabriela Viana  
Giovanna Sandi  
Giulia Menegon Moura Loureiro  
Graziella Nunes Peixoto  
Guilherme Garcia  
Guilherme Strieder de Oliveira

Marcelo do Prado Malagutti  
Henrique Paz  
Igor Luiz dos Santos Kessler  
Jerry Eduardo de A. de Bairos  
João Pedro Lubianca  
Juliana da Silva Uhlmann  
Juliane Leticia Miranda Cruz  
Kelly Ane Pinto dos Santos  
Laura Lacroix  
Leonardo da Costa Meireles  
Lethicia Campos Ferraro  
Maikson Ferreira Mendes  
Manoella Borges S. Gonçalves  
Manoella Guatimuzim T. da Silva  
Marcelo Bender Angst  
Maria Elisa Soares Machado  
Mariana de Cássia P. Monteiro  
Mariana Marchezan Menezes  
Marilza Vallejo Belchior  
Marina Abs da Cruz Rodrigues  
Matheus Tomazzoni  
Mauro Henrique Lehugeur Gross  
Morgana L. de Souza Carvalho  
Yasmine M. Carneiro Monteiro  
Natália Mainardi  
Nicolas Borba de Lourenço  
Paula Machado Aguiar  
Pedro Carlos Fritscher Júnior  
Roberto Biselo

Rochanne Figini Maciel  
Ronaldo Legati Júnior  
Sarah Maria dos Santos Ahne  
Shanna Luiza de Castro  
Sofia Pacheco  
Stéfani Küster  
Thalia Michele Vier Schmitz  
Victoria Etchart dos Santos  
Vitória Sonda Gazzi  
Yasmim Santana de Almeida  
**Monitores PPSM 2020/1**  
Ana Carolina Tenório de Oliveira  
Bárbara Luiza Bernardi  
Giovanna Sandi Maroso  
Laura Motta Belan  
Letícia Zanotelli Fernandes  
**Professores**  
Adriani Oliveira Galão  
Alberto Mantovani Abeche  
Daniela Vanessa Vettori  
Edimárlei Gonsales Valério  
Jaqueline Neves Lubianca  
Jorge Villanova Biazús  
Márcia Luiza M. Appel Binda  
Maria Celeste Osório Wender  
Ricardo Francalacci Savaris  
Sérgio H. A. Martins Costa  
Solange Garcia Accetta  
Suzana Arehart Pessini

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

# Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/1

Porto Alegre 2021  
UFRGS

**U58p** Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.  
Promoção e proteção da saúde da mulher ATM 2024/1 / Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina; organizadores: Jaqueline Neves Lubianca e Edison Capp – Porto Alegre: UFRGS, 2021.

218p.

ISBN: 978-65-00-23400-8

E-Book: 978-65-00-23394-0

1. Saúde da mulher 2. Promoção da saúde 3. Ginecologia 4. Obstetrícia I. Lubianca, Jaqueline Neves, org. II. Capp, Edison, org. III. Título

NLM: WA309

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)  
(Bibliotecária Shirlei Galarça Salort – CRB10/1929)

Endereço:  
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia  
FAMED – UFRGS  
Rua Ramiro Barcellos, 2400/2º andar  
CEP 900035-003 – Porto Alegre – RS  
E-mail: dgo@ufrgs.br

Editoração, diagramação e capa: Edison Capp

Apoio: CESGO - Centro de Estudos do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia/HCPA

Imagens da capa: [www.pexels.com](http://www.pexels.com) por Andrea Piacquadio, Ana Schvets, Christina Morillo, Dalila Dalprat, Edu Carvalho, Guilherme Almeida, Jonas Kakaroto, Jopwell, Kelvin Octa, Ketut Subiyanto, Luizmedeirosph, Mentatdgt, Picha Stock, Pixabay, Pragyán Bezbaruah, Radomir Jordanovic.

## **Tratamento anti-hipertensivo na gestação e puerpério**

*Douglas Rafael da Rosa Pinheiro  
Guilherme Garcia  
Leonardo da Costa Meireles  
Maikson Ferreira Mendes  
Manoella Borges Soares Gonçalves  
Maria Elisa Soares Machado  
Laura Motta Belan  
Sérgio Hofmeister Martins Costa*

A discordância em muitos aspectos de classificação, diagnóstico e manejo de transtornos hipertensivos durante a gestação tem sido um entrave para analisar não somente as taxas imediatas de desfechos maternos e fetais, mas também desfechos de saúde a longo prazo para mulheres e bebês que sobrevivem a essas condições. A hipertensão na gestação figura entre as principais causas de morbidade de mortalidade materna e perinatal do mundo. Segundo a *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP, 2018), o manejo dos diferentes transtornos hipertensivos na gestação pode incluir desde o tratamento farmacológico até o monitoramento para a manutenção de valores aceitáveis de pressão arterial. Neste trabalho, buscaremos discutir sobre as diferentes possibilidades para o tratamento dos transtornos hipertensivos da gestação e puerpério, focando o tratamento farmacológico com anti-hipertensivos.

### **Hipertensão na gestação**

A classificação recomendada para os transtornos hipertensivos na gestação (ISSHP, 2018) divide-os, primeiramente, em dois grandes grupos: a) hipertensão conhecida antes da gestação ou presente nas primeiras 20 semanas – a qual abrange a hipertensão crônica (essencial e secundária), a hipertensão do jaleco branco e a hipertensão mascarada; b) hipertensão presente na 20ª semana ou após – hipertensão gestacional transitória, hipertensão

gestacional e pré-eclâmpsia (nova ou sobreposta à hipertensão crônica). Hipertensão é definida por valores de pressão arterial  $\geq 140$  mmHg e/ou 90 mmHg medidos após um período de descanso, com a paciente em posição sentada (Peraçoli *et al.*, 2018). A pré-eclâmpsia, a hipertensão gestacional transitória e a hipertensão gestacional são caracterizadas pelo começo da hipertensão (pressão arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg ou diastólica  $\geq 90$  mmHg) a partir da 20ª semana de gestação. Ademais, é importante investigar as pressões arteriais prévias e do início da gestação. Caso contrário, uma medida de pressão arterial normal a partir da 12ª semana de gestação pode estar refletindo a queda natural de pressão que ocorre no final do primeiro trimestre, o que não exclui hipertensão crônica subjacente mascarada por essa queda (ISSHP, 2018). É importante atentar para a presença de causas secundárias de hipertensão arterial, que também podem agravar o risco gestacional, como doenças primárias renais, assim como a hipertensão renovascular (mais comum por displasia fribromuscular em pacientes jovens e por aterosclerose em pacientes mais velhos.), apneia obstrutiva do sono, hiperaldosteronismo primário, feocromocitoma e a coarctação de aorta (Medicina Ambulatorial: Conduas na APS, 2013).

### ***Hipertensão gestacional transitória***

A hipertensão gestacional transitória se manifesta no segundo ou terceiro trimestre e existe associação com um risco de 40% de desenvolvimento de hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia ao longo da gestação (ISSHP, 2018). Por outro lado, a hipertensão gestacional manifesta-se a partir da 20ª semana de gestação em uma mulher grávida previamente normotensa SEM proteinúria ou manifestações ou outros sinais e sintomas relacionados à pré-eclâmpsia. Essa forma de hipertensão deve desaparecer em até 12 semanas após o parto. Se os valores de pressão arterial continuarem elevados, é possível considerar o diagnóstico de hipertensão arterial crônica mascarada pelas alterações fisiológicas da primeira metade da gestação.

### ***Pré-eclâmpsia***

A pré-eclâmpsia é a manifestação de hipertensão a partir da 20ª semana de gestação associada com proteinúria significativa. Proteinúria significativa é definida pela presença de pelo menos 300

mg de proteína na avaliação de 24h de urina. Contudo, a relação proteína/creatinina na urina tem sensibilidade suficiente para ser usada na identificação da proteinúria significativa, além de ser um exame mais acessível e de baixo custo. A taxa  $\geq 0,3$  mg/dL é considerada alterada. Embora haja essa associação entre proteinúria e pré-eclâmpsia, a presença da primeira não é mandatória para o diagnóstico, de modo que a associação de hipertensão arterial com prejuízo sistêmico ou com lesão a órgãos alvo (trombocitopenia, disfunção hepática, insuficiência renal, edema pulmonar, eclâmpsia iminente ou eclâmpsia) pode ser suficiente para a determinação do diagnóstico de PE. Além disso, a associação da hipertensão arterial com sinais de prejuízo à placenta, como por exemplo, restrição do crescimento fetal e/ou mudanças à doppler velocimetria também devem chamar atenção para o diagnóstico de pré-eclâmpsia, mesmo na ausência de proteinúria (Peraçoli *et al.*, 2018).

Após a 20ª semana, quando se inicia ou há piora da proteinúria basal (o aumento da proteinúria deve ser maior do que três vezes o valor inicial), diagnostica-se pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica. Ainda, a sobreposição pode ser diagnosticada em mulheres grávidas com hipertensão crônica as quais necessitam de combinação de drogas anti-hipertensivas ou um aumento da dose terapêutica inicial. Por fim, a presença de lesões em órgãos alvo pode ajudar no diagnóstico de pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica (Peraçoli *et al.*, 2018).

## ***Eclâmpsia***

Definida pelo desenvolvimento de convulsões tônico-clônicas em pacientes com diagnóstico de pré-eclâmpsia. Em alguns casos, a eclâmpsia manifesta-se como condição inicial, principalmente naquelas pacientes para as quais o diagnóstico de pré-eclâmpsia não foi adequadamente considerado. Os sinais de eclâmpsia iminente são comprometimento do sistema nervoso como dor de cabeça, fotofobia e escotomas referidos. Periféricamente, as pacientes apresentam hiperreflexia. A presença de náuseas e vômitos, dores epigástricas e/ou dor no hipocôndrio direito é muito importante, uma vez que esses sintomas estão associados a prejuízo hepático (RBGO, 2019).

## Metodologia

Uma pesquisa na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) foi feita em busca de meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECRs), e estudos retrospectivos de coorte, todos entre 2011 e 2020, sobre tratamento farmacológico dos distúrbios hipertensivos na gravidez. Foram encontrados 424 resultados utilizando palavras-chave (Quadro 1). Destes resultados, 53 estudos foram incluídos para análise. Desses três foram excluídos por não tratarem especificamente sobre tratamento farmacológico dos distúrbios hipertensivos na gravidez (terapia epidural, meditação guiada, dieta), um foi excluído porque os fármacos utilizados não eram anti-hipertensivos (anti-inflamatórios não esteroides) e 1 foi excluído por ser um relato de caso. Antes da busca ativa por artigos, um especialista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) foi consultado, recomendando nove artigos para inclusão na análise deste estudo.

### Quadro 1. Palavras-chave para busca na Biblioteca Virtual em Saúde.

```
(("Pregnancy" OR "Gestation" OR "Pregnancies") AND ("Agents, Anti-Hypertensive" OR "Agents, Antihypertensive" OR "Anti Hypertensive Agents" OR "Anti Hypertensive Drugs" OR "Anti Hypertensives" OR "Anti-Hypertensive Agents" OR "Anti-Hypertensive Drugs" OR "Anti-Hypertensives" OR "Antihypertensive Drugs" OR "Antihypertensives" OR "Drugs, Anti-Hypertensives" OR "Drugs, Antihypertensive") AND ("1, Preeclampsia Eclampsia" OR "1s, Preeclampsia Eclampsia" OR "EPH Complex" OR "EPH Gestosis" OR "EPH Toxemia" OR "EPH Toxemias" OR "Eclampsia 1, Preeclampsia" OR "Eclampsia 1s, Preeclampsia" OR "Edema Proteinuria Hypertension Gestosis" OR "Edema-Proteinuria-Hipertension Gestosis" OR "Gestosis, EPH" OR "Gestosis, Edema-Proteinuria-Hypertension" OR "Gestosis, Hypertension-Edema-Proteinuria" OR "Gestosis, Proteinuria-Edema-Hypertension" OR "Hypertension Edema Proteinuria Gestosis" OR "Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis" OR "Of Pregnancies, Toxemia" OR "Of Pregnancy, Toxemia" OR "Pre Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "Preeclampsia Eclampsia 1" OR "Preeclampsia Eclampsia 1s" OR "Pregnancies, Toxemia Of" OR "Preganancy Toxemia" OR "Preganancy Toxemias" OR "Preganancy, Toxemia Of" OR "Proteinuria Hypertension Edema Gestosis" OR "Proteinuria-Hypertension-Edema Gestosis" OR "Toxemia Of Pregnancies" OR "Toxemia Of Preganancy" OR "Toxemia, EPH" OR "Toxemia, Pregnancy" OR "Toxemias, EPH" OR "Toxemias, Pregnancy") AND ("Therapeutic" OR "Therapies" OR "Therapy" OR "Treatment" OR "Treatments") AND (collection:("06-national/BR" OR "05-specialized") OR db:("LILACS" OR "MEDLINE")) AND ( year_cluster:("2020" OR "2019" OR "2018" OR "2017" OR "2016" OR "2015" OR "2014" OR "2013" OR "2012" OR "2011") AND (collection:("06-national/BR" OR "05-specialized") OR db:("LILACS" OR "MEDLINE").
```

## Teratogenicidade dos anti-hipertensivos

As malformações congênitas podem ser causadas por fatores genéticos, ambientais ou multifatoriais. Agentes ambientais capazes de provocar perturbações no desenvolvimento do feto são chamados de teratógenos e são responsáveis por 7 a 10% das anomalias congênitas. Entre eles encontram-se drogas, vírus, danos físicos e deficiências nutricionais (Moore, 2008).

O efeito teratogênico pode resultar na morte do conceito, malformações, restrição de crescimento fetal (RCF) ou deficiências funcionais. No entanto, esses efeitos são dependentes de fatores, como: a dose, a idade gestacional e o genótipo materno-fetal. Dessa forma, na prática clínica, para a escolha de anti-hipertensivos na gestação, deve-se avaliar o risco do tratamento farmacológico em relação ao risco da doença materna (Martins-Costa, 2017).

A evidência de efeitos teratogênicos de tais medicamentos ainda é deficiente, uma vez que questões bioéticas impedem a realização de maior número de estudos. Desde 1979, o U.S Food and Drug Administration (FDA) utiliza uma classificação que categoriza os fármacos de acordo com o risco de causar dano ao desenvolvimento do feto durante a gestação, baseados em estudos realizados em animais ou humanos. Sendo categorizados em: A, B, C, D e X.

A respeito do tratamento anti-hipertensivo na gravidez, as classes com os maiores efeitos teratogênicos conhecidos são a dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECAs) e dos bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRAs), classificados de acordo com o FDA como categoria D: há evidência positiva de risco fetal humano, porém os benefícios do uso em gestantes poderiam torná-lo aceitável na ausência de outra opção. Apesar de serem extremamente eficientes na redução da pressão arterial, eles são considerados substâncias teratogênicas do segundo ao terceiro trimestre da gravidez, sendo o seu uso contraindicado nesse período, pois estão potencialmente associados a casos de oligoidrâmnio, anúria, falência renal fetal e malformações cardíacas (Podymow, 2017).

Durante o primeiro trimestre, os iECAs e BRAs ainda podem ser utilizados, por não haver evidências de que o seu uso traga toxicidade ao feto. Em uma coorte realizada com mais de



400.000 pares de mães e recém-nascidos no norte da Califórnia foi encontrado aumento do risco de malformações cardíacas congênitas após a exposição a inibidores da ECA no primeiro trimestre em comparação com controles saudáveis, mas não em comparação a mulheres em uso de outros anti-hipertensivos. Por fim, o estudo concluiu que o uso materno de iECAs no primeiro trimestre tem risco semelhante a outras classes de anti-hipertensivos para anomalias congênitas em nascidos vivos. Demonstrando que, possivelmente, o aumento do risco para malformações associadas ao uso de iECAs no primeiro trimestre é devido ao quadro hipertensivo e não em razão do uso exclusivo do fármaco (De-Kun Li, 2011).

Os betabloqueadores são uma classe de fármacos tolerada e potencialmente segura no tratamento anti-hipertensivo na gestação, estando classificado como classe de risco C pelo FDA. Relatos em animais revelaram efeitos adversos no feto. Não há, contudo, estudos clínicos ou animais explorando tais efeitos. Os fármacos podem ser administrados somente se o benefício justificar o potencial teratogênico. Nesse sentido, atualmente o labetalol - betabloqueador não seletivo, ainda indisponível no Brasil -, tem se tornado um dos fármacos favoritos no tratamento da hipertensão na gestação, mostrando-se eficaz e seguro em estudos prospectivos em comparação com a metildopa (Podymow, 2017).

Em relação aos efeitos da classe no desenvolvimento fetal, os betabloqueadores estão associados a um maior risco para um baixo peso ao nascimento, variando a magnitude de acordo com cada representante, sendo o atenolol e o propranolol os mais associados, como foi demonstrado por Tanaka *et al.* em 2016 no estudo de coorte realizado em Osaka com 158 mulheres com desfechos maternos e fetais analisados em 3 grupos (carvedilol, betabloqueador e controle). Concluiu-se que como classe, o tratamento com beta-bloqueadores foi significativamente associado à restrição do crescimento fetal (RCF) em mulheres grávidas com doença cardiovascular. No entanto, essa restrição variou de acordo com o betabloqueador utilizado, alertando para o excesso de generalização. A restrição do crescimento fetal foi encontrada em 36% das mulheres que utilizaram propranolol, 33% atenolol e 17% com o metoprolol, enquanto os bebês das pacientes que utilizaram o bisoprolol não apresentaram alterações. (Tanaka, 2016). Na meta-

análise realizada por Bellos *et al.* em 2020, o atenolol também esteve significativamente associado com o menor crescimento fetal. A causa parece estar relacionada com o seu efeito inotrópico e cronotrópico negativo o que resulta na diminuição do débito cardíaco, afetando a perfusão placentária e o desenvolvimento fetal. Portanto, apesar de não trazerem risco teratogênico, seu uso pode prejudicar o embrião (diminuição do peso ao nascimento).

Evidências sugerem que o metildopa também estaria ligado ao menor crescimento fetal, embora mais atenuado do que os demonstrados nos betabloqueadores. Sendo o nifedipino a droga com o melhor perfil de segurança em relação a complicações neonatais (Bellos, 2020).

## **Escolha dos anti-hipertensivos na gestação**

O tratamento anti-hipertensivo durante a gestação tem como objetivo proteger a gestante de acidentes vasculares, além de ter o intuito de diminuir a morbidade e a mortalidade. As gestantes que apresentam hipertensão de longa data de grau leve a moderado e aquelas com hipertensão secundária devem ser tratadas com anti-hipertensivos para que continuem normotensas (Martins-Costa, 2017).

Uma análise de desfechos perinatais de diferentes estudos buscou determinar os riscos fetais e neonatais pelo uso de anti-hipertensivos (metildopa, hidralazina, hidroclorotiazida, atenolol, oxprenolol, pindolol, clonidina, nifedipina, labetalol, cetanserina) quando comparados com tratamento não ativo (placebo, ausência de tratamento ou descontinuação do tratamento). A análise de natimortos e mortes neonatais demonstrou uma redução não significativa nos desfechos com o uso de terapia anti-hipertensiva. O peso ao nascer não foi significativamente diferente quando tratamentos ativo versus não ativo foram comparados e não houve diferença na redução do crescimento fetal com o uso dos agentes anti-hipertensivos (Webster, 2017).

### ***Anti-hipertensivos para tratamento da hipertensão aguda***

A crise hipertensiva é definida como pressão sistólica  $\geq 180$  e diastólica  $\geq 120$  mmHg. Em gestantes, o *American College of*

*Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) a define como pressão sistólica  $\geq 160$  mmHg e diastólica  $\geq 110$  mmHg persistente por no mínimo 15 minutos. As gestantes mais propensas a apresentar esse evento são aquelas que apresentam pré-eclâmpsia e, se não tratadas, podem sofrer consequências graves, como eclâmpsia, acidente vascular encefálico, dissecação aguda da aorta, infarto agudo do miocárdio, edema pulmonar, insuficiência renal, sofrimento e óbito fetal (Tanure et al., 2014).

De modo geral, o tratamento medicamentoso pode ser iniciado por via endovenosa (EV) ou via oral (VO), sendo basicamente três drogas a serem usadas no tratamento de crises hipertensivas na gestação: labetalol, nifedipina e hidralazina. O Quadro 2 apresenta os fármacos recomendados pela ACOG para o tratamento da crise hipertensiva. O protocolo diz respeito à dosagem e/ou tempo para repetir a dosagem, à para harmonia entre medicamentos à facilidade de implementação no atendimento de urgência e à minimizar o risco de hipotensão materna. O tratamento bem sucedido consiste na resolução da hipertensão grave (Magee, 2020).

O labetalol é um fármaco com ações alfa e beta-bloqueadoras e devido a ausência de taquicardia reflexa e baixo risco de hipotensão, ele é boa opção para pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e infarto agudo do miocárdio. Em crises hipertensivas agudas, o mesmo demonstrou atuar significativamente mais rápido e mais eficaz do que a metildopa oral na redução da pressão arterial, e foi associado a menos cesarianas. Em resumo, o labetalol tem sido um anti-hipertensivo favorito na gestão da pré-eclâmpsia por mais de trinta anos (Cox et al., 2019). Estudos demonstram eficácia igual ou maior que a hidralazina na redução dos valores pressóricos e com menos efeitos adversos. Entretanto, esse fármaco continua indisponível no Brasil (Tanure et al., 2014).

A nifedipina é um bloqueador do canal de cálcio. A dose preconizada de nifedipina para tratamento da crise hipertensiva é de 10 mg VO podendo ser repetida 10 mg a cada 20 ou 30 minutos até a dose máxima de 30 mg. Quando, em comparação com labetalol intravenoso, nifedipina oral é pelo menos tão eficaz no controle da pressão arterial em uma crise hipertensiva, e exige menos doses para atingir as pressões adequadas. Estudo randomizado controlado

Quadro 2. Fármacos usados na crise hipertensiva

Fármaco	Mecanismo de ação	Esquema terapêutico	Via de administração	Efeitos adversos	Nível de evidência
Hidralazina	Vasodilatador direto	Dose de início: 5 mg em 2 min. Dose de manutenção: 5 a 10 mg em intervalos de 20 a 40 min. Dose máxima: 30 mg	EV	Cefaleia, náuseas, palpitações, sudorese e taquicardia reflexa.	C
Nifedipina	Bloqueador do canal de cálcio	Dose de início: 10 mg Dose de manutenção: 10 mg 30/30 min Dose máxima: 30 mg.	VO	Depressão miocárdica, cefaleia e taquicardia reflexa.	C
Labetalol	Bloqueador alfa e beta adrenérgico	Dose de início: 20 mg em 2 min. Dose de manutenção: 20 a 80 mg em intervalos de 10 min. Dose máxima: 300 mg.	EV	Bradycardia fetal e materna, bloqueio cardíaco, hipotensão postural.	C
Nitroprussiato	Vasodilatador direto	Dose de início: 0,25 ug/kg/min. Dose de manutenção: aumentar 0,25 a 0,5 ug/kg/min a cada 2 a 3 min. Dose máxima: 5 ug/kg/min.	EV	Acúmulo de cianeto: fraqueza, desorientação, psicose, espasmos musculares e convulsões.	C

recente comparando labetalol EV a nifedipina VO para tratamento de emergências hipertensivas na gestação, encontrou efetividade similar entre as drogas, além de nenhum caso de hipotensão sintomática ter sido descrita; outro estudo encontrou discreta superioridade da nifedipina sobre o labetalol. Um ponto positivo a se considerar é que ela reduz a pressão sanguínea sem reduzir o fluxo útero-placentário (Cox et al., 2019).

A hidralazina é um vasodilatador direto, atuando diretamente nos vasos de resistência e induzindo relaxamento do músculo liso, reduzindo assim a resistência periférica. Ela é particularmente eficaz na redução rápida da pressão arterial e tem sido há muito tempo uma terapia preferida para o tratamento agudo de crises hipertensivas, incluindo pré-eclâmpsia grave. Seu efeito hipotensor começa entre 10 e 30 min, e pode durar até 4 horas e apesar de classicamente indicada como droga de primeira linha no Brasil, no tratamento de crises hipertensivas na gestação, a hidralazina não tem eficácia superior frente à nifedipina (Tanure et al., 2014; Cox et al., 2019).

O nitroprussiato de sódio é um potente vasodilatador e é utilizado em casos raros em que a mulher não está respondendo a qualquer um desses três medicamentos ou se houver evidência de encefalopatia hipertensiva. Ele é administrado por EV, sua ação é imediata e o tempo de meia-vida é de 2 a 3 minutos quando sua infusão é descontinuada. Deve-se realizar monitorização contínua da pressão devido ao risco de hipotensão (Berzan, 2014). Um último fármaco que poderia ser utilizado seria a metildopa, um inibidor alfa-adrenérgico central, porém é pouco efetivo no tratamento da crise hipertensiva pois seu pico de ação leva de 3 a 6 horas para acontecer (Tanure et al., 2014).

### ***Anti-hipertensivos para tratamento de manutenção***

Durante muitos anos havia dúvida sobre a necessidade ou o risco de se manter um controle mais ou menos rigoroso da PA na gestação, em vista dos riscos potenciais sobre o crescimento fetal. No ensaio CHIPS (The Control of Hypertension in Pregnancy Study) (Magee, 2020), analisaram-se 897 mulheres (74,6% com hipertensão pré-existente) submetidas ao controle rigoroso da hipertensão arterial (pressão diastólica alvo = 85 mmHg) versus o

controle não-riguroso da pressão arterial (pressão diastólica alvo = 100 mmHg) para diferentes desfechos. Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação ao risco de perda gestacional, alto nível de cuidado neonatal ou complicações maternas no geral. O estudo não verificou aumento de restrição de crescimento ou de outros eventos perinatais adversos com o controle rigoroso na pressão arterial, contrariando meta-análises anteriores as quais avaliaram o efeito da terapia anti-hipertensiva sobre o peso fetal. Concluiu que a redução de 10 mmHg na PA média associa-se à uma redução de 176 g no peso ao nascer. No entanto, segundo estudado no CHIPS, o tratamento mais rigoroso da pressão arterial, com o objetivo de manter os níveis da pressão arterial diastólica em torno de 85 mmHg, previne ocorrência de hipertensão grave, exercendo, assim, fator protetor materno, sem promover riscos fetais. O fármaco sugerido pelo estudo foi o labetalol, sendo aderido por 2/3 da população em estudo.

As gestantes com HAS crônica devem ter um controle rígido da pressão arterial, visto que essas têm um desempenho gestacional desfavorável, sendo o tratamento de manutenção recomendado, com o objetivo de manter a gestante normotensa e assim ter um bom prognóstico tanto materno quanto fetal (Martins-Costa, 2017).

Todos os anti-hipertensivos citados abaixo apresentam segurança para serem usados durante a gestação e a sua escolha dependerá da familiaridade do obstetra. O objetivo do tratamento é atingir uma PA  $\leq 140$  ou 90 mmHg (Peraçoli, 2018). Os fármacos usados na fase de manutenção do controle da hipertensão na gravidez constam no Quadro 3. Deve-se dar preferência à utilização de metildopa. Esse fármaco é ainda a medicação mais estudada e com melhor perfil de segurança e eficácia para a gestante e o feto. A metildopa mantém mais estáveis o fluxo uteroplacentário e a hemodinâmica fetal e apresenta segurança na gestação (Tanure et al., 2014; Martins-Costa, 2017). Quando usados de forma contínua, a hidralazina e a nifedipina, possuem a desvantagem de produzirem efeitos colaterais maternos desagradáveis, como cefaléia e taquicardia (Martins-Costa, 2017).

Quadro 3. Fármacos usados para manutenção do tratamento da hipertensão

Fármaco	Mecanismo de ação	Esquema terapêutico	Via de administração	Efeitos adversos	Nível de evidência
<b>Primeira escolha</b>					
Metildopa	Inibidor alfa-adrenérgico central	500-3000 mg de 12/12h ou 8h/8h	VO	Sonolência, e mais raramente bradicardia, alteração da função hepática, plaquetopenia	B
<b>Segunda escolha</b>					
Nifedipina	Bloqueador do canal de cálcio	30 -120 mg 12-12h ou 8h/8h	VO	O uso crônico pode levar à cefaleia	C
Hidralazina	Vasodilatador	50-100 mg 12/12h ou 6/6h	VO	Pode causar trombocitopenia no recém-nascido	C
Propranolol	β-bloqueador	40-240 mg 12/12h ou 8/8h	VO	Risco: RCF Evitar o uso Exacerba a insuficiência cardíaca Usar com precaução em caso de diabetes	C

Quadro 3. Fármacos usados para manutenção do tratamento da hipertensão (continuação).

Fármaco	Mecanismo de ação	Esquema terapêutico	Via de administração	Efeitos adversos	Nível de evidência
Segunda escolha					
Carvedilol	$\beta$ -bloqueador	12,5-50 mg 24h ou 12/12h	VO	O uso entre a 12a e a 24ª semana acarreta risco de RCF	C
Verapamil	Bloqueador do canal de cálcio	240-320 mg 8/8h	VO	Náuseas, tonturas e constipação intestinal	C
Hidroclorotiazida	Diurético	25-50 mg pela manhã 24/24h	VO	Riscos para o recém-nascido: pancreatite hemorrágica, plaquetopenia e depleção de sódio e potássio	C
Furosemida	Diurético de alça	10-40 mg 12/12h ou 24/24h	VO	Diminuição da expansão do volume plasmático	C



A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico utilizado comumente como um agente de segunda linha e é recomendado pelo ACOG. O uso contínuo desse fármaco não está associado com depleção de volume. Preocupações sobre efeitos adversos neonatais não são suportados por ensaios clínicos com uso de tiazida para prevenção da eclâmpsia (Magee, 2020).

O propranolol é um betabloqueador não seletivo e os estudos experimentais *in vitro* mostraram que os betabloqueadores podem afetar adversamente a circulação fetal. Betabloqueadores seletivos (metoprolol) e não seletivos (propranolol) podem afetar adversamente a circulação (Xie, 2014).

O atenolol é um betabloqueador cardiosseletivo. Embora inicialmente considerado seguro e eficaz na redução da pressão arterial materna, há evidência de redução da velocidade de crescimento fetal, desde então tem sido associada com crescimento fetal restrito, não muito diferente do labetalol (Cox *et al.*, 2019).

O carvedilol é um bloqueador não seletivo com atividade bloqueadora  $\beta_1$ . Como um grupo, os bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos foram significativamente associados ao FGR, embora a incidência de FGR variou com o  $\beta$ -bloqueador individual. Carvedilol não teve associação com FGR. Mais estudos controlados são necessários para estabelecer totalmente tais associações (Tanaka, 2016).

O verapamil é um bloqueador do canal de cálcio e pode também ser uma boa alternativa à metildopa (Martins-Costa, 2017). A furosemida é um diurético que age na alça de Henle no rim, reduzindo a reabsorção de sódio e de cloreto. É particularmente útil quando usado nas primeiras 24 horas após o parto em pacientes com edema pulmonar, mostrando uma recuperação mais rápida e menos necessidades de medicamentos anti-hipertensivos em comparação com outros medicamentos da mesma classe. Como esperado, dado o mecanismo de ação da redução do volume intravascular, diuréticos podem diminuir a produção bem como o volume do leite materno, embora seja considerado seguro para a lactação. No geral, a furosemida não foi associada a um risco maior de defeitos congênitos (Leavitt, 2019).

## Tratamento anti-hipertensivo no puerpério

O puerpério é uma fase de readaptação para o corpo feminino após o nascimento do bebê. Ele tem início logo após o parto e dura, em média, 8 semanas. Podemos dividi-lo em puerpério imediato (primeiros seis dias a partir da saída da placenta), puerpério tardio (entre 11º e o 25º dia) e o puerpério remoto (a partir do 25º dia).

As pacientes hipertensas crônicas podem desenvolver encefalopatia hipertensiva, edema pulmonar e insuficiência cardíaca no puerpério, sendo esses eventos mais frequentes naquelas com PE sobreposta, doença cardíaca ou renal prévia, descolamento de placenta ou com pressão arterial de difícil controle. Nas pacientes que se mantêm hipertensas, devem-se utilizar medicamentos para seu controle. Nas demais, pode-se realizar o controle da PA semanalmente por um mês; após, em intervalos de 3 a 6 meses por um ano (Martins-Costa, 2017).

Ao se prescrever anti-hipertensivos, deve-se lembrar que a grande maioria é excretada no leite humano, podendo ser absorvida pelo recém nascido. Embora haja escassez de bons estudos em relação ao uso de anti-hipertensivos na lactação, parece razoável recomendar que os diuréticos devam ser evitados, devido ao seu potencial de suprimir a lactação (Martins Costa, 2017).

Apesar do uso difundido de anti-hipertensivos no período pós-parto, devemos lembrar que as evidências são limitadas quanto a sua segurança para os recém-nascidos e para as mães amamentando. Os seguintes fármacos possuem taxas mínimas de concentração no leite em comparação ao plasma materno, viabilizando a amamentação: metildopa, betabloqueadores com alta taxa de ligação proteica, inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e alguns bloqueadores dos canais de cálcio diidropiridínicos (Quadro 4). Todos eles utilizados comumente no período pós-parto (Magee, 2013).

A administração intravenosa de labetalol e de hidralazina, assim como labetalol e nifedipina via oral, são considerados agentes de primeira linha para o manejo de hipertensão pós-parto

Quadro 4. Fármacos anti-hipertensivos usados no puerpério

Fármaco	Mecanismo de ação	Esquema terapêutico	Via de administração	Efeitos adversos	Nível de evidência
Metildopa	Simpaticolítico de ação central, $\alpha_2$ -agonista	VO: Inicial: 250 mg 2 a 3x/dia; aumentar ou diminuir com base na resposta; dose máxima: 3.000 mg/dia; IV: 250 a 1.000 mg entre 6 a 8 horas; máximo: 1.000 mg/6 h- 6h	VO/IV	Sedação, cefaleia, tontura, hipotensão ortostática, edema, náuseas, vômito, diarreia, leve secura da boca, teste de Coombs positivo, febre, congestão nasal, diminuição da libido	C
Labetalol	Vasodilatador	IV intermitente: Inicial: 20 mg por 2 minutos; manutenção: 20 a 40 mg/10 minutos; dose máxima: 80 mg. Infusão IV contínua: 20 mg por 2 minutos, seguida por 1 a 2mg/minuto titulada para a resposta. Oral: 200 mg/12h. Máximo: 2,4 g / dia	IV/VO	Hipotensão ortostática, tonturas, náuseas, fadiga	B/C

Quadro 4. Fármacos anti-hipertensivos usados no puerpério (continuação).

Fármaco	Mecanismo de ação	Esquema terapêutico	Via de administração	Efeitos adversos	Nível de evidência
Captopril	inibidores da enzima convertora de angiotensina (IECA)	Inicial: 6,25 mg; aumentar até a dose alvo de 50 mg 3x/dia conforme tolerado	VO	Problemas cardiovasculares, alterações neurológicas (ataxia, confusão, sonolência), dermatite esfoliativa, palidez, hiponatremia, oligúria, anemia, pancitopenia, fraqueza	C
Nifedipina	Bloqueador dos canais de cálcio	A dose infantil relativa (RID) de nifedipina no leite é de 0,27% a 3,2%. Amamentação é considerada aceitável quando o RID é <10%.	VO	Rubor, edema periférico, tonturas, dor de cabeça, azia, náuseas	C

Quadro 4. Fármacos anti-hipertensivos usados no puerpério (continuação).

Fármaco	Mecanismo de ação	Esquema terapêutico	Via de administração	Efeitos adversos	Nível de evidência
Furosemida	Diurético de alça	Nas pacientes com PEG: furosemida 20 mg/dia no pós-parto melhora o controle pressórico e diminui a necessidade de uso de fármacos anti-hipertensivos	VO	Distúrbios eletrolíticos, desidratação, hipovolemia, aumento nos níveis de creatinina e triglicérides no sangue, grandes doses podem diminuir o volume do leite e suprimir a lactação	C

grave e aguda. Não há estudos comparando especificamente labetalol, hidralazina ou nifedipina entre si no período pós-parto para o manejo agudo de hipertensão (Sharma 2017). Dentre os bloqueadores dos canais de cálcio, a nifedipina, quando comparada a placebo, parece promover uma maior diminuição na média de pressão arterial no período de 18-24h, além de controlar de forma mais rápida a hipertensão grave (pressão arterial sistólica  $\geq 160$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica  $\geq 110$  mmHg) quando comparada ao labetalol ou à hidralazina. (Cairns 2017; Sharma 2017). Contudo, a aparente superioridade no tempo de controle de pressão arterial não se repete quando o fármaco é comparado à metildopa e, em relação ao labetalol, os resultados não se confirmam em diferentes estudos (Cairns 2017). Quanto aos vasodilatadores, bolus intravenoso de hidralazina parece controlar melhor a hipertensão grave do que a infusão contínua do fármaco. Quando comparada com metildopa intravenosa, a hidralazina produz uma melhora mais significativa na média de pressão arterial em 6h, embora o efeito não seja garantido em outros momentos até 24h. Em relação à nifedipina oral e ao labetalol intravenoso, a hidralazina não demonstrou diferença no controle da pressão arterial. (Cairns 2017; Sharma 2017). O diazóxido, quando comparado à hidralazina intravenosa, foi significativamente mais efetivo no alcance da pressão arterial alvo ( $<140/90$  mmHg) (Cairns 2017).

Em relação aos betabloqueadores o labetalol parece ter efeito significativamente maior na diminuição da pressão arterial média em sua forma intravenosa quando comparada com hidralazina/dihidralazina endovenosa. O Timolol, por sua vez, foi efetivo na diminuição da pressão arterial diastólica no primeiro dia pós-parto quando comparado à metildopa (Cairns 2017).

Ao analisarmos outras medicações anti-hipertensivas, vemos que não há diferença estatisticamente significativa entre clonidina oral e captopril oral na incidência de episódios de hipertensão grave pós-parto. Indapamida e metildopa, quando comparadas, não demonstraram diferenças no controle da pressão arterial.

Os diuréticos de alça, apesar da recomendação para que não sejam usados devido à inibição da amamentação, podem

servir de opção. A furosemida oral parece não acrescentar diferença significativa no controle da pressão arterial. Apesar de estar relacionada a uma menor necessidade de terapia anti-hipertensiva nos três primeiros dias pós-parto, esse efeito não é sustentado após alta hospitalar (Cairns 2017). Contudo, parece aumentar a efetividade da nifedipina utilizada pós-parto para o manejo da hipertensão (Magee, 2020).

Quanto à amamentação, dois anti-hipertensivos não devem ser utilizados: clonidina oral (altos níveis séricos da droga documentados em lactentes) e nitroprussiato de sódio (tiocianato e cianeto [metabólitos tóxicos], pois podem apresentar-se no leite materno). Doses de captopril, enalapril e quinapril no leite materno são baixas e qualquer um pode ser prescrito após o parto a partir de um monitoramento sérico adequado de sódio e creatinina maternos (Magee 2020).

## Referências

Bellos, Ioannis *et al.* Comparative efficacy and safety of oral antihypertensive agents in pregnant women with chronic hypertension: a network meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2020.

Berzan E, Doyle R, Brown CM. Treatment of preeclampsia: current approach and future perspectives. *Curr Hypertens Rep.* 2014 Sep;16(9):473.

Carins, Alexandra E; Pealing, Louise; Duffy, James M N; Roberts, Nia; Tucker, Katherine L; Leeson, Paul; Mackillop, Lucy H; Mcmanus, Richard J. Postpartum Management of Hypertensive Disorders in Pregnancy: a Systematic Review. *BMJ Open.* [06 Oct 2017].

Cox, Annie G., Sarah A. Marshall, Kirsten R. Palmer & Euan M. Wallace. Current and emerging pharmacotherapy for emergency management of preeclampsia, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2019.

Leavitt K, Običan S, Yankowitz J. Treatment and Prevention of Hypertensive Disorders During Pregnancy. *Clin Perinatol.* 2019 Jun;46(2):173-185.

Li, De-Kun et al. Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective cohort study. *Bmj*, v. 343, 2011.

Magee, Laura; Von Dadelszen Peter. Prevention and treatment of postpartum hypertension (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013. Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD004351.pub3.;

Magee, Laura; Khalil Asma; Von Dadelszen Peter. Toward personalized management of chronic hypertension in pregnancy. *American Journal of Obstetrics* 2020.

Martins-Costa, Sérgio et al.. *Rotinas em Obstetrícia*. 7 ed. Artmed, 2017.

Moore, K.L., Persaud, T.V.N. *Embriologia Clínica*. 8a ed. Editora Elsevier, 2008.

Peraçoli, José Carlos et al. *Pré-eclâmpsia/eclâmpsia*. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018.

Podymow, Tiina; August, Phyllis. New evidence in the management of chronic hypertension in pregnancy. In: *Seminars in nephrology*. WB Saunders, 2017. p. 398-403.

Sharma, Kathryn J; Kilpatrick, Sarah J. Postpartum Hypertension: Etiology, Diagnosis, and Management. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2017. Volume 72. Number 4.

Tanaka, Kayo et al. Beta-blockers and fetal growth restriction in pregnant women with cardiovascular disease. *Circulation Journal*, p. CJ-15-0617, 2016.

Tanure et al. Manejo da crise hipertensiva em gestantes. *Femina*; 42(4):175-178, jul-ago. 2014.

Xie RH, Guo Y, Krewski D, Mattison D, Walker MC, Nerenberg K, Wen SW. Beta-blockers increase the risk of being born small for gestational age or of being institutionalised during infancy. *BJOG*. 2014 Aug;121(9):1090-6.



Webster, Louise M; Conti-Ramsden, Frances; Webb, Andrew J; Nelson-Piercy, Catherine; Chapell, Lucy C. Impact of Antihypertensive Treatment on Maternal and Perinatal Outcomes in Pregnancy Complicated by Chronic Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of American Heart Association* (18 May 2017).

Ito S. Terapia medicamentosa para mulheres que amamentam. *N Engl J Med* . 2000; 343 (2): 118-126. [PubMed 10891521].

Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG). Boletim prático no 203: hipertensão crônica na gravidez. *Obstet Gynecol*. 2019; 133 (1): e26-e50. [PubMed 30575676].

Anderson PO, Sauberan JB. Modelagem da passagem do medicamento para o leite humano. *Clin Pharmacol Ther* . 2016; 100 (1): 42-52. [PubMed 27060684].- Metildopa [informações de prescrição]. Durham, NC: Accord Healthcare Inc.; 2012.