



UA1g

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

HIPERTENSÃO NA GRAVIDEZ:

TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Joana Coelho Martins

Dissertação

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação:

Professor Doutor João Pedro Fidalgo Rocha

2014

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

HIPERTENSÃO NA GRAVIDEZ:
TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Joana Coelho Martins

Dissertação

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação:

Professor Doutor João Pedro Fidalgo Rocha

2014

*HIPERTENSÃO NA GRAVIDEZ:
TRATAMENTO E PREVENÇÃO*

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Copyrigh

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Desde já, gostaria de agradecer a todas as pessoas que de certa forma que auxiliaram e apoiaram na realização desta monografia, especialmente à minha família, ao meu namorado, às minhas amigas e agradeço ao pessoal técnico dos locais de estágio que me ajudaram, fornecendo material bibliográfico.

Por último, mas não menos importante, gostaria de agradecer ao meu professor orientador Doutor João Rocha por todo o empenho e dedicação prestados ao longo desta última etapa de curso.

Resumo

A hipertensão arterial na gravidez é a segunda maior causa de morte materna, complicando 6% das gestações. Está associada a uma elevada morbidade e mortalidade fetal, com quadros de patologia materna perigosos e pouco explicáveis.

Esta entidade patológica é caracterizada por valores de pressão arterial persistentemente elevados, com pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou uma pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg. Na gravidez, pode manifestar-se de diversas maneiras: hipertensão pré-existente (crónica), identificando todos os casos de hipertensão anteriores à 20ª semana de gravidez e aquela que persiste para além das seis semanas de puerpério; a hipertensão gestacional (depois da 20ª semana), que ao ser associada à presença de proteinúria, é designada de pré-eclâmpsia; como manifestações hipertensivas mais graves, ocorre a eclâmpsia, caracterizada por uma evolução grave da pré-eclâmpsia, presença de convulsões e hemorragia cerebral; e ainda a síndrome HELLP (*hemolytic anemia elevated liver enzymes, low platelet count*), com um comprometimento grave do fígado e sistema de coagulação; menos comum, mas com um pior prognóstico materno e fetal, ainda ocorre a pré-eclâmpsia sobreposta com uma hipertensão crónica.

A pré-eclâmpsia é considerada uma doença multi-sistémica. Apesar de todo o conhecimento sobre a sua fisiopatologia, a sua etiologia permanece insuficientemente esclarecida. Várias teorias sobre a sua génese têm sido analisadas em torno do seu quadro clínico: resposta inflamatória exagerada, *stress* oxidativo e disfunção endotelial materna.

O tratamento farmacológico de 1ª linha é o labetalol, recorrendo a metildopa e nifedipina como alternativas, estando a sua escolha sempre condicionada pelo perfil de segurança destes fármacos na gravidez. Investigação ampla foi dedicada à prevenção da pré-eclâmpsia, onde suplementos de cálcio mostraram uma maior relevância clínica.

O uso de testes preditivos pode ser a alternativa clínica para um diagnóstico precoce e, o futuro para melhorar os indicadores de saúde maternos e identificar novos alvos terapêuticos.

Palavras-chave: Hipertensão, gravidez, pré-eclâmpsia, eclâmpsia e síndrome HELLP.

Abstract

Hypertension is a serious public health problem, affected approximately 42.2% of the Portuguese. With hypertension in pregnancy, the second leading cause of maternal death, complicating 6% of pregnancies and is responsible for high morbidity and fatal mortality, as frames of maternal pathology dangerous and poorly explained.

This disease entity is characterized by values of persistently high blood pressure, systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg. In pregnancy, can manifest itself in several ways: pre-existing (chronic) hypertension, identifying all cases of hypertension prior to 20 weeks of pregnancy and one that persists beyond six weeks postpartum; gestational hypertension (after 20 weeks), which may be associated with the presence of proteinuria, designated preeclampsia; as more severe hypertensive manifestations, eclampsia, characterized by a severe course of preeclampsia, presence of seizures and cerebral haemorrhage and the HELLP syndrome still occurs (*hemolytic anemia elevated liver enzymes, low platelet count*) with a severe impairment of the liver and the coagulation system; less common, but with a worse maternal and fatal prognosis still occurs preeclampsia superimposed on chronic hypertension.

Preeclampsia is considered a multi-systemic disease. Despite all the knowledge about its pathophysiology, etiology of preeclampsia remains poorly understood. Several theories about its origins have been analyzed around your clinical picture: exaggerated inflammatory response, oxidative stress and maternal endothelial dysfunction.

Pharmacological treatment of 1st line is labetalol, methyldopa and nifedipine using as an alternative, always taking into account the safety profile of drugs in pregnancy. Extensive research has been dedicated to the prevention of preeclampsia, where calcium supplements showed greater clinical relevance.

The use of predictive testing can be a clinical alternative for the future and improve maternal health indicators and identify new therapeutic targets.

Keywords: Hypertension, pregnancy, preeclampsia, eclampsia, HELLP syndrome.

Índice de matérias

Agradecimentos	IV
Resumo	V
Abstract	VI
Índice de matérias	VII
Índice de figuras	X
Índice de tabelas	XI
Lista de abreviaturas	XII
Anexos	XIV
1. Introdução	1
1.1 Alterações fisiológicas maternas	1
1.1.1 Sistema cardiovascular e circulação	2
1.1.2 Sistema renal	4
1.2 Fisiologia feto-placentária	5
1.3 Cuidados pré-concepcionais	7
1.4 Vigilância pré-natal	9
1.5 Parto	14
1.6 Puerpério	17
1.7 Administração de fármacos	19
1.7.1 Durante a gravidez	19
1.7.2 Durante o aleitamento	21
2. Hipertensão arterial	23
2.1 Epidemiologia mundial	23
2.2 Epidemiologia em Portugal	24
2.3 Definição e classificação	26
3. Hipertensão na gravidez	30
3.1 Epidemiologia	30
3.2 Definição, classificação e caracterização	31
3.2.1 HTA pré-existente (crónica)	33
3.2.1.1 PE sobreposta	35
3.2.2 HTA gestacional	36
3.2.2.1 PE	37
3.2.2.1.1 Eclâmpsia	39

3.2.2.1.2 Síndrome HELLP	40
3.3 Patofisiologia	40
3.4 Avaliação clínica e Diagnóstico	45
3.4.1 Avaliação da PA	46
3.4.2 Avaliação da proteinúria	47
3.4.3 Avaliação do desenvolvimento e bem-estar fetal	52
3.4.3.1 HTA crónica	53
3.4.3.2 HTA gestacional leve a moderada	53
3.4.3.3 HTA gestacional severa ou PE	54
3.4.3.4 Alto risco de PE	54
4. Tratamento da HTA na gravidez	55
4.1 Terapêutica farmacológica	56
4.1.1 Antagonista dos recetores α_1 e β -adrenérgico	58
4.1.2 Agonista α -adrenérgico	59
4.1.3 Antagonista dos canais de cálcio (Ca^{2+})	61
4.1.4 Vasodilatadores	62
4.1.5 Diuréticos	63
4.1.6 IECA's e ARA's	63
4.1.7 Corticoterapia	64
4.1.8 HTA crónica	65
4.1.8.1 Período pré-natal	65
4.1.8.2 Puerpério	65
4.1.9 HTA gestacional	65
4.1.9.1 Período pré-natal	65
4.1.1.2 Puerpério	66
4.1.10 PE	66
4.1.10.1 Período pré-natal	66
4.1.10.2 Puerpério	67
4.1.11 HTA severa, PE severa e eclâmpsia	67
4.2 Terapêutica não-farmacológica	68
5. Prevenção da HTA na gravidez e terapêuticas futuras	71
5.1 Prevenção terapêutica	71
5.1.1 Ácido acetilsalicílico	71
5.1.2 Suplementos de cálcio	73

5.1.3 Antioxidantes _____	74
5.1.4 Outras estratégias _____	75
5.2 Preditores de risco e alvos terapêuticos _____	75
6. Conclusão _____	80
7. Bibliografia _____	82

Índice de figuras

Figura 1.1- Representação das alterações provocadas pelo aumento do útero no contorno do coração, pulmões e caixa torácica _____	3
Figura 1.2- Representação da circulação sanguínea estabelecida a nível da placenta entre o feto e a mãe _____	6
Figura 1.3- Representação da invasão das artérias espiraladas pelo trofoblasto no início da gestação até ao terceiro trimestre, culminando no estabelecimento do fluxo sanguíneo entre a placenta e o feto. _____	6
Figura 1.4 – Ilustração das três etapas que compõe o trabalho de parto _____	15
Figura 1.5 – Representação do parto cirúrgico com incisão do abdómen e do útero materno (cesariana). _____	17
Figura 2.1 – Distribuição mundial da prevalência da hipertensão arterial em adultos com mais de 25 anos _____	24
Figura 2.2 – Terapêutica medicamentosa utilizada pelos doentes controlados com hipertensão arterial em Portugal, recorrendo ao uso de formulações com um só fármaco e formulações com um ou mais. Estudo PHYSA _____	25
Figura 2.3 – Análise do número de hipertensos e do consumo de sal por dia em cada região de Portugal continental. Estudo PHYSA _____	26
Figura 3.1- Representação da falha da invasão do lúmen das artérias espiraladas pelo citotrofoblasto numa mulher grávida com PE (B), fazendo a comparação do mesmo processo durante uma gravidez normal para adaptação do binómio feto-placentário (C). _____	42

Índice de tabelas

Tabela 1.1 – Exames laboratoriais necessários numa gravidez de baixo risco durante os três trimestres (norma 37/2011 da DGS).	11
Tabela 1.2 – Aumento médio de peso no final da gravidez	12
Tabela 1.3 – Guia para o aumento de peso durante a gravidez	13
Tabela 1.4 – Vantagens para a mãe e para o bebé na promoção da alimentação com leite materno, face a algumas entidades patológicas	19
Tabela 2.1 – Sons de Korotkoff com base nos vários graus detetados com a obstrução parcial da artéria.	27
Tabela 2.2 – Limites para a o diagnóstico de HTA segundo o tipo de medição	28
Tabela 2.3 – Classificação da HTA segundo o critério de gravidade.	29
Tabela 3.1 – Distribuição global da segunda maior causa de morte materna (HTA). Estudo entre 2003-2009	30
Tabela 3.2 – Distribuição do total de complicações hipertensivas em Portugal sobre as várias formas de apresentação. Estudo de 2005.	31
Tabela 3.3 – Complicações maternas e fetais de acordo com a etiologia da HTA durante a gestação.	35
Tabela 3.4 – Fatores de risco para o desenvolvimento de HTA gestacional.	37
Tabela 3.5 - Complicações maternas e fetais mais frequentes após episódio de eclâmpsia	40
Tabela 3.6 - Exames complementares maternos recomendados antes da gestação	46
Tabela 3.7 - Frequência da medição da PA em grávidas com diagnóstico de HTA nas suas principais manifestações.	47
Tabela 3.8 - Diagnóstico da PE leve e grave com base em sinais e sintomas caraterísticos	50
Tabela 3.9 - Condições adversas que aumentam o risco do aparecimento de PE grave e consequências adversas provocadas pela mesma entidade patológica.	51
Tabela 3.10 - Diagnóstico diferencial de eclâmpsia.	52

Lista de abreviaturas

- AAS: Ácido acetilsalicílico
- ADAM-12: *Metalloprotease-12*
- ALH: Antígeno leucocitário humano
- APH: Associação Portuguesa de Hipertensão
- ARA's: Antagonistas dos recetores da angiotensina II
- AT1-AAS: Recetor da angiotensina II do tipo 1
- AVC: Acidente vascular cerebral
- DGS: Direção-Geral de Saúde
- FDA: *Food and Drug Administration*
- hcG: Gonadotropina coriônica humana
- HELLP: *Hemolytic anemia elevated liver enzymes, low platelet count*
- HTA: Hipertensão arterial
- IECA's: Inibidores do eixo de conversão da angiotensina
- IMC: Índice massa corporal
- ISSHP: *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*
- ITU: Infecção do trato urinário
- LPH: Lactogéneo placentário humano
- miRs: microRNA's
- NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*
- OMS: Organização Mundial de Saúde
- PA: Pressão arterial
- PAD: Pressão arterial diastólica
- PAS: Pressão arterial sistólica
- PAPPA: *Pregnancy-associated plasma protein A*
- PE: Pré-eclâmpsia
- PIGF: *Placental growth factor*
- RCIU: Restrição do crescimento intrauterino
- ROS: Espécie reativa de oxigénio
- sEng: Endoglina
- sFlt1: *Fms-like tyrosine kinase 1* solúvel
- SPC: Sociedade Portuguesa de Cardiologia
- SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

TFG: Taxa de filtração glomerular

TGF- β : *Transforming growth factor beta*

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa

VEGF-A: *Vascular endothelial growth factor*

1. Introdução

A gravidez é todo o período em que a mulher desenvolve um feto no interior do seu corpo, desde o momento da concepção até ao parto. É um processo biologicamente natural, mas caracterizado por um período de grande suscetibilidade para a mulher e, sem dúvida, marcado por um grande conjunto de alterações e reestruturações fisiológicas. (1,2) A duração da gravidez é aproximadamente de 280 dias (40 semanas), período que é geralmente conhecido, de forma menos precisa, por nove meses (desde o primeiro dia após o último período menstrual até ao nascimento). Os presumíveis 280 dias são divididos em três períodos distintos (trimestres), onde as mudanças mais significativas ocorrem no decorrer do primeiro trimestre (entre a 1ª e a 12ª semana). É neste trimestre que o corpo do embrião é formado, enzimas necessárias à nidada são segregadas, assim como a formação de membranas embrionárias cruciais ao seu desenvolvimento. (3,4)

O crescimento desenvolve-se em duas fases, o crescimento intrauterino e o extrauterino. A partir do momento que ocorre a fecundação, este progride de forma contínua ao longo do tempo em função de estímulos hormonais, ambientais, metabólicos e de determinantes genéticos individuais. A fase mais dramática do crescimento antecede o nascimento, a fase intrauterina, assentando em mecanismos biológicos complexos. Estes mecanismos são garantidos pela capacidade multifuncional da placenta juntamente com a circulação útero-placentar e fetal. Num curto espaço de tempo, a velocidade de crescimento é máxima, evoluindo de um pequeno óvulo a um recém-nascido de 3 500Kg de peso e 50cm de comprimento. Tal facto pode explicar como as influências ambientais nefastas, até mesmo o uso de fármacos, que atuam nesta fase do crescimento têm um impacto mais grave e duradouro. (5)

Assim, o planeamento da gravidez é um fator fundamental para o sucesso da concepção. Para uma evolução positiva da gravidez, os cuidados no período pré-natal e no puerpério são igualmente importantes e decisivos para o bem-estar do futuro ser, assim como da futura mãe. (5)

1.1 Alterações fisiológicas maternas

Desde que a gravidez é planeada até aos primeiros meses de vida do bebé, a grávida está sujeita a modificações, sendo necessário conhecê-las para gerir e preparar o organismo para esta importante fase da vida. Estas modificações devem ser entendidas

como adaptações fisiológicas ao binómio materno-fetal, consideradas como o requisito para a deteção e otimização do acompanhamento de novas doenças ou de doenças preexistentes (por exemplo, a hipertensão arterial (HTA)). As adaptações tornam-se evidentes no sistema cardiovascular, renal, gastrointestinal, respiratório, nervoso central e periférico, muscoesquelético, dermatológico, ocular e ainda no tecido mamário. (6)

1.1.1 Sistema cardiovascular e circulação

As primeiras e mais dramáticas mudanças na fisiologia materna ocorrem a nível cardiovascular, com o primordial objetivo de melhorar a oxigenação e a nutrição fetal. Verifica-se um considerável aumento da quantidade de sangue bombeada (30-50%) pelo coração por minuto (consumo cardíaco ou volume minuto), com consequente aumento do volume plasmático (da 6^a à 8^a semana de gestação, com um pico na 32^a semana (40-50%); bem como do volume dos glóbulos vermelhos (15-20%); e dos glóbulos brancos. Na primeira metade da gestação o aumento do volume cardíaco deve-se ao aumento do volume sistólico, já na segunda metade, deve-se ao aumento da frequência cardíaca materna. (6,7) A variação do débito cardíaco ainda pode ser justificada pela diminuição da resistência vascular sistémica. Tal evidência deve-se à combinação de diversos fatores, como o relaxamento do músculo liso pela progesterona, o aumento de substâncias vasodilatadoras (prostaglandinas, monóxido de azoto, péptido natriurético auricular, etc.) e ainda das adaptações circulatórias útero-placentárias. Pois, à medida que o feto cresce, mais sangue chega ao útero da mãe. No término da gravidez, o útero consegue receber uma quinta parte do todo o volume sanguíneo materno, aumentando substancialmente o risco de hemorragia pós-parto. (6,8) Ocorre, também, um marcado aumento dos fatores de coagulação, justificando o risco elevado de tromboembolismo na gravidez. (8)

O conjunto de alterações apresentado sugere a denominada “anemia fisiológica da gravidez” (hemoglobina normal de 12g/dl, hematócrito de 35%) (anexo 1). Com esta aparente hemodiluição, os valores da viscosidade do sangue também diminuem na ordem dos 20%. (8)

Como consequência do aumento do volume plasmático, sucede-se uma precoce vasodilatação renal, hiperfiltração e ainda uma notável estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Paralelamente a esta estimulação, os níveis analíticos de outros corticoides são alterados, incluindo aqueles com potencial natriurético e de

retenção de sódio. A relevância clínica destas alterações inclui uma hipertensão crónica não diagnosticada no início da gravidez, considerada assim, como um transtorno específico da gravidez. (9)

No entanto, o aumento do débito cardíaco pode ser contrariado no final da gravidez como consequência da obstrução parcial da veia cava pelo aumento do útero, impedindo o retorno venoso para o coração. Por vezes, no termo da gravidez, pode ocorrer a oclusão completa da veia cava inferior, particularmente na posição supina. Associado a esta oclusão, algumas grávidas experimentam sintomas como tonturas, vertigens e síncope (desmaio), comumente designada de “síndrome da veia cava inferior”. (8)

Os valores da pressão arterial (PA) seguem um padrão típico. A pressão arterial diastólica (PAD) diminuiu no início da 7ª semana de gestação, atingindo uma queda máxima de 10mmHg entre a 24ª e a 26ª semana. A PA, gradualmente, retorna aos valores de referência de uma mulher não grávida. As pulsações tendem a aumentar à medida que a gravidez avança, atingindo dez a dezoito pulsações por minuto em relação ao valor de referência. Este cenário pode ser entendido como uma situação de hipotensão. (6,8)

Do ponto de vista anatómico, o coração é deslocado para cima e para a esquerda, assumindo uma posição mais horizontal devido à elevação progressiva do diafragma pelo útero (figura 1.1). Ao analisar um eletrocardiograma de uma grávida, pode ser observado uma reversão do segmento ST e da onda T; um desvio do eixo para a esquerda; e ainda uma disritmia benigna. (7,8)

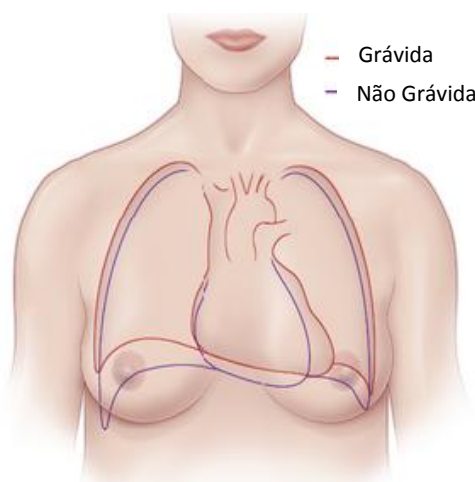


Figura 1.1- Representação das alterações provocadas pelo aumento do útero no contorno do coração, pulmões e caixa torácica. **Adaptado de:** Charles *et al*, 2014 (8)

1.1.2 Sistema renal

Os rins são o local de maior atividade funcional durante toda a gravidez, aumentando em grande medida a sua ação. Tal adaptação é exigida face à atividade acentuada do sistema cardiovascular, mantendo assim o equilíbrio ácido-base. (6)

O aumento do fluxo do plasma renal está na origem da maioria das alterações funcionais no presente sistema. No primeiro trimestre, ocorre um aumento gradual, atingindo o valor de 75% no final da gravidez. A par desta mudança, também ocorre um aumento da taxa de filtração glomerular (TFG), cerca de 50%, resultando numa maior carga de diversos solutos (valor estabilizado na 6ª semana após o parto). Por último, o aumento da excreção de glucose, aminoácidos e vitaminas solúveis (vitamina B12 e ácido fólico) também se faz notar nas gestantes. No entanto, não se verifica um aumento relativo às proteínas, o que significa que qualquer evidência de proteinúria deverá levar à consideração da presença de uma doença. O metabolismo do sódio mantém-se inalterado, sendo o aumento da sua taxa de filtração compensado pelo aumento da reabsorção no túbulo renal. (8)

Como referido nas alterações fisiológicas do sistema cardiovascular, os componentes do SRAA aumentam. Aldosterona aumenta cerca de dez vezes mais, enquanto a renina e angiotensina cerca de cinco vezes. Gestantes sem nenhuma patologia associada, conseguem resistir aos efeitos hipertensos destes substratos, ao contrário de mulheres com hipertensão crónica ou gestacional. (7)

A mudança anatómica primária reflete-se na dilatação dos rins (1cm) e do sistema coletor, em resposta a fatores mecânicos e hormonais. Por outro lado, o aumento do útero leva à compressão da bexiga fazendo com que frequência urinária sofra alterações. Deve-se tomar cuidado para conseguir distinguir estes sintomas face a um quadro clínico de uma infeção do trato urinário (ITU). Ainda, 20% das mulheres sofrem de incontinência urinária associada ao *stress*, o que também deve ser tido em conta no diagnóstico diferencial de rutura de membranas. (6,7)

Em geral, as alterações fisiológicas gravídicas que afetam o sistema renal refletem-se em valores analíticos dos vários substratos, como pode ser analisado no anexo 1. É de ressaltar que os valores de creatinina devem ser analisados criteriosamente, com a finalidade de não descartar evidências de doenças renais, uma

vez que estes distúrbios estão associados a uma maior incidência de doenças hipertensivas na gravidez. (8)

Todas as alterações fisiológicas que acompanham o desenvolvimento da gravidez são determinantes para a saúde de ambos os elementos, mãe e feto. Mas, tendo por base o tema a desenvolver e a sua fisiopatologia, foi dado mais destaque ao sistema cardiovascular e o renal. As alterações observadas nos restantes sistemas estão representadas no anexo 1, dando ênfase à variação analítica entre os três trimestres. (8)

1.2 Fisiologia feto-placentária

A placenta é um órgão transitório, estabelecendo o ponto de ligação do feto à mãe, tornando-se definitiva ao 70º dia após a concepção. Será a partir dela, que o feto irá viver e crescer durante nove meses até ser capaz de sobreviver no mundo exterior, estabelecendo funções-chave a nível respiratório, metabólico, de síntese e regulação hormonal. (10)

Este órgão efémero é composto por dois componentes: uma componente biologicamente ligado à mãe, representando 1/5 do seu total; e uma componente biologicamente ligado ao feto, representando os restantes 4/5 do total da placenta. (11)

No decorrer das primeiras semanas da gravidez, o óvulo fixa-se firmemente às paredes do útero, começando a desenvolver umas saliências que se transformam em vasos sanguíneos. Estes vasos, também denominados de vilosidades coriônicas (unidades funcionais da placenta), passam pelo cordão umbilical e estendem-se até ao interior da parede uterina, ramificando-se, até se formar um complexo sistema de transporte de oxigénio e nutrientes (figura 1.2). Aproximadamente doze dias após a fecundação, as vilosidades coriônicas começam a ser distinguidas. Entretanto, em torno do 17º dia, a circulação placentária é estabelecida, estando completa quando os vasos sanguíneos embrionários estiverem conectados com os coriônicos. (6,11) O transporte de oxigénio e nutrientes é garantido por uma fina membrana (membrana placentária) que faz a separação do sangue do embrião, presente nas vilosidades, e do sangue da mãe que flui pelo espaço que as rodeia (intervilosidades). (6,10)

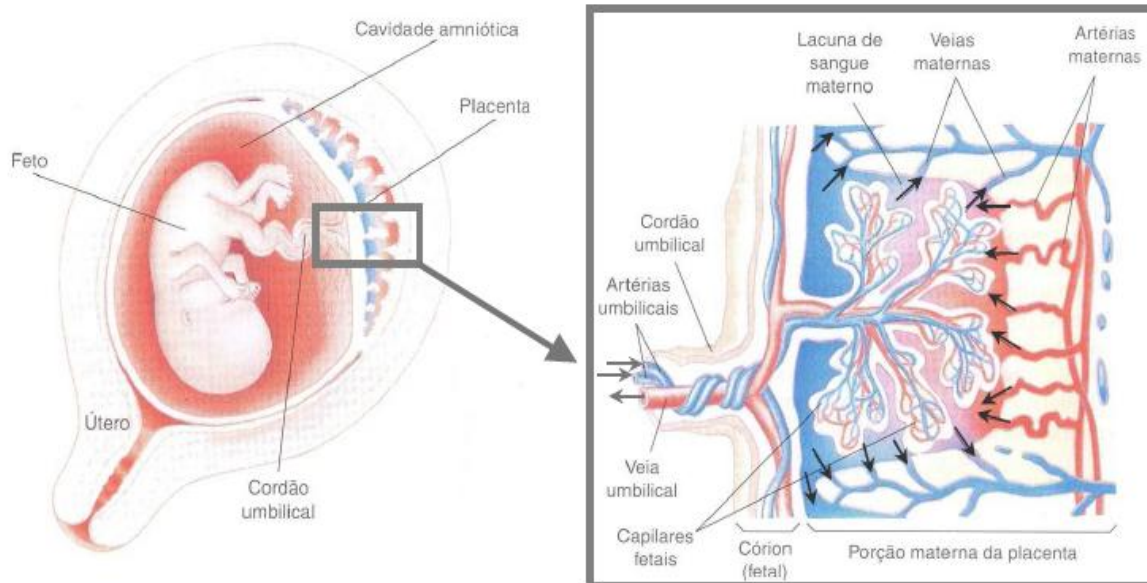


Figura 1.2- Representação da circulação sanguínea estabelecida a nível da placenta entre o feto e a mãe. **Fonte:** Martinho *et al*, 2011 (12)

Uma das características mais notáveis que acontecem na placenta, presentes na primeira fase da gravidez, são as extremas alterações que acontecem na musculatura materna (artérias espiraladas), em consequência à invasão promovida pelo trofoblasto (figura 1.3). Estas modificações são determinantes para o estabelecimento da circulação feto-placentária, mas também para o desenvolvimento de algumas situações patológicas, como pré-eclâmpsia (PE) e hipodesenvolvimento fetal. (10)

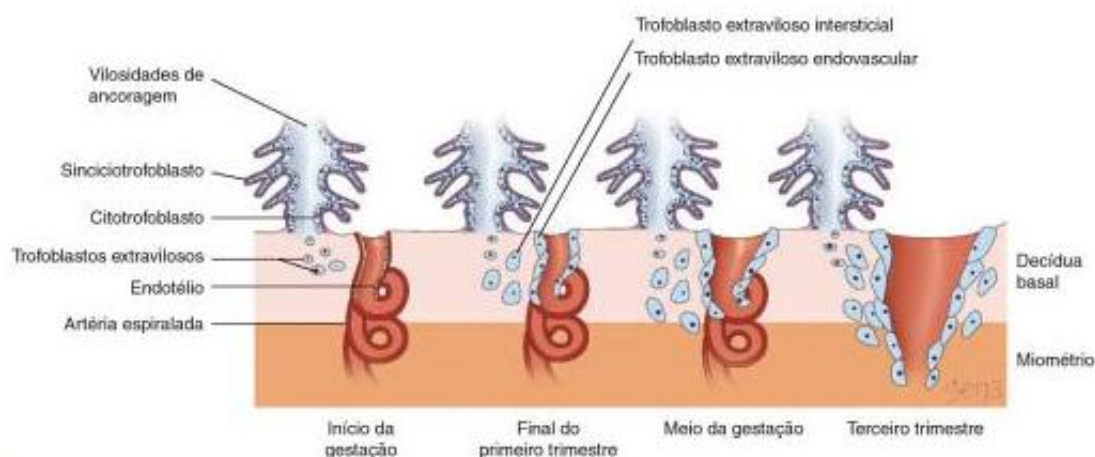


Figura 1.3- Representação da invasão das artérias espiraladas pelo trofoblasto no início da gestação até ao terceiro trimestre, culminando no estabelecimento do fluxo sanguíneo entre a placenta e o feto. **Fonte:** Charles *et al*, 2014 (10).

As artérias espiraladas são a base do funcionamento da placenta, e estão sujeitas a algumas remodelações, como a nível do diâmetro da porção terminal que sofre um aumento drástico. Como será de prever, esta alteração irá provocar um aumento do

fluxo sanguíneo, diminuindo a velocidade de sangue que atinge o espaço intervilosidades, compensando assim, o aumento de sangue que fisiologicamente acompanha a gravidez. Simultaneamente existe a perda de músculo liso, com a finalidade de impedir uma regulação a nível hormonal ou neural do tónus dos vasos. (13)

Todos os gases envolvidos na respiração fetal atravessam a placenta por difusão simples (ocorre na placenta em vez do pulmão). Onde a captação fetal de oxigénio (O_2) e a excreção de dióxido de carbono (CO_2) vai depender da capacidade de transporte do sangue, pela mãe e pelo feto, para estes gases no útero e dos fluxos de sangue do cordão umbilical. Este fluxo de sangue a nível do cordão umbilical consegue ser relativamente constante, adequando-se ao peso e necessidades do feto. Tal facto permite realizar uma medição indireta do crescimento e bem-estar fetal, ao determinar o fluxo de sangue que atravessa o cordão umbilical. Por outro lado, também a própria capacidade de ligação do oxigénio à hemoglobina, vai modular as trocas gasosas ao nível fetal. (4,6,10)

O único substrato metabólico a nível da placenta é a glucose. Cerca de 70% do total da glucose transferida para a matriz é utilizada pela placenta, por um processo de difusão facilitada. Os restantes solutos necessários ao desenvolvimento fetal são transferidos consoante o seu grau de ionização, concentração, solubilidade lipídica e tamanho. Ainda se verifica um transporte ativo de aminoácidos, uma vez que a sua concentração é mais elevada no feto. (10)

Finalmente, a nível hormonal a placenta produz estrogénio, progesterona, gonadotrofina cariónica humana (hcG), com ação semelhante à hormona luteinizante, e ainda o lactogénio placentário humano (HPL), com ação semelhante à hormona do crescimento. A hcG e o HPL estão presentes no sinciotrofoblasto (camada de células sinciciais originada dos trofoblastos), sendo possível a sua deteção a partir da segunda ou terceira semana após a fecundação. Estas hormonas placentárias são bastantes importantes nas várias fases da gravidez, como na gestação, no momento do parto e na lactação. (10,11)

1.3 Cuidados pré-concecionais

O período de maior sensibilidade ambiental para o novo ser humano em desenvolvimento, verifica-se entre o 17º e o 56º dia após a conceção. Os

comportamentos de risco nesta fase podem condicionar o desenvolvimento natural do feto, tanto numa gravidez não planeada, com um início tardio ou mesmo na ausência de vigilância pré-natal. (2)

Promover a qualidade dos serviços prestados à grávida e ao recém-nascido integra uma das prioridades do Plano Nacional de Saúde, o que determinou, nos últimos anos, a publicação de orientações técnicas e normativas pela Direção-Geral de Saúde (DGS). Tais orientações deflagraram uma crescente tentativa de sensibilização das mulheres na idade fértil para o estilo de vida adotado. A promoção da saúde nesta etapa é uma forma de contribuir para o sucesso da gravidez, pois fatores que contribuem negativamente para a gestação, podem ser modificados, ou até mesmo eliminados, antes que a mulher engravide e, portanto, recorra à vigilância pré-natal. (2,14)

Os cuidados pré-concepcionais compõem os cuidados primários em saúde reprodutiva e cuidados de saúde hospitalar, contemplando as mulheres que tencionam engravidar ou que se encontram em período fértil. A articulação entre ambos os domínios é crucial e determinante para melhorar os indicadores de saúde. As intervenções prestadas podem ser divididas em três categorias: planeamento familiar; identificação de fatores de risco; e intervenções e aconselhamento. (15) Os médicos de Medicina Geral e Familiar encontram-se num lugar privilegiado para implementar estes cuidados pré-concepcionais, por exemplo, na consulta de planeamento familiar. Este tipo de intervenções deve ser entendido, como o momento em que o médico deve tentar obter o máximo de informação, e uma oportunidade de discutir e esclarecer todos os assuntos inerentes a uma possível gravidez e a sua preparação. (14)

Um dos grandes benefícios da consulta pré-concepcional torna-se evidente em mulheres com doenças crónicas, tomando como exemplo, a diabetes, hipertensão, doenças renais e respiratórias (asma), artrite reumatoide, entre outras doenças. O seu efeito sobre o feto, está diretamente relacionado com os próprios mecanismos fisiológicos da doença e com as opções farmacológicas utilizadas para o seu controlo. Ao analisar o perfil clínico da grávida, o médico deve fornecer informações relevantes sobre os potenciais riscos da doença crónica ou da terapêutica no desenvolvimento da gestação; medidas que podem ser estabelecidas para minimizar esses riscos; e nomeadamente, direcionar de forma atempada para uma consulta de preconceção de referência. (6,14,15)

O aconselhamento pré-concepcional é um ganho para a saúde e está diretamente relacionado com o início precoce da vigilância pré-natal, convergindo na diminuição da mortalidade e morbidade do binómio materno-fetal. (16)

1.4 Vigilância pré-natal

A partir do momento em que a mulher sabe que está grávida, deve iniciar o mais precocemente possível a assistência pré-natal, e assim, ser acompanhada por profissionais de saúde de forma adequada para o pleno desenvolvimento do bebé. É particularmente importante realizar um exame antes das doze semanas, de forma a calcular a duração da gravidez e conseguir prever a data do parto de forma mais precisa possível. É nesta consulta, que os achados clínicos da consulta pré-concepcional são verificados. (6) O esquema das restantes consultas deve ocorrer à 16^a, 22^a, 28^a, 32^a, 39^a, 40^a e à 41^a semana, realizando uma avaliação à saúde da grávida e do feto à base de análises e exames ecográficos. (2)

A primeira consulta da gravidez é quase sempre muito exaustiva. É conduzida com o objetivo de delinear a história atual da gestação, a história obstétrica, ginecológica, clínico-cirúrgica, familiar, aspetos relacionados com alergias a fatores ambientais e medicamentosos, e ainda sobre o estado atual da vacinação da paciente. Para além da anamnese aplicada, ainda é realizado um exame físico e o fornecimento de uma amostra de sangue (contagem de células sanguíneas, determinação do grupo sanguíneo e existência de anticorpos anti-Rh). Periodicamente são realizadas análises à urina e realizado o teste do Papanicolaou. (15,17)

Caso a grávida não tenha ainda iniciado a suplementação diária oral com ácido fólico e ferro, esta deve iniciar o mais depressa possível. Segundo recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), uma suplementação diária de ácido fólico (0,4mg) e de ferro (30-60mg) reduz o risco de baixo peso no nascimento, anemia materna e deficiência de ferro (o aporte unicamente pelos alimentos é insuficiente). Outro benefício da administração diária de ácido fólico permanece na redução do risco de defeitos do tubo neural, como espinha bífida. Assim, a promoção do programa de suplementação de ácido fólico e ferro, integrado nos cuidados pré-natais e neonatais, promove um desenvolvimento adequado do feto. (6,18)

A ecografia é um meio complementar de diagnóstico e estudo bastante seguro. Trata-se de uma técnica que pode ser realizada por via vaginal e/ou abdominal (consoante a idade gestacional e as condições) e fornece a visualização do feto, placenta, líquido amniótico, cordão umbilical e estruturas pélvicas maternas. Com este método, a gravidez pode ser detetada pela primeira vez na 4ª ou na 5ª semana depois da ovulação, podendo acompanhar a evolução do feto até ao momento do nascimento. (6) Muitos médicos recomendam fazer pelo menos uma ecografia durante a gravidez para ter a certeza de que o seu curso é normal. Mas segundo a norma da DGS, dirigida a todos os médicos do sistema nacional de saúde, aconselha a seguinte orientação: (19)

- a) *1º Trimestre: ecografia obstétrica, realizada entre as 11 e as 13 semanas e seis dias;*
- b) *2º Trimestre: ecografia obstétrica, realizada entre as 20 e 22 semanas;*
- c) *3º Trimestre: ecografia obstétrica, realizada entre as 30 e as 32 semanas.*

A ecografia realizada durante o primeiro trimestre tem como objetivos, confirmar se o ritmo de crescimento do feto é normal, detetar gravidezes múltiplas, diagnosticar possíveis malformações e datar corretamente a gravidez. O fato de saber a data mais precisa possível do nascimento, promove uma importante qualidade dos cuidados obstétricos em geral. A ecografia que acontece durante o segundo trimestre, vai permitir confirmar alguns dados recolhidos na primeira sessão, mas continua a ser importante para detetar malformações fetais. A data precisa da sua realização é controversa, mas defende-se que deve ser realizada entre a idade gestacional que melhor permite uma visualização das diferentes estruturas fetais, e aquela em que uma possível interrupção da gravidez é considerada legal e eticamente aceitável para o casal. Para o final da gravidez, a ecografia permite avaliar, mais uma vez, o desenvolvimento fetal, auxiliar o diagnóstico de anomalias tardias, identificar um parto antes de termo e ainda a rotura de membranas. (19,20)

Basicamente, na primeira metade da gravidez, os cuidados pré-natais darão especial atenção à deteção de anomalias e identificação de alguns fatores de risco, apoiando-se numa análise minuciosa da história clínica e obstétrica da grávida. Na segunda metade da gravidez, a ênfase é dada à monitorização de vários parâmetros, como a deteção o mais cedo possível de valores elevados de tensão arterial, crescimento lento do feto ou até mesmo alterações na quantidade de líquido amniótico. (6)

As análises periódicas à urina permitem rastrear a presença de açúcar ou de proteínas, associando a presença de açúcar ao diagnóstico da diabetes, enquanto a presença de proteínas ao de PE. Esta análise bioquímica faz parte do conjunto de análises sugerido na norma da DGS numa gravidez de baixo risco. Tal norma promove ainda o despiste de doenças infecciosas que podem afetar a saúde, não só, materna, como do feto (tabela 1.1). (19)

Tabela 1.1 – Exames laboratoriais necessários numa gravidez de baixo risco durante os três trimestres (norma 37/2011 da DGS). **Fonte:** DGS, 2013 (19).

<14 Semanas	24-26 Semanas	32- 34 Semanas
<ul style="list-style-type: none"> - Hemograma completo; - Tipagem ABO e fator Rh; - Pesquisa de aglutininas irregulares; - Toxoplasmose, rubéola, VDRL, VIH 1 e 2, hepatite B, hepatite C (se toxicodependente ou antecedente de transfusão) e CMV; - Citologia cervical; - Rastreio da bacteriúria assintomática; - Prova de O’Sullivan para rastreio de diabetes gestacional (caso existam fatores de risco). 	<ul style="list-style-type: none"> -Hemograma completo; - Teste de Coombs indireto (se incompatibilidade Rh); - VDRL e toxoplasmose (se não imune na avaliação anterior); - Exame bacteriológico de urina; - Prova de tolerância à glicose oral (PTGO); - Repetir a pesquisa de aglutininas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hemograma completo; - Estudo mínimo de coagulação; - VDRL, VIH 1 e 2, toxoplasmose (se não imune na avaliação anterior) e hepatite B (em casos de risco); - Rastreio do <i>Streptococcus</i> β hemolítico do grupo B; - Exame bacteriológico de urina; - Prova de tolerância à glicose oral (PTGO).

A prática de uma dieta equilibrada é necessário para um estilo de vida saudável, a qualquer momento, mas de grande importância na gravidez ou durante o seu planeamento. Uma alimentação saudável durante a gravidez vai ajudar o bebé a se desenvolver e crescer, mantendo-o apto e de bom desenvolvimento. Não é necessário uma dieta especial, mas é um período de uma exigência nutricional superior. Portanto, esta deve ser adequada, obtendo um equilíbrio correto de nutrientes consoante as necessidades do feto, sem sobrecarregar a mãe. Uma dieta equilibrada deve consistir em grandes quantidades de proteínas, hidratos de carbono e tipos saudáveis de gordura, bem como vitaminas e minerais (suplementação de ácido fólico e ferro). (20)

O estado nutricional materno impõe-se como uma prioridade durante a gestação, esta deve ser personalizada para cada mulher, tendo como fatores condicionantes as

caraterísticas individuais, como as dimensões corporais, a atividade física habitualmente praticada, a idade e a presença de gestações múltiplas. (21)

A maioria dos especialistas recomenda que as mulheres grávidas devem realizar um acréscimo de 300 calorias à sua dieta diária (cerca de 2000Kcal), garantindo a nutrição do feto em desenvolvimento e um aumento de cerca de 12-15Kg (tabela 1.2) ao longo dos nove meses de gestação (1-1,5Kg por mês). Com um aumento de mais de quinze quilos poderá provocar um aumento do tecido adiposo, tanto no feto como na mãe, sendo um dos fatores que mais se associa a complicações no parto e ao comprometimento da saúde do bebé. É importante que a mãe tente evitar este aumento de peso nos primeiros meses de gravidez, uma vez que no final este controlo torna-se mais difícil. Antes deste tempo o bebé não ganha peso e, portanto, a futura mãe não tem motivo para alterar muito o seu peso inicial. Por outro lado, se o aumento de peso total for inferior a 5Kg, pode significar que o feto não está a desenvolver-se como previsto. (2,6)

Tabela 1.2 – Aumento médio de peso no final da gravidez. **Fonte:** Tinoco, 2010 (2)

Bebé	3-4Kg
Placenta	0,7Kg
Líquido amniótico	1Kg
Gordura da Mãe	2,5Kg
Sangue	1,5Kg
Retenção de água	2,5Kg
Mamas	0,5Kg
Útero	1Kg
Total	12,7-13,7Kg

Existe uma associação entre o peso pré-gestacional e o resultado da gravidez, usando como indicativo do estado nutricional o índice de massa corporal (IMC) (tabela 1.3). Esta relação é claramente evidente em estudos epidemiológicos, que demonstraram duas conclusões: IMC reduzido está normalmente associado ao atraso do crescimento intrauterino e parto prematuro; IMC elevado pode contrair problemas na saúde reprodutiva, nomeadamente, infertilidade, diabetes gestacional, hipertensão na gravidez, PE e defeitos no nascimento. (2)

Tabela 1.3 – Guia para o aumento de peso durante a gravidez. **Fonte:** Associação Portuguesa de Nutricionistas, 2011 (21)

Estado Ponderal	Índice de Massa Corporal (IMC)	Recomendação do aumento de peso	Aumento de peso por semana e partir do 3º Trimestre
Magreza	IMC <19,8	12,5-18Kg	0,5Kg
Normoponderal	IMC 19,8-26	11,5-16Kg	0,4Kg
Excesso de Peso	IMC > 26-29	7-11,5Kg	0,3Kg
Obesidade	IMC > 29	Até 7Kg	—
—	Gravidez de Gémeos	15,9-20,4Kg	0,7Kg

Outro pilar para um estilo de vida saudável é a atividade física. Durante a gravidez, o exercício físico está provado como um benefício para a mulher grávida e para o feto, tendo em conta que deve ser adequado às mudanças fisiológicas e morfológicas que têm lugar durante a gravidez. Deve ser realizada uma consulta prévia com o médico, para avaliar e autorizar as atividades mais corretas e que não prejudiquem o desenvolvimento do feto. (2)

A prática de exercício físico aparentemente poderia prejudicar o desenvolvimento do feto, uma vez que o fornecimento de oxigénio e carboidratos é diminuto. Mas estas alterações são acompanhadas por pequenas alterações fisiológicas compensatórias, aumento da extração de oxigénio, redistribuição intrauterina e ainda hemoconcentração. Se for realizado na fase hiperplásica do crescimento placentar, autores referem, que aumenta a capacidade funcional da placenta, permitindo um aumento da distribuição de nutrientes e conseqüentemente o crescimento fetal. (22) Ainda pode ser considerado como benefícios: a prevenção do excesso de peso e das dores lombares; o equilíbrio dos níveis glicémicos, induzindo os recetores de insulina à sensibilização e aumento da utilização da glicose, prevenindo assim a diabetes gestacional; manutenção da forma física e postura; uma melhor adaptação às alterações da gravidez; diminuição do risco de PE, ao conseguir uma melhor distribuição sanguínea e um melhor controlo da PA; facilita a duração do trabalho de parto, permitindo um relaxamento muscular; e previne possíveis complicações obstétricas durante e após o parto. Foi relatado que o exercício físico também poderá ter um papel

importante durante o aleitamento, baseando-se na evidência que o excesso de peso e a obesidade podem levar a uma menor duração da amamentação. (22,23)

A atividade física é importante para a saúde e bem-estar do feto, mas em qualquer instante que este bem-estar esteja comprometido, a sua prática deve ser imediatamente interrompida, com posterior consulta médica. Como situações de alerta temos: sangramento ou perda de líquido pela vagina; cansaço; dificuldade em respirar; dor de qualquer natureza; fraqueza muscular; contrações uterinas; vômitos; desmaio e tonturas; palpitações; taquicardia; distúrbios visuais e diminuição da atividade fetal. (2,23,24)

1.5 Parto

O parto é o momento mais esperado durante toda a gravidez. Este consiste numa série de contrações progressivas e rítmicas que gradualmente fazem descer o feto pelo colo uterino (parte inferior do útero) e pela vagina (canal do parto) até ao exterior. Normalmente costuma começar nas duas semanas antes ou depois da data prevista para o parto, com uma duração de doze a catorze horas numa primeira gravidez, e nas seguintes tende a ser mais breve, entre seis e oito horas em média. (25)

Qualquer mulher grávida deverá saber quais os sinais que indicam o início do trabalho de parto. Principalmente são as contrações uterinas regulares na parte inferior do abdómen e a dor de costas. Inicialmente as contrações são irregulares e são pouco frequentes, mas progressivamente, tornam-se cada vez mais regulares, mais intensas e mais próximas. Quando é estabelecida uma regularidade nas contrações, com intervalos de dez minutos, a grávida deve dirigir-se à maternidade. No caso de mulheres que tiveram gravidezes anteriores com um trabalho de parto bastante rápido, devem tentar contactar o médico o mais depressa possível. (6,26)

As contrações que acompanham o parto provocam a dilatação do colo uterino, tornando-o cada vez mais fino, permitindo assim a passagem do feto. A primeira etapa (figura 1.2), composta por uma fase latente e uma ativa, é definida desde o começo do parto até à dilatação completa do colo uterino (entre 4-10cm). Já a segunda etapa é definida pela completa abertura do colo uterino até ao momento do parto, com uma duração média de sessenta minutos numa primeira gravidez, nas seguintes pode durar entre 15-30 minutos. Com o nascimento do bebé até à expulsão da placenta, demorando

alguns minutos, estamos perante a terceira etapa do parto. Por norma, o trabalho de parto divide-se somente em três etapas, mas as quatro horas seguintes à expulsão da placenta, momento em que o risco de hemorragia é aumentado, pode ser designado como a quarta etapa que compõe o trabalho de parto. (25)

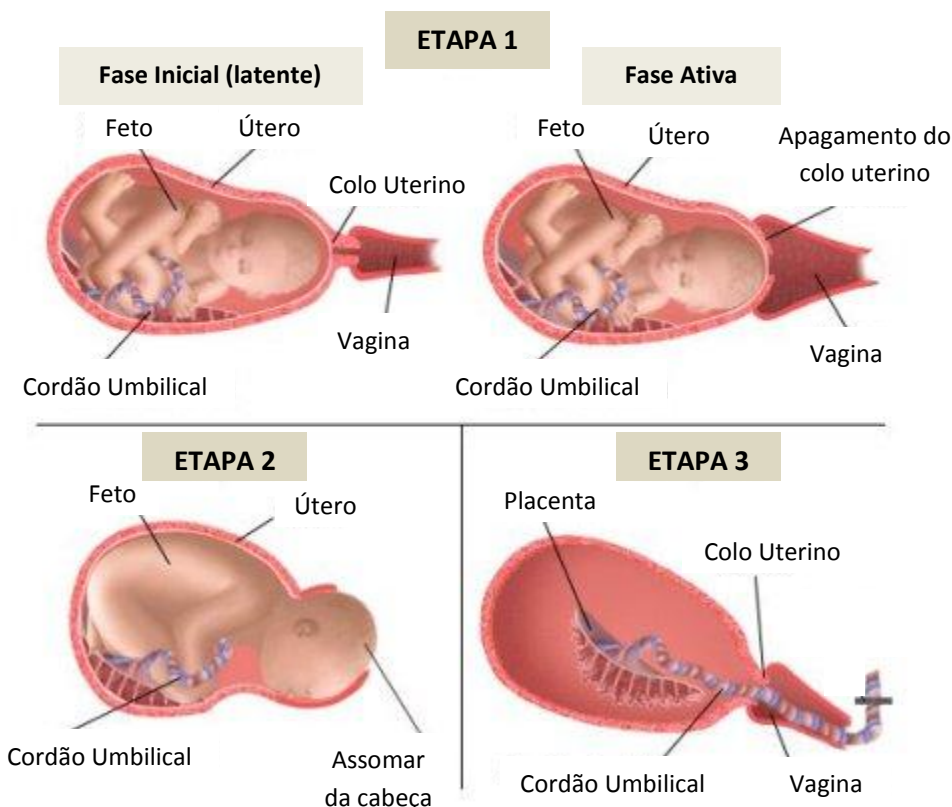


Figura 1.4 – Ilustração das três etapas que compõe o trabalho de parto. **Adaptado de:** Munõz, 2011 (27)

A parteira ou a/o obstetra que está acompanhar a grávida pode controlar a evolução do parto recorrendo ao exame vaginal e palpação abdominal, avaliando o grau de dilatação do colo uterino, assim como a evolução da descida do feto. A fim de avaliar a saúde do feto no interior do útero, pode ser realizado a monitorização da frequência cardíaca fetal, através de um fetoscópio ou mediante um procedimento conhecido por cardiotocografia. Numa primeira fase da gravidez, o ritmo cardíaco é controlado de quinze em quinze minutos, já na segunda fase, é controlado depois de cada contração ou de três em três minutos, ou menos se for necessário. (25,28,29)

Habitualmente, a par deste complexo processo, existe a dor, devido às contrações uterinas (estiramento das fibras musculares). O aparecimento de dor pode ser praticamente inexistente, para outras mulheres é moderada, enquanto para outras é

mesmo intolerável e muito violenta. A necessidade de aliviar esta dor durante o parto é relativa, pois, até certo ponto, depende do nível de ansiedade. É uma condição psicológica que pode acompanhar a gravidez, sendo mais elevada durante o 3º trimestre. Esta ansiedade pode ser reduzida através da preparação do parto, ou até mesmo de quem está a assistir o parto, levando à redução da necessidade de administrar algum tipo de fármaco. Se for necessário a sua administração, deve ser na menor quantidade possível, uma vez que pode atrasar a respiração e outras funções do feto antes de nascer. (25,30,31) De uma maneira geral, para o alívio da dor recorre-se:

- Analgésicos por via endovenosa (meperidina e morfina), mas durante a fase ativa;
- Injeção de anestésico local na entrada da vagina bloqueando o nervo pudendo;
- Anestesia regional que irá permitir uma injeção lombar epidural de analgésicos opiáceos (fentanil ou sufentanil) para um alívio maior da dor;
- Anestesia geral, sendo utilizada em último recurso e em cesarianas de urgência, pois pode atrasar o funcionamento do coração, dos pulmões e do cérebro da mãe e do feto. (30)

Durante o trabalho de parto podem surgir complicações que obriguem a uma indução do parto, recorrendo ao uso de fórceps, extração por vácuo ou ainda por cesariana. A indução do parto torna-se uma opção quando a futura mãe apresenta algum problema obstétrico ou quando ela ou o feto possuem um problema clínico (exemplo: deslocamento prematuro da placenta; gestação ≥ 41 semanas; doença hemolítica perinatal; HTA crónica; PE/eclâmpsia; óbito fetal; entre outros). (32,33)

O parto cirúrgico por meio de uma incisão feita no abdómen e no útero da mãe é, designado de cesariana (figura 1.5). É considerada uma cirurgia decisiva, a fim de garantir a segurança da mãe e do feto. O parto realizado por cesariana comparada com um parto vaginal apresenta uma recuperação mais lenta, com internamento hospitalar mais longo, sendo a dor depois da operação mais difícil. (34) Sempre que possível, o parto vaginal deve ser a principal opção, apresentando vantagens não só para a mãe como para o bebé. Para a mãe, o risco de contrair uma infeção é reduzido; favorece a produção de leite materno; melhor recuperação no pós-parto, inclusive a restabelecimento do tamanho do útero; e ainda a cada parto normal, o tempo de trabalho

de parto fica mais curto. Já para o bebê, diminuição do desconforto respiratório ao passar pelo canal vaginal e beneficia das alterações hormonais que ocorrem no corpo da mãe durante o trabalho de parto. (35)

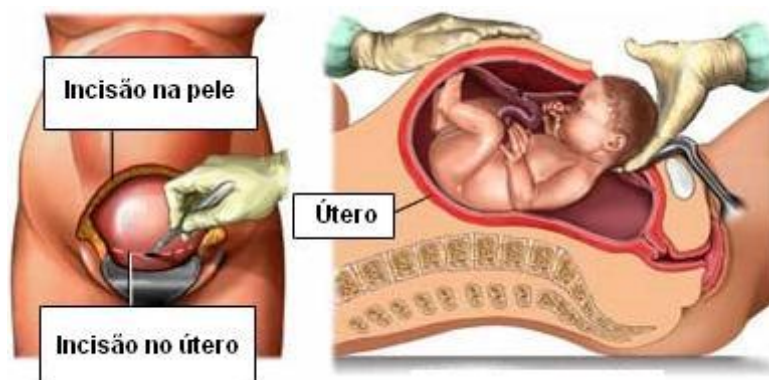


Figura 1.5 – Representação do parto cirúrgico com incisão do abdómen e do útero materno (cesariana). **Fonte:** Júnior, 2010 (36)

1.6 Puerpério

No pós-parto imediato e nas primeiras semanas após o parto, a atenção cedida à mulher e ao recém-nascido é fundamental para a saúde materna e neonatal. O atendimento deve ser criteriosamente cedido no âmbito hospitalar, com posterior avaliação na unidade de saúde respectiva (seis semanas mais tarde). (37)

A taxa de morbilidade e mortalidade materna/neonatal na primeira semana após o parto é considerável, sendo fundamental o retorno da recente mãe ao serviço de saúde. O apoio prestado permite avaliar o estado de saúde da mulher e do recém-nascido; orientar para os cuidados básicos com o recém-nascido e para a amamentação; identificar situações de risco ou intercorrências; por último, orientar para o tipo de contraceptivos que pode usar no período pós-parto. (37,38) Nesta fase, também são tomadas medidas profiláticas para possíveis complicações que sejam pouco frequentes. Já como complicações mais frequentes, temos infecções das vias urinárias, hemorragias e problemas com a lactação. (38)

O período gravídico é assinalado por uma série de modificações, tanto físicas como psicológicas, assim como o tempo imediato ao parto e os seguintes dias. Durante seis a oito semanas após o parto, a mãe poderá experimentar sintomas ligeiros à medida que todos os órgãos, principalmente os genitais, recuperam a sua forma inicial. Os seios

passam igualmente por acentuadas transformações, uma vez que passam a desempenhar a função importante de produzir o alimento para o bebé. (39)

O útero dilatado começa a contrair-se, de forma intensa nas horas seguintes ao parto, fazendo com que as paredes comprimam os vasos sanguíneos que nutriam a placenta impedindo uma possível hemorragia. Entre os cinco e sete dias, podem intensificar-se pela lactação, uma vez que a hormona oxitocina libertada para estimular o fluxo de leite, também estimula as contrações uterinas. Após dez dias, o útero deixa de ser apalpável, ficando inserido na cavidade pélvica, contudo, cerca de três a seis semanas após o parto, consegue recuperar a sua forma e posição inicial. (38,39)

As mães que não estão a amamentar podem tomar algum tipo de analgésico ou ansiolítico para tentar controlar a dor. Já aquelas que estiverem a amamentar devem recorrer a este tipo de fármacos com alguma precaução, tendo em conta que a maioria deles passam para o leite materno e pode prejudicar a saúde do recém-nascido. (2,40)

O retorno às atividades diárias deve ser realizado quando a recente mãe se sentir preparada, igualmente se aplica às relações sexuais. No último caso, a administração de contraceptivos deve ser iniciada (depois da primeira menstruação), pois existe a possibilidade de engravidar novamente. Numa mulher que esteja a amamentar tem como opções, a contraceção hormonal (progestativo) oral, injetável, ou impante e ainda a contraceção não-hormonal (preservativo masculino ou dispositivo intrauterino). (38)

A proteção, promoção e suporte ao aleitamento materno são uma prioridade de saúde pública, destacando a norma da OMS que promove a amamentação exclusiva entre os 4-6 meses após o parto. O início da amamentação deve ser encorajado o mais precocemente possível, assegurando um crescimento, desenvolvimento e saúde ótimos. As vantagens da alimentação com leite materno são evidentes tanto para o bebé como para a mãe, protegendo contra uma elevada gama de ocorrências (tabela 1.4). A partir dos seis meses, a alimentação com o leite materno já pode ser complementada com a introdução de alimentos sólidos. (2,40,41)

Tabela 1.4 – Vantagens para a mãe e para o bebé na promoção da alimentação com leite materno, face a algumas entidades patológicas. **Fonte:** OMS, 2009 (40)

Para o Bebé	Para a mãe
Infeções respiratórias, auditivas, urinárias e gastrointestinais	Cancro da mama e do ovário
Eczema	Problemas nos ossos mais tarde
Asma	Recuperação corporal mais rápida
Obesidade	
Diabetes	

1.7 Administração de fármacos

Durante a gravidez, a placenta é um órgão exclusivo, necessário para a sustentação do feto mas prejudicial quando a mulher grávida consome algum tipo de fármaco. Este tem a capacidade de atravessar a placenta e expor o embrião e o feto aos seus efeitos farmacológicos e adversos. Segundo a OMS, cerca de 90% das mulheres grávidas tomam medicamentos, onde cerca de 2% a 3% das anomalias congénitas devem-se ao seu uso. Já durante o período de aleitamento, o fármaco ou o seu metabolito ativo também pode ser eliminado pelo leite em quantidades que poderá provocar efeitos deletérios no lactente. (42,43)

1.7.1 Durante a gravidez

É através de uma membrana fina que o sangue materno e fetal estão separados. Será a partir dessa membrana que a passagem dos fármacos para o feto é mediada. Esta passagem é também condicionada por alguns fatores inerentes ao próprio fármaco, às próprias alterações fisiológicas da gravidez e à fisiologia materno-fetal. Temos como exemplos: as propriedades físico-químicas do fármaco (lipossolubilidade, grau de ionização e tamanho molecular); a capacidade de ligação do fármaco às proteínas plasmáticas; o tempo de exposição ao fármaco; a distribuição específica pelos tecidos (mãe e feto); e ainda o estado de desenvolvimento da placenta e do feto no momento da exposição (estando mais vulnerável entre o 17º e o 57º dia após a fecundação). (4,42)

As mudanças fisiológicas maternas a nível vascular e da circulação podem alterar as características farmacocinéticas dos vários fármacos. Moléculas de baixo peso molecular e lipossolúveis atravessam de forma mais eficiente a placenta. Devido ao marcado aumento do volume plasmático materno, progressivamente a concentração plasmática de albumina diminui, reduzindo a ligação de certos fármacos a proteínas plasmáticas (alterando o volume de distribuição). Paralelamente, a quantidade de plasma também aumenta a nível renal, aumentando a taxa de filtração glomerular e promovendo o aumento da clearance de alguns fármacos. A nível hepático a clearance também se encontra alterada, levando a alterações nas enzimas metabolizadoras de fármacos. Hormonas, como o estrogénio e progesterona, podem induzir o citocromo P450 e inibir a ação dos fármacos. A própria eliminação dos fármacos pelo feto é predominantemente controlada pelos processos de eliminação maternos, uma vez que a capacidade de metabolização fetal é extremamente reduzida. (44,45)

Os fármacos administrados podem provocar no feto diversos efeitos, de forma direta ou indireta. Podem atuar diretamente no feto provocando atrasos no seu desenvolvimento, toxicidade, teratogénese e até mesmo morte. Indiretamente pode levar ao estreitamento dos vasos sanguíneos da placenta e reduzir as trocas de oxigénio e nutrientes; provocar contrações dos músculos do útero, reduzindo a quantidade de sangue que o feto recebe; e ainda pode provocar efeitos sobre o equilíbrio hormonal ou metabólico materno. Mesmo administrados no termo da gravidez, ou durante o parto, podem afetar negativamente a evolução do trabalho de parto, assim como o recém-nascido após o nascimento. (42,43)

A escolha da terapêutica mais segura durante a gravidez é uma problemática, na medida em que existem poucos estudos e o seu conhecimento limita-se a estudos realizados em animais e à exposição humana accidental na gravidez. Portanto, não existe nenhuma avaliação rigorosa da farmacocinética, biotransformação, eficácia materna, exposição fetal e efeito a longo prazo sobre o feto dos fármacos usados durante a gravidez. (46) Assim, sempre que for necessário o seu uso, deve-se preferir os já largamente utilizados, na menor dose eficaz e tentar optar por formulações com um só fármaco. (43)

Com base na limitada informação sobre a segurança da teratogenicidade obtida em laboratório experimental (animal), o *Food and Drugs Administration* (FDA) ainda recomenda o esquema de classificação dos fármacos quanto ao potencial de risco fetal

(anexo 2). Estes fatores são estipulados segundo dados humanos, mas por vezes a informação recolhida em animais é utilizada quando não existe outra fonte mais pertinente. (43,47) No entanto, as categorias estipuladas pela FDA foram comparadas com outros dois sistemas de classificação de risco de outros países, onde apenas 26% dos medicamentos comuns aos vários sistemas detiveram a mesma categoria de risco. A FDA classifica poucos fármacos como seguros para serem administrados durante o período gravídico. (4)

1.7.2 Durante o aleitamento

É muito frequente o uso de medicamentos e outras substâncias por puérperas durante a amamentação. Existe pouca informação relativamente ao número considerável de fármacos com presença no leite materno, realçando que a falta de informação não significa segurança para o seu uso. Por isso, recomenda-se a sua utilização em casos de extrema necessidade ou, em alternativa, deve-se suspender a administração de leite materno. Mas cabe ao profissional de saúde, antes de tomar qualquer decisão, recolher informação atualizada de forma a avaliar adequadamente a relação risco/benefício do uso de determinado fármaco. (48,49)

Como observado durante a gravidez, na amamentação também existem determinados fatores que afetam a excreção de fármacos no leite materno e exposição da criança ao fármaco. Tais fatores prendem-se com parâmetros maternos (por exemplo: via e frequência de administração, pH do leite, composição do leite, fluxo sanguíneo mamário, etc.), parâmetros diretamente relacionados com o fármaco (por exemplo: solubilidade lipídica, ligação a proteínas, biodisponibilidade oral, etc.) e ainda a parâmetros da criança (por exemplo: idade, quantidade de leite consumido, modelo de aleitamento, etc.). (4)

Quando o uso de determinado fármaco é mesmo necessário, é importante ter em conta que se deve tentar reduzir ao máximo o risco de exposição do lactente ao fármaco. Assim ao avaliar a necessidade da terapêutica medicamentosa, deve-se ter em consideração alguns parâmetros, nomeadamente: preferir um fármaco já estudado e com pouca excreção no leite; tentar programar o horário da sua administração, evitando que o pico de biodisponibilidade no sangue coincida com a hora da mamada; formulações contendo um só fármaco e de libertação prolongada; e observar o lactente para possíveis efeitos secundários. (48)

O aleitamento materno é uma prática de fundamental importância para a mãe, a criança e a sociedade em geral, mas será o profissional de saúde que deve medir todos os parâmetros envolvidos e assumindo como garantido, a segurança. (48)

2. Hipertensão arterial

2.1 Epidemiologia mundial

Ao longo dos anos, a HTA assumiu-se como um importante problema de saúde pública em todo o mundo. É considerada a doença cardiovascular mais comum, representando 9,4 milhões de mortes por ano em todo o mundo. É considerado o fator de risco mais prevalente no desenvolvimento de doenças cardíacas (45% de mortes), onde 51% do total de mortes é provocado por acidente vascular cerebral (AVC). Em virtude da dificuldade de obter resultados comparáveis entre os vários países ao longo do tempo, a mortalidade por AVC poderá ser utilizado como um marcador de prevalência da HTA. (50)

Segundo a última estimativa realizada em 2008 pela OMS, verifica-se uma maior prevalência da HTA na região africana em adultos com mais de 25 anos (46%), contrariada pela menor prevalência nas Américas, com um valor de 35% (figura 2.1). (51,52) Já na população europeia, prevalece entre os 35-45%, aumentando de forma acentuada com a idade. (50) Em geral, tendo por base o rendimento de cada país, segundo a OMS, os países em desenvolvimento têm uma menor prevalência (35%) que os restantes grupos de países (40%). (51) Nos países desenvolvidos, só dois a cada três indivíduos é que têm diagnosticado HTA. Deste grupo de indivíduos, só cerca de 75% recebem tratamento farmacológico, e só em 45% dos casos é que é adequado. (53)

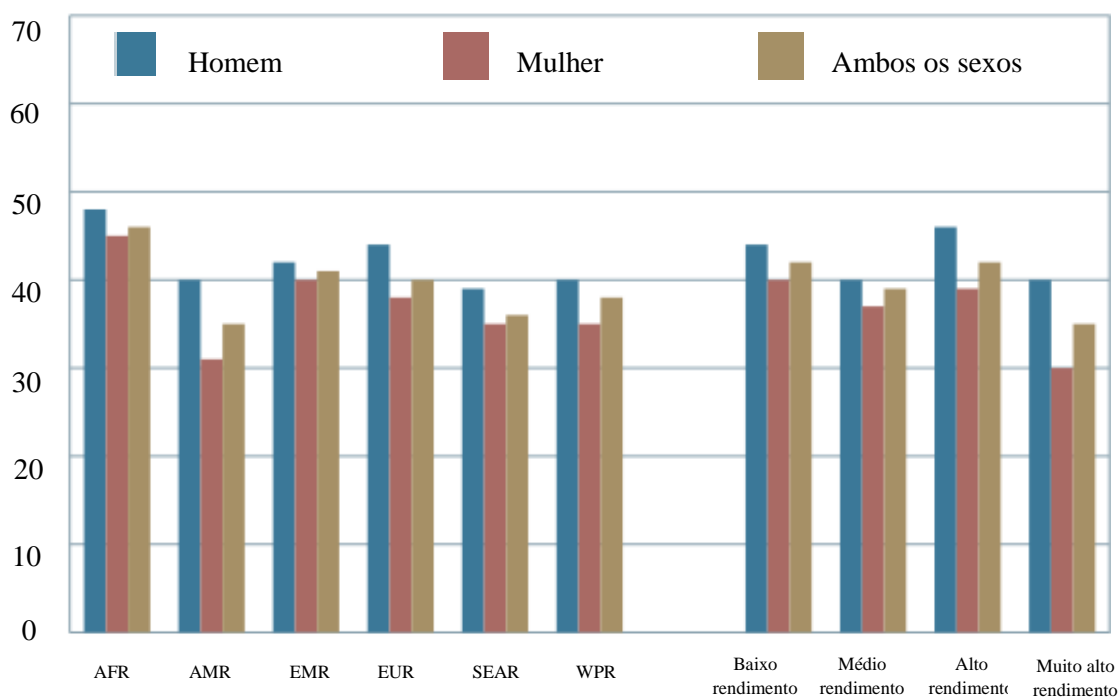


Figura 2.1 – Distribuição mundial da prevalência da hipertensão arterial em adultos com mais de 25 anos. **Adaptado de:** OMS, 2008 (51)

Legenda: AFR: África. AMR: América. EMR: Mediterrâneo Sul. EUR: Europa. SEAR: Sudoeste Asiático. WPR: Pacífico Ocidental.

2.2 Epidemiologia em Portugal

Ao longo dos anos, os valores relativos à HTA entre os portugueses tem mostrado um panorama oscilatório, havendo um crescente investimento na promoção da adesão à terapêutica e na sua deteção precoce. Não obstante, as doenças cardiovasculares continuam a representar a principal causa de morte em Portugal, justificando os 32% de total de óbitos. (54)

No ano de 2003, através de um estudo patrocinado pela Associação Portuguesa de Hipertensão (APH), concluiu-se que cerca de 42,1% dos portugueses eram hipertensos. Já em 2008, verificou-se um aumento da sua prevalência para 45,6%. (55) Recentemente, através do estudo PHISA (*Portuguese Hypertension and Salt Study*) apresentado no 7º Congresso Português de Hipertensão e Risco Cardiovascular Global (2013) revelou, que uma parte substancial da população sofre desta patologia, cerca de 42,2% (semelhante ao resultado em 2003). No entanto, a percentagem de doentes com acompanhamento terapêutico passou de 38,9% para 74,9% da totalidade de hipertensos em Portugal. Do número de hipertensos medicados, cerca de 39,2% apresentam um controlo dos valores da PA sob o efeito de um único fármaco, no entanto existem

doentes que necessitam de recorrer a formulações com mais de uma substância ativa, cerca de 56,4% (figura 2.2). (56)

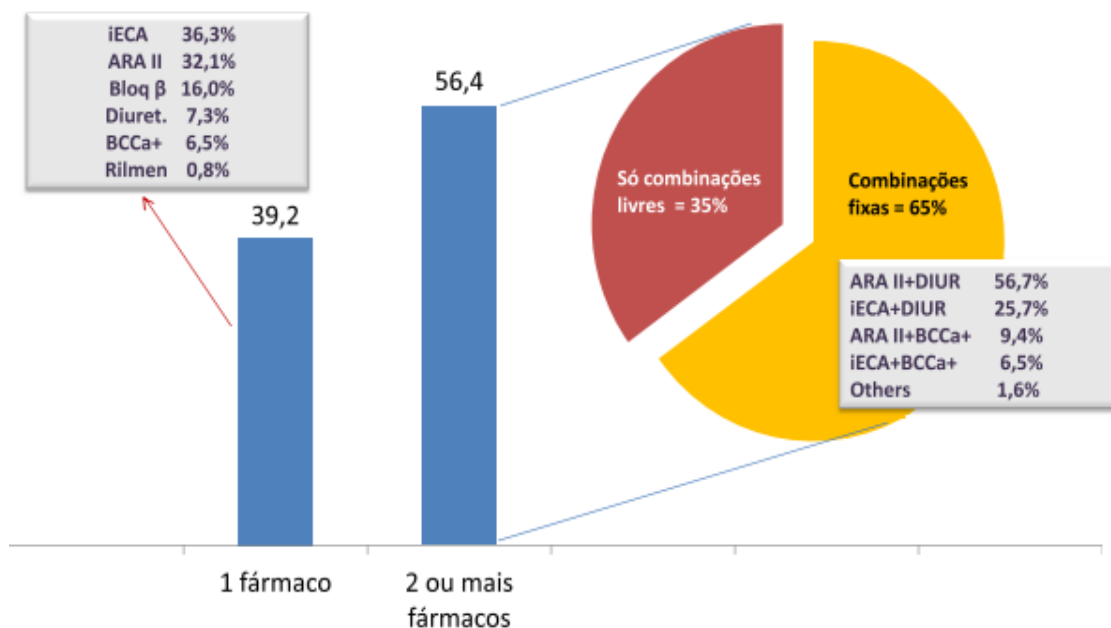


Figura 2.2 – Terapêutica medicamentosa utilizada pelos doentes controlados com hipertensão arterial em Portugal, recorrendo ao uso de formulações com um só fármaco e formulações com um ou mais. Estudo PHYSA. **Fonte:** SPH, 2012 (56)

Ao avaliar o conhecimento, tratamento e controlo da HTA segundo as várias faixas etárias, é na população mais jovem, com menos de 35 anos, que o grau de conhecimento é reduzido (31%), assim como o controlo através da terapêutica farmacológica. Ao contrário do que era previsto, é na faixa com mais de 64 anos que o conhecimento é maior, assim como o seu controlo. Tal conclusão apoia a necessidade que existe em intervir e definir estratégias de ação. E será na faixa dos mais jovens, que é possível atuar e prevenir o aparecimento de mais hipertensos. (56)

Outro objetivo do presente estudo, era avaliar o consumo de sal em Portugal, na medida em que se intitula como um dos fatores que mais contribuiu para a HTA. Concluiu-se que o consumo de sal diminuiu para valores de 10,7g/dia. Este valor revela uma estatística desfavorável, pois continua a ser uma dose mais elevada do que aquela que a OMS recomenda (5,5g/dia). (56,57) Ao analisar a distribuição deste consumo de sal ao longo do território nacional, face aos hipertensos não controlados, verifica-se algumas discrepâncias. Sendo a região com maior número de hipertensos, o Alentejo,

contrastando com a zona Norte, com cerca de 39,1% de hipertensos, e com um consumo de sal de 11,0g/dia (figura 2.3). (56)

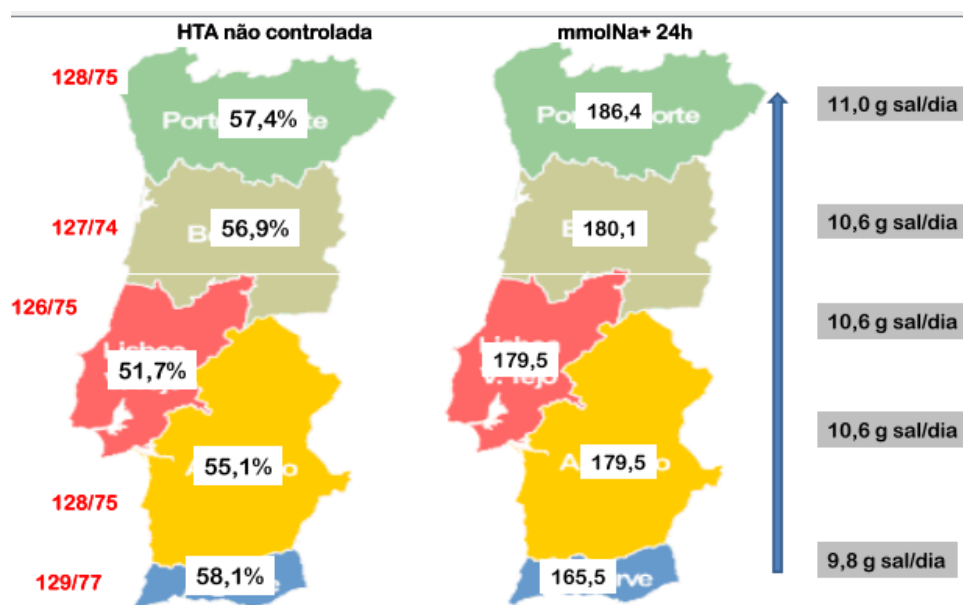


Figura 2.3 – Análise do número de hipertensos e do consumo de sal por dia em cada região de Portugal continental. Estudo PHYSA. **Fonte:** SPH, 2012 (56)

O consumo de sal em Portugal é elevado, alertando para a necessidade de implementar medidas de saúde pública adequadas, focadas na população em geral, e assim conseguir contribuir para a diminuição do risco AVC. Portugal é um dos países da Europa com uma maior taxa de mortalidade por AVC, onde a HTA é um dos fatores de risco mais prevalentes. Já o Plano de ação de 2013-2020 da OMS na área da Alimentação e Nutrição sugere, que ao aplicar medidas estratégicas na redução da ingestão de sal, consegue ser uma das melhores abordagens para a prevenção das doenças não transmissíveis na população da região Europeia. (57)

2.3 Definição e classificação

No final do século passado, Riva Rocci, com a invenção da braçadeira insuflável, possibilitou a prática da medição não invasiva da PA através do esfigmomanómetro de coluna de mercúrio ou aneroide (valores lidos em milímetros de mercúrio, mmHg). Alguns anos depois com a valorização da auscultação dos sons de Korotkoff no antebraço, marcou o início da corrente prática da medição tensional, recorrendo a métodos ainda hoje fidedignos. Korotkoff constatou que ao desinsuflar a braçadeira que ocluía totalmente a artéria, era possível ouvir diferentes sons com o estetoscópio, correspondendo a diferentes graus de obstrução parcial da artéria (tabela

2.1). A HTA começou a ganhar alguma importância, destacando-se a nível da saúde vascular. Já na década de cinquenta e sessenta, ganhou maior destaque ao analisar as consequências comunitárias e clínicas. Em Portugal, a partir de 1970/71, houve uma importante mudança na sua valorização e um esclarecimento desta entidade fisiopatológica. Hoje em dia, este fator de risco não se intitula como uma subida dos valores tensionais, mas torna-se muito mais complexo. (58,59)

Tabela 2.1 – Sons de Korotkoff com base nos vários graus detetados com a obstrução parcial da artéria. **Fonte:** Carnide *et al*, 2008 (59)

Fase	Qualidade dos sons	Base teórica
I	Som súbito, forte e bem definido.	Pressão iguala a pressão sistólica; Ocorre passagem parcial da onda de pulso arterial.
II	Sons soprosos, mais suaves e prolongados.	Há alteração do diâmetro arterial que leva a um fluxo turbulento, produzindo uma vibração – sopros.
III	Sons mais nítidos e intensos (semelhante à fase 1).	A pressão diminui; A artéria permanece aberta na sístole mas fechada na telediástole.
IV	Sons abruptos, mais suaves e abafados.	A pressão iguala o nível da pressão diastólica arterial.
V	Desaparecimento completo dos sons.	A artéria permanece aberta durante todo o ciclo cardíaco.

Qualquer definição de HTA baseia-se em valores de divisão arbitrários, o mesmo se aplica aos valores alvo a atingir com o tratamento. Com base em tal fato, os valores estipulados devem ser considerados como flexíveis, estando dependentes do próprio perfil cardiovascular global do indivíduo em questão. Portanto, segundo a SPH, “a tensão arterial deve ser avaliada com o indivíduo sentado, em ambiente calmo, homeotérmico, sem poluição sonora ou luminosa e sem ingestão ou inalação de produtos excitantes (bebidas com cafeína, álcool, tabaco, etc.) no período imediatamente antecedente (15-30 minutos). (...) Acima da região do sangradouro (...) usando uma braçadeira em que a câmara insuflável ocupe entre metade e 80% do diâmetro do braço.” (52)

Finalmente, a definição de HTA segundo a DGS, é a seguinte: “define-se, em avaliação de consultório, como a elevação persistente, em várias medições e em diferentes ocasiões, da pressão arterial sistólica (PAS) igual ou superior a 140 mmHg

e/ou da pressão arterial diastólica (PAD) igual ou superior a 90 mmHg”. Existem outros valores de referência que podem ser tidos em conta ao realizar a sua medição no consultório, em ambulatório ou até mesmo numa automedição (tabela 2.2). (54)

Tabela 2.2 – Limites para a o diagnóstico de HTA segundo o tipo de medição. **Fonte:** DGS, 2013 (52,54).

Tipo de medição		PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Observações
Consultório		140	90	- 2 Registos, doente sentado, intervalo de 5 minutos. - Confirmar TA no braço contralateral.
24 Horas Medição ambulatória	Global (24 horas)	125-130	80	- Indicada na avaliação de: “HTA da bata branca”, “HTA mascarada”, “HTA noturna”, “HTA resistente”, “HTA da grávida”. - Descida de TA noturna <10% pode indicar maior risco cardiovascular (CV).
	Período do dia (07-23h)	130-135	85	
	Período da noite (23-07h)	120	70	
Automedição no domicílio		130-135	85	- Informa sobre resposta à terapêutica. - Pode contribuir para aumentar aderência à terapêutica e para o diagnóstico da “HTA da bata branca”.

Quanto à sua classificação, a HTA pode ser classificada por base em critérios etiológicos, fisiopatológicos ou ainda de gravidade. Face ao critério etiológico, temos uma HTA essencial ou primária (situação em que a causa não é conhecida), e ainda secundária (devido a complicações de outras doenças). Segundo o critério fisiopatológico, temos presente a sistólica > 140mmHg e <90mmHg a diastólica (bradicardia, febre, anemia, insuficiência aórtica, etc.) e ainda a designada sistólica e diastólica (aumento do débito cardíaco, da resistência vascular periférica ou de ambos). (60) Do ponto de vista do critério da gravidade, e o mais usual de ser tratado, temos uma HTA dividida por graus consoante a gravidade do valor tensional (tabela 2.3). (54)

Tabela 2.3 – Classificação da HTA segundo o critério de gravidade. **Fonte:** DGS, 2013 (54)

Categoria	TAS mmHg	TAD mmHg
Ótima	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal alta	130-139	85-89
Hipertensão Grau I	140-159	90-99
Hipertensão Grau II	160-179	100-109
Hipertensão Grau III	≥180	≥110
Hipertensão sistólica isolada	≥140	<90

Nota: Na *guideline* do NICE os limites relativamente à pressão sistólica são diferentes: Grau I: 140-140 mmHg; Grau II: 150-159 mmHg; Grau III: ≥ 160mmHg. (61)

Em termos absolutos, a HTA é um fator de risco nitidamente associado às doenças cardiovasculares, principalmente na faixa etária dos idosos. Este pode juntamente com outros fatores de risco ter uma ação sinérgica e não aditiva. Pois, a maioria dos indivíduos não apresentam sintomas, a não ser que tenha ocorrido uma complicação cardiovascular, tal como um AVC ou um enfarte do miocárdio. (62)

Existem grupos particulares onde a abordagem realizada a esta patologia não é tão linear, com repercussões mais graves, como o caso de crianças e adolescentes e mulheres grávidas. Particularmente, o último caso exige uma vigilância cuidada, face aos riscos acrescidos sobre a mãe e o feto, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade materna e neonatal. (52)

3. Hipertensão na gravidez

3.1 Epidemiologia

Segundos dados recentemente publicados pela OMS, estima-se que no ano de 2010 ocorreram 287 000 mortes maternas, maioritariamente nos países de baixo rendimento (83-88% nas regiões da África Subsariana e o sul da Ásia) (tabela 3.1). De forma a combater este número preocupante, metas têm sido estabelecidas (Metas de Desenvolvimento do Milénio das Nações Unidas), identificadas como uma prioridade da saúde global. Alguns progressos têm sido verificados, dando destaque à última década, mas são necessárias mais melhorias. Como condição essencial para avanços na mortalidade materna, é necessário entender as suas causas, melhorando a disponibilidade e qualidade dos dados fornecidos, conseguindo um tratamento da informação mais particular. (63)

Do total de mortes maternas, a HTA ocupa a segunda maior causa de morte direta, contribuindo com 14%. Verificando a sua distribuição global, é na América Latina e no Caribe que a sua prevalência é mais elevada. Já nas regiões desenvolvidas, incluindo a Europa, obteve-se um valor de 12,9%, contrariando os valores obtidos no ano de 2006, que juntamente com distúrbios hemorrágicos constituíam as principais causas de morte. (63)

Tabela 3.1 – Distribuição global da segunda maior causa de morte materna (HTA). Estudo entre 2003-2009. **Adaptado de:** OMS, 2014 (63)

Região	N	% (95% UI)
Global	323000	14,0%
Regiões desenvolvidas	1900	12,9%
Regiões em desenvolvimento	341000	14,0%
Norte de África	3800	16,9%
África Subsariana	209000	16,0%
Leste asiático	5900	10,4%
Sudoeste asiático	21000	14,5%
Norte asiático	3900	13,4%
Caucasianos e Ásia central	790	14,7%
América Latina e Caribe	15000	22,1%
Oceânia	560	13,8%

Efetivamente, a HTA é a complicação médica mais comum na gravidez, fazendo-se acompanhar de morbimortalidade materna e perinatal significativa. Na literatura, refere-se como uma complicação que ocorre em 7-10% de todas as gestações, variando com a população estudada e com os critérios utilizados para o diagnóstico. Em Portugal, num estudo realizado em novembro de 2005, onde foram estudadas 6726 grávidas das várias maternidades públicas, concluiu-se que as doenças hipertensivas na gravidez afeta 6% do total de complicações gestacionais. Entre estas, a PE é considerada a forma mais grave, contribuindo com 1,4%, apesar da hipertensão gestacional ser a mais comum, representando 2,5% do total (tabela 3.2). (64)

Tabela 3.2 – Distribuição do total de complicações hipertensivas em Portugal sobre as várias formas de apresentação. Estudo de 2005. **Fonte:** Póvoa *et al*, 2008 (64)

Formas de Hipertensão	Valor (%)
HTA crónica	1,5
Pré-eclâmpsia	1,4
HTA gestacional	2,5
Eclâmpsia	0,1
HTA com PE sobreposta	0,2
Síndrome HEELP	0,1

Metas têm sido estabelecidas para colmatar e elevada percentagem de mortes maternas a nível mundial. Para conseguir tratar tal problema de saúde global, um dos objetivos é tentar perceber as suas causas. Múltiplos trabalhos têm sido desenvolvidos, mas a literatura até ao momento revela bastante controvérsia em relação às particularidades do tratamento, à farmacologia, à própria eficácia e perfil de segurança de alguns fármacos, assim como dos melhores métodos de diagnóstico dos grupos de risco, predição e ainda possíveis métodos de prevenção. Existe a necessidade de instituir um consenso e otimizar a abordagem realizada às complicações hipertensivas na gravidez. (65)

3.2 Definição, classificação e caracterização

A definição de HTA na gravidez não é uniforme, apesar de existir uma ampla harmonização em torno dos valores tensionais absolutos. Mas é consensual que a sua

presença requer uma vigilância cuidadosa, face aos riscos acrescidos sobre a mãe e sobre o feto. (52) Atualmente, a sua definição baseia-se em valores absolutos de PA elevados, como definido pela DGS, uma PAS \geq 140 mmHg ou PAD \geq 90 mmHg, em várias medições e ocasiões. (54,66)

Outras entidades, como a *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP), ou até mesmo o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), recomendam que as leituras de PA elevadas devem ser reavaliadas após quinze minutos de descanso. Pois, a HTA grave com PE ou eclâmpsia de início agudo ou só mesmo HTA grave (160mmHg e \geq 110mmHg) persistir mais de quinze minutos, é considerada uma emergência hipertensiva, sendo necessário uma intervenção urgente. Os cuidados nesta situação estão predominantemente relacionados com a segurança materna, tais como a prevenção de AVC, ao invés da prevenção de sequelas a longo prazo provocadas pela HTA. Apesar de não existir nenhuma evidência do valor absoluto que determina este risco, existe evidência de estar associado ao aparecimento de AVC. (67–69)

Como referido na secção das mudanças fisiológicas maternas, o valor tensional sofre variações ao longo da gestação, com uma diminuição no segundo trimestre (redução média de 6-10mmHg), normalizando os valores no terceiro trimestre. É de realçar que estas variações são fisiologicamente aceites numa gravidez normal, ocorrendo em mulheres normotensas como em hipertensas. Devido a esta variabilidade, pode ocorrer uma elevada taxa de falsos positivos. (66)

Esta entidade fisiopatológica pode ocorrer sob diversas formas, baseando-se em duas manifestações principais: hipertensão e proteinúria. Assim, é claro para a comunidade médica, que a medição dos valores tensionais e a determinação da proteinúria assumem uma particular importância, exigindo métodos rigorosos de deteção. (65) A classificação mais aceite e adotada no nosso meio é a da SPH, a par das normas das sociedades europeias (Sociedade Europeia de Hipertensão e Sociedade Europeia de Cardiologia). Assim a HTA na gravidez manifesta-se das seguintes formas:

- 1) Hipertensão pré-existente;
- 2) Hipertensão pré-existente com hipertensão gestacional sobreposta com proteinúria;
- 3) Hipertensão gestacional; a) Pré-eclâmpsia; (52)

Outras *guidelines* oferecem um maior destaque à PE, a manifestação mais grave de HTA na gravidez. (9,47,70) Já a ISSHP apresenta uma abordagem mais detalhada:

- 1- Hipertensão pré-existente (crónica);
 - a- Com comorbidades;
 - b- Com evidência de pré-eclâmpsia (pré-eclâmpsia sobreposta);
- 2- Hipertensão gestacional;
 - a- Com comorbidades;
 - b- Com evidência de pré-eclâmpsia;
- 3- Pré-eclâmpsia;
 - a- Com complicações (pré-eclâmpsia grave)
- 4- Outros efeitos hipertensivos;
 - a- Hipertensão transitória;
 - b- Hipertensão da “bata branca”;
 - c- Hipertensão mascarada. (65,68)

Ainda na literatura, com no consenso do *National High Blood Pressure Education Program* (NHBPEP), é dada relevância às duas variantes muito particulares da PE grave: a eclâmpsia e a síndrome HELLP. Reforçando a ideia de que é fundamental diferenciar a HTA que antecede a gravidez, daquela que é uma condição específica da mesma. Pois, a elevação dos valores tensionais é um aspeto fisiopatológico inerente à própria doença, já a última é uma manifestação da má adaptação do organismo materno à nova condição, a gravidez, sendo a HTA um dos seus achados. (47)

3.2.1 HTA pré-existente (crónica)

A HTA crónica na gravidez complica 1 a 3% de todas as gestações e corresponde a 25 a 50% de todos os casos de HTA na gravidez. (71) É também designada como pré-existente ou essencial, e definida como a HTA anterior à gravidez ou diagnosticada na 1ª metade da gravidez (até às vinte semanas), ou ainda a que persiste após as doze semanas no período pós-parto. (72) Esta definição coloca problemas à clarificação de alguns casos clínicos, por um lado, quando se desconhecem os valores da PA fora da gravidez, por outro, a vigilância clínica se iniciou só depois da 20ª semana. (71) Aproximadamente 90% dos casos de HTA crónica na gravidez são

considerados essenciais, habitualmente associados a história familiar de HTA, excesso de peso e obesidade. (70,73)

Um estudo recente (e o primeiro) conseguiu comprovar que mulheres que sofreram manifestações hipertensivas durante a gravidez, com valores de PA elevados para além das seis semanas após o parto, está associado a um risco aumentando de desenvolver HTA crónica (valor preditivo positivo de 60%). Tal conclusão implementa-se com elevada importância clínica, para a deteção e diagnóstico precoce da HTA crónica. (74)

Ainda temos um tipo de HTA menos comum (10%), a HTA secundária, associado a causas secundárias. As maiorias são doentes jovens numa fase precoce das lesões ocasionadas nos órgãos alvos pela doença, com pouca relevância clínica. Nesta idade a causa mais frequente é a nível renal, como alterações do parênquima (nefropatia de refluxo ou glomerulonefrites), sendo menos comum a hiperplasia fibromuscular nas artérias renais ou hiperaldosteronismo. (70,71) A estas comorbidades está um apertado controlo da PA, devido ao elevado risco cardiovascular associado. (68) Nestes casos, deve ser realizada uma avaliação criteriosa, com a deteção da possível causa que justifica os altos valores tensionais e, tratá-la antes de a mulher engravidar. (75)

Com base numa análise etiológica, a HTA ainda pode ser classificada em leve e grave. Esta avaliação torna-se relevante na identificação de pacientes de maior ou menor risco de complicações durante a gestação, e assim orientar o seu acompanhamento. (76) A grande maioria das grávidas hipertensas tolera bem a gravidez, principalmente numa HTA leve bem controlada, caso não se sobreponha uma PE. Já o mesmo poderá não acontecer no caso de uma HTA moderada a grave com lesões nos órgãos alvo, ou nas portadoras de nefropatia crónica (tabela 3.3). Mas, sem dúvida que a complicação mais preocupante é o aparecimento de PE sobreposta, determinante na duração e severidade das restantes complicações. (71,77)

Tabela 3.3 – Complicações maternas e fetais de acordo com a etiologia da HTA durante a gestação. **Fonte:** Freire, 2009 (76)

	Baixo Risco	Alto Risco
Tipo de hipertensão	Essencial controlada	Essencial descontrolada ou secundária
Lesão no órgão alvo	Não	Sim
Risco de PE sobreposta	10-25%	50%
Risco de DPP	0,7-1,5%	5-10%
Complicações clínicas graves*	Não	Sim
Prematuridade	33,3%	62-70%
Baixo peso ao nascer	11,1%	31-40%

Legenda: DPP: deslocamento prematuro da placenta; *Edema agudo do pulmão, encefalopatia hipertensiva, hemorragia cerebral, insuficiência renal.

O controlo clínico é fundamental desde o início da gravidez, em relação à PA, à função renal e cardíaca materna, como o bem-estar fetal. Mas o planeamento da gravidez é igualmente importante, sendo esta contraindicada em casos de compromisso renal e cardíaco marcados. (71)

3.2.1.1 PE sobreposta

Dos 6% de complicações gestacionais que acontecem em Portugal, 0,2% deve-se à PE sobreposta. (64) Apesar de ser a causa menos frequente, é a causa que tem associado um pior prognóstico materno e fetal do que qualquer uma das condições isoladas. (4) Assim, define-se pela ocorrência de duas situações distintas:

- Gestante hipertensa crónica sem deteção de proteinúria antes da 20^a semana gestacional, que apresenta na segunda metade da gestação proteinúria.

- Gestante hipertensa crónica com presença de proteinúria ($\geq 0,3$ g/24h) na primeira metade da gestação, que passadas as vinte semanas gestacionais apresenta uma alteração significativa dos valores de proteinúria e/ou aumento importante da PA (previamente controlada com medicação), deteção de trombocitopenia ou um aumento das enzimas hepáticas (alanina aminotransferase e/ou aspartato aminotransferase). (47,76)

As mulheres grávidas com HTA sem proteinúria, também devem ter uma avaliação criteriosa, rastreando a possibilidade de ocorrer PE. Como condições adversas da PE sobreposta temos, o reflexo da disfunção de algum órgão-alvo materno (eclâmpsia, edema pulmonar, AVC, deslocamento prematuro da placenta e HTA grave); a própria sintomatologia materna; testes laboratoriais maternos anormais e ainda evidência de morbidade fetal. (69) Associado à PE sobreposta se existir uma insuficiência renal ou uma disfunção ventricular, o risco de complicações mais graves e de um pior prognóstico aumenta. (76)

Se a mulher grávida tiver diagnosticado HTA essencial e que esta seja controlada, o risco de desenvolver PE sobreposta encontra-se entre os 10-25%. Se os valores tensionais se encontrarem descontrolados ou existir um diagnóstico de HTA secundária, a probabilidade aumenta para a ordem dos 50%. (69,76) Ainda como outros fatores de risco temos a duração da HTA há mais de 4 anos e uma história prévia de PE.

3.2.2 HTA gestacional

A HTA gestacional, anteriormente conhecida por “hipertensão induzida pela gravidez”, é sem dúvida uma das complicações mais comuns da gravidez. Esta caracteriza-se pelo aumento da PA após as vinte semanas de gestação em mulheres previamente normotensas, com ou sem proteinúria, ou outras características de PE. (66,69,76) Passado doze semanas após o parto, a puérpera é reavaliada e será designada como HTA transitória, se os valores gestacionais elevadas de PA retomarem os valores de referência. Por outro lado, poderá ser designada como HTA crónica se os valores permanecerem inalterados. Ainda pode representar uma PE que não teve tempo de desenvolver proteinúria. (9,76)

Outro efeito hipertensivo é possível de ser observado, a HTA da “bata branca”, que afeta 30% das mulheres com HTA (70% no terceiro trimestre). Esta é caracterizada por uma PA medida numa consulta que está persistentemente elevada, enquanto no domicílio ou em registos ambulatoriais de 24 horas, estão dentro de valores normais. (68,78) Os estudos relativos a este tipo de efeito hipertensivo são escassos, e nenhum consegue prever que esta poderá ser determinante para o desenvolvimento de HTA gestacional ou PE. O risco para PE poderá ser igual no caso de uma gravidez normal, mas é necessário ser confirmado. (70)

Ao longo da literatura, são referidos fatores de risco para o desenvolvimento de HTA gestacional, uns com maior correlação que outros. Dando destaque à doença renal e HTA crónica, contrastando com o baixo valor da diabetes *mellitus* (tabela 3.4). (79)

Tabela 3.4 – Fatores de risco para o desenvolvimento de HTA gestacional. **Adaptado de:** Kelly *et al*, 1999 (79)

Fator de risco	Ratio
Nulípara	3:1
Idade > 40 anos	3:1
Raça negra	1.5:1
História familiar de HTA gestacional	5:1
Hipertensão crónica	10:1
Doença renal crónica	20:1
Diabetes <i>mellitus</i>	2:1
Gestação de gémeos	4:1
Pressão sistólica elevada	5.5:1

Uma mulher grávida diagnosticada com HTA gestacional numa futura gravidez irá ter o risco de desenvolver HTA gestacional na ordem dos 16% (uma em seis gravidezes). E o aparecimento de PE será cerca de 2% (um em cinquenta). (80)

Por curiosidade, um estudo foi realizado em mulheres asmáticas que recorriam ao uso de inaladores contendo agonistas β_2 de ação rápida. Permitindo, concluir que o seu uso está associado a uma diminuição significativa de desenvolver HTA durante a gestação, mas em mulheres com uma asma controlada. Mas, mais pesquisas são necessárias para comprovar estas evidências. (81)

Ainda associado a este tipo de HTA durante a gestação merece destaque uma das suas manifestações mais particulares, já muitas vezes mencionada, a PE. Esta aumenta em grande ordem o risco de complicações cardiovasculares. (47,76)

3.2.2.1 PE

A PE é conhecida como uma síndrome com implicações clínicas generalizadas, heterogéneas e alterações laboratoriais. Portanto, é uma condição que afeta múltiplos sistemas com uma incidência de 3 a 5% das complicações numa gestação. (82) Assim, é

definida como a presença de HTA e proteinúria após a 20ª semana de gestação (excepcionalmente para situações de doença trofoblástica gestacional), em gestantes sem história de HTA prévia. Na ausência de proteinúria também se pode considerar a presença de PE, através dos sinais/sintomas consequentes da lesão de órgãos-alvo: cefaleias frontais; dor epigástrica; dor torácica; falta de ar/ falha cardíaca congestiva; icterícia; náuseas; vômitos; distúrbios visuais; irritabilidade/confusão mental ou valores bioquímicos anormais (contagem baixa de plaquetas e aumento de enzimas hepáticas). (47,76,83,84)

O limite que define os valores de proteinúria irão ser analisados no subtema da avaliação clínica e diagnóstico, mas segundo a Sociedade Portuguesa de Cardiologia (SPC) define-se PE com uma proteinúria > 500mg/24h. (52) Já segundo as *guidelines* NICE: é ≥ 30 mg proteínas/mmol de creatinina ou 300mg de proteínas numa colheita de 24horas (69)

Como outro sinal associado à PE é o edema, este terá significado patológico se for generalizado à face e aos membros superiores. O simples aumento de peso corporal poderá não ser valorizável para diagnosticar PE, uma vez que pode surgir em condições fisiológicas da gravidez. (71)

Os fatores de risco para o seu desenvolvimento são muito idênticos aos da HTA gestacional, acrescentando as desordens endócrinas, doença dos tecidos conetivos, história familiar de PE/eclâmpsia e fatores paternos. Por curiosidade, mães fumadoras e abortos anteriores foram associados a uma redução do risco. (79)

Ao realizar uma avaliação clínica de todos os achados, a PE pode manifestar-se como uma síndrome unicamente materna (HTA, proteinúria e/ou outros sintomas), unicamente fetal (restrição do crescimento intrauterino (RCIU)), ou ainda ambas as situações. (76) Independentemente do resultado obtido é importante definir a sua gravidade, pois o prognóstico e a conduta a ser seguida depende disso. (47) A PE é **considerada leve** quando estamos na presença de HTA (grau 1, segundo a definição da DGS), de proteinúria e da sintomatologia referida anteriormente, típica da PE. Segundo o NICE, uma PE é **grave** na presença de PE com HTA grave (PAD ≥ 110 mmHg e a PAS ≥ 160 mmHg) e/ou alterações bioquímicas e/ou alterações hematológicas. (80)

A evolução natural da PE é um desenvolvimento para formas mais graves, a designada eclâmpsia e a síndrome HEELP (*hemolytic anemia elevated liver enzymes*,

low platelet count). (47) Uma mulher que tenha experimentado alguma destas duas situações durante a gestação, ou uma PE grave, tem 25% (um em quatro gestações) de desenvolver PE numa futura gravidez. Se for uma PE sem complicações, a probabilidade será de 16% (um em seis gravidezes). (80)

Apesar do risco de sofrer complicações numa futura gravidez, é importante estabelecer a relação com o risco cardiovascular futuro, tanto materno como fetal:

- Risco materno: quatro vezes mais de desenvolver HTA crónica e quase duas vezes mais de risco de doença arterial coronária, AVC e tromboembolismo venoso num intervalo de catorze anos após a presente gestação. Portanto, mulheres que tiverem como complicação gestacional a PE, devem ser avaliadas seis meses após o parto e tentar iniciar o mais precocemente possível medidas preventivas.

- Risco fetal (consequência da RCIU): aparecimento de aterosclerose precoce e a síndrome de resistência à insulina, revelando uma associação entre o seu aparecimento e o ambiente intrauterino adverso, comprometendo a saúde futura da criança. Crianças que nasceram com baixo peso, devem ser avaliadas o mais precocemente possível e tentar instituir um estilo de vida saudável. (76)

3.2.2.1.1 Eclâmpsia

É considerada a forma mais grave das complicações hipertensivas que surgem durante a gravidez, com uma mortalidade materna de 30%, acompanhada de hemorragia cerebral. É caracterizada pelo surgimento de convulsões tónico-clónicas no contexto da PE, sem passado de epilepsia ou doença neurológica. (9,71,72) Algumas mulheres têm como complicação a eclâmpsia sem ter sido diagnosticado PE, e ainda podem surgir no período pós-parto (79% do total de casos), mas a maioria surge antes do parto (67%). (76,80) Geralmente a eclâmpsia é precedida por alguns sinais premonitórios, idênticos aos da PE. (9)

A origem das convulsões é justificada pelo desencadear de estímulos elétricos. Estes podem ser o resultado do edema cerebral e rutura do endotélio vascular com posteriores hemorragias punctiformes ao nível do sistema nervoso central. (71) Mas pensa-se que a sua patogénese seja diferente entre mulheres nulíparas e mulheres portadores de doença vascular (diabetes, PE prévia, gestação multifetal, entre outras).

Apesar da extensa linha de pesquisa sobre a sua patogénese, a sua causa ainda se encontra desconhecida. (76)

Na eclâmpsia, a morbidade e mortalidade materno-fetal têm particular relevância, uma vez que é aumentada em grande ordem pelo aparecimento de hemorragias no tronco cerebral, insuficiência renal aguda, imaturidade e asfixia. Outras complicações maternas e neonatais mais frequentes estão presentes na tabela 3.5. (71)

Tabela 3.5- Complicações maternas e fetais mais frequentes após episódio de eclâmpsia. **Fonte:** Freire *et al*, 2009 (76)

Maternas	Neonatais
DPP (1-4%)	Prematuridade (15-67%)
Coagulopatia/ síndrome HELLP (10-20%)	RCIU (10-25%)
Edema pulmonar/aspiração (2-5%)	Hipoxia com lesão neurológica (< 1%)
IRA (1-5%)	Morte perinatal (1-2%)
AVC	Morbidade cardiovascular a longo prazo associada ao baixo peso ao nascer (P <2,500g)
Morte	
Morbidade cardiovascular a longo prazo	

Legenda: DPP: Deslocamento prematuro da placenta. IRA: Insuficiência renal aguda. AVC: Acidente vascular cerebral. RCIU: Restrição do crescimento intrauterino.

3.2.2.1.2 Síndrome HELLP

A evolução grave da PE também se traduz no aparecimento da síndrome HELLP. É considerada uma variante de PE grave, onde a HTA é menos acentuada, mas com a existência de um comprometimento grave do fígado e do sistema de coagulação. Existe uma associação de PE a uma tríade de manifestações: hemólise, enzimas elevadas e baixa contagem de plaquetas (plaquetopenia). (80) Na literatura ainda é referido a presença de esquizócitos no sangue periférico. (71)

Além das complicações graves da PE, esta síndrome aumenta o risco de desenvolvimento de insuficiência hepática e hemorragia a nível materno. (80)

3.3 Patofisiologia

A HTA gestacional é em muito diferente da PE, começando pela sua fisiologia, na avaliação clínica a ser aplicada e principalmente nas repercussões para a grávida e para o feto, representando a causa mais importante de morbidade materno-fetal.

(65,72) A PE é uma doença multi-sistémica, envolvendo virtualmente cada órgão e sistema do organismo, com quadros e progressões bastante variadas, dependendo da adaptação e resposta materna às diversas situações patológicas. Realçando, que ao associar a outras doenças pré-existentes, o seu grau de severidade pode variar em grande ordem. (72,85)

Numerosas teorias têm sido avançadas sobre a etiologia da PE, mas nenhuma consegue explicar completamente esta manifestação hipertensiva. As primeiras pesquisas realizadas basearam-se nas duas evidências básicas, a HTA e proteinúria, e direcionaram-nas para perceber o aumento da HTA e a aparente disfunção renal associada. Face a este panorama, os avanços para perceber esta síndrome foram escassos. Já nos últimos vinte anos, esta síndrome já começou a ser reconhecida como uma síndrome multi-sistémica, associada a um quadro clínico de: resposta inflamatória materna exagerada; disfunção celular e endotelial materna; anormal balanço entre fatores angiogénicos e antiangiogénicos; e por fim a um conjunto de alterações metabólicas profundas. Tais evidências permitiram uma reorientação dos estudos. (13,72,79,85) Sugerindo que este quadro clínico é consequência de um aumento relativo de detritos trofoblásticos, devido à fraca perfusão placentária. (73)

Um modelo útil para explicar a patofisiologia da PE é um modelo de 2 fases, onde o ponto fulcral reside na ligação das duas fases: fase 1, corresponde à inadequada perfusão placentária e a fase 2, a síndrome materna associada: (13)

Fase 1: Inadequada perfusão placentária

Atualmente, é bastante evidente que na PE existe uma inadequada perfusão da placenta a nível materno. Uma forma de avaliar esse mesmo fluxo de sangue na artéria umbilical recorre-se à dopplervelocimetria. Esta redução do fluxo sanguíneo à placenta pode ser suportada por determinadas condições obstétricas: o aumento da massa trofoblástica, múltiplas gestações e placentas hidrópicas. (76)

A causa mais comum da má perfusão reside na placenta, existindo uma deficiente capacidade de invasão do lúmen das artérias espiraladas pelo citotrofoblasto extra-vilositário. (72) Como referido na fisiologia feto-placentária, isto é processo de adaptação de extrema importância para a placenta, com o intuito de receber o fluxo necessário de sangue, acompanhado pela perda de músculo liso (figura 3.1 - A). Na PE

a remodelação que ocorre não é completa, onde a dilatação terminal da artéria não ocorre corretamente e o músculo liso está presente em alguns vasos, permitindo à partida uma regulação do tónus muscular (figura 3.1 - B). Outra modificação que não ocorre na PE reflete-se a nível do miométrio. Numa gravidez normal, a condensação do músculo liso na junção do endométrio com o miométrio é eliminada, mas em mulheres com PE isso não acontece. Tal acontecimento resulta, novamente, numa alteração do fluxo de sangue. (13)

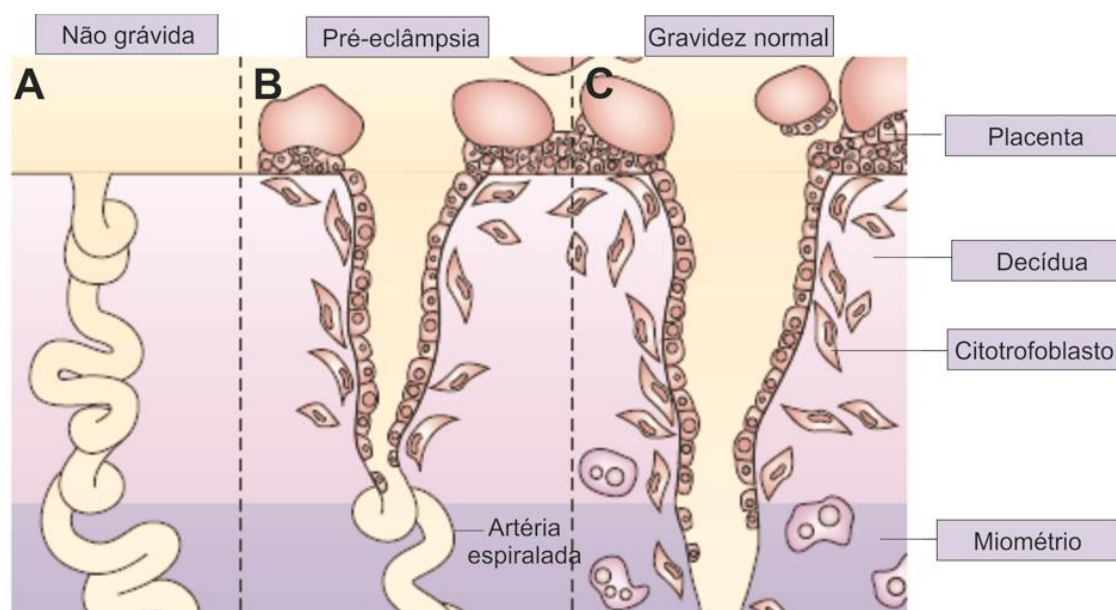


Figura 3.1- Representação da falha da invasão do lúmen das artérias espiraladas pelo citotrofoblasto numa mulher grávida com PE (B), fazendo a comparação do mesmo processo durante uma gravidez normal para adaptação do binómio feto-placentário (C). **Fonte:** Goulart *et al*, 2014 (86)

Como se pode observar pela imagem, esta modificação fisiológica rege-se em torno das artérias espiraladas, evidenciando uma interação entre os tecidos fetais e maternos, e como será prever são exigidos mecanismos imunológicos únicos. O antigénio leucocitário humano (ALH) não existe no sinciotrofoblasto, só nas células invasivas trofoblásticas, predominando a classe ALH-G. É a partir desta interação antigénica que ocorre a implementação da gravidez, inibindo respostas imunes maternas, como por exemplo contra o antigénio paterno. Mas os detalhes desta interação tem sido sujeito de elevados estudos, mas sem dúvida que são os antigénios da decídua e do trofoblasto que ditam a interação. (13,87) Este processo também determina o grau de exposição ao antigénio paterno. E a evidência desse aspeto é no uso de preservativo,

umentando o risco de desenvolver PE, uma vez que o tempo de exposição ao antigénio paterno é reduzido. (13)

Em consequência da redução da perfusão útero-placentária, evidencia-se uma situação de hipoxia/isquemia e de um *stress* oxidativo generalizado. Ocorre, também, a produção de moléculas, como o fator de necrose tumoral alfa, autoanticorpos contra o recetor tipo 1 da angiotensina II, interleucina e múltiplas moléculas antiangiogénicas, com consequente disfunção generalizada do endotélio materno, produção de substâncias vasoconstritoras (endotelina, tromboxano e angiotensina II), espécies reativas de oxigénio (ROS) e diminuição das substâncias vasodilatadoras. As proteínas antiangiogénicas podem ativar um processo de inflamação, alterando a superfície do trofoblasto em consequência da lesão mecânica.

Portanto, substâncias que possam resultar destas interações e fragmentos do trofoblasto são suscetíveis de provocar a síndrome materna. (13,65,71)

Fase 2: Síndrome materna

A HTA e a proteinúria são critérios determinantes para a PE, mas a nível patofisiológico representam uma pequena parte da patofisiologia da síndrome. Ao analisar os órgãos de uma mulher com PE, revelam a ocorrência de hemorragia e necrose, o que é consistente com a redução do fluxo de sangue aos órgãos. Ainda na análise patológica, é revelado um achado que não é encontrado em mais nenhum tipo de HTA, endoteliose glomerular. Esta patologia envolve em grande escala o endotélio e o capilar do glomérulo, sugerindo que o endotélio poderá ser um importante alvo para a PE. (13)

As mudanças que ocorrem a nível materno, patologicamente tornam-se evidentes muito antes da PE se manifestar a nível clínico. Como fenómenos evidentes temos, vasoconstrição secundária ao aumento da sensibilidade pressora, a ativação da cascata da coagulação com microtombos, perda de fluido do espaço intravascular, conduzindo a uma redução no volume sanguíneo em circulação. Evidências coincidentes com uma disfunção endotelial. E portanto, o conceito de disfunção endotelial ganhou grande peso como componente central da fisiopatologia da PE. (65,77)

No seio destas evidências surge uma questão importante, se a presença de uma perfusão placentária reduzida é o suficiente para causar PE. Tal fato não é verídico, pois mulheres que tiveram crianças com RCIU, um terço das mulheres que presenciaram parto prematuro, manifestaram a mesma inadequada remodelação vascular. Extraindo daqui uma possível evidência, que esta anormal implantação que levou a uma redução da perfusão, pode ser influenciada por “caraterísticas” maternas (obesidade, atividade, poluição do ar, entre outras). Assim, como a própria resposta inflamatória aumentada. (13)

O entender das interações materno-fetais na PE tem importantes implicações. Primeiramente proporciona um alvo para a sua prevenção, antes e durante a gravidez. E em segundo lugar, poderia explicar o fato de mulheres com PE terem um elevado risco de doenças cardiovasculares no futuro. (13)

Ligação das duas fases

O ideal era desvendar a ligação que existe entre as duas fases. Tem sido alvo de investigação já ao longo de vários anos, tentando procurar agentes no sangue ou na placenta exclusivos da PE. Relacionado com a evidente vasoconstrição e HTA, não foi detetado o aumento de qualquer agente em circulação. Mulheres com PE, e mesmo antes de existir evidência clínica da doença, existe um aumento de sensibilidade para qualquer agente pressor, correlacionando com a lesão/ativação endotelial. Já o aumento da inflamação, disfunção endotelial e outros aspetos da fisiopatologia materna regressam aos valores antes da gravidez, depois do parto e depois da saída da placenta. Assim, parece que os produtos da placenta aumentam devido à hipoxia e/ou *stress* oxidativo, influenciados pela própria sensibilidade e constituição materna. Como moléculas candidatas temos: fatores angiogénicos, citocinas e partículas do sinciotrofoblasto ou o conteúdo dessas partículas. Outra possibilidade iminente é através da análise das espécies reativas, uma vez que é evidente o *stress* oxidativo. (13,79)

Estudos foram também desenvolvidos em torno das ROS, em associação com as citocinas. Estas poderiam ser responsáveis pela modulação da atividade do sistema nervoso simpático e os mecanismos neuronais de controlo da PA, ao alterarem a permeabilidade placentária e atravessarem a barreira hematoencefálica. Mas outros

estudos forem realizados e comprovaram que a vasculogénese placentária não conseguiria justificar, por si só, o espectro clínico da PE. (65)

3.4 Avaliação clínica e Diagnóstico

Em mulheres que estejam na idade fértil e que tencionem engravidar é de extrema importância uma avaliação pré-concepcional. Tal avaliação permite conhecer os valores habituais da PA prévios à gravidez, otimizando a sua análise com base nas alterações fisiológicas maternas que ocorrem a nível cardiovascular. Pois, uma das grandes dificuldades do diagnóstico deve-se à falta de conhecimento dos valores prévios à gravidez. Como é o caso no segundo trimestre, que se assiste a uma diminuição fisiológica da PA, e valores elevados nesta fase sem um registo anterior dos valores, não permite um diagnóstico preciso de HTA crónica ou de HTA transitória na gravidez. (59,83)

Já em mulheres hipertensas que desejam igualmente engravidar, devem ser avaliadas, rastreando a possibilidade de ser uma HTA secundária. Relativamente à terapêutica medicamentosa até ao momento utilizada, deve ser reavaliada com base na nova condição fisiológica, suspendendo fármacos que não são recomendados durante este período (inibidores da enzima conversadora da angiotensina (IECA's) e os bloqueadores do recetor da angiotensina II (ARA's)). Como já foi referido, a sua evolução consegue ser favorável na maioria dos casos de HTA essencial leve a moderada, mas existe riscos de outras manifestações, como PE, PE sobreposta e outras possíveis complicações se estiver associado doença renal, diabetes ou colagenose. (85) Segundo indicações da SPC, uma mulher hipertensa que engravida, ou a deteção de uma HTA gestacional deve ser referenciada à consulta de alto risco obstétrico, para uma vigilância cuidadosa por uma equipa multidisciplinar. (52)

Em complementaridade, podem ser exigidos exames maternos antes da gestação, para além de outros benefícios evidentes, permite verificar se já existe algum comprometimento da função de órgãos (tabela 3.6). (76)

Tabela 3.6- Exames complementares maternos recomendados antes da gestação. **Fonte:** Freire, *et al*, 2009 (76)

<p>Exames laboratoriais para avaliar a função de órgãos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exame qualitativo de urina; - Urocultura; - Proteinúria de 24horas; - Hemograma completo; - Função renal com eletrólitos; - Teste de tolerância à glicose. 	<ul style="list-style-type: none"> - ECG e ecocardiograma (avaliação de hipertrofia ventricular esquerda e análise da função sistólica ventricular) 	<ul style="list-style-type: none"> - Exames bioquímicos específicos: detetar as possíveis causas secundárias de HTA. - Pode ser necessário, tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética.
--	--	--

A correta medição e avaliação dos valores tensionais, juntamente com a medição da proteinúria, assumem particular importância para o diagnóstico e tratamento da HTA, sendo exigidos métodos rigorosos de determinar ambas as variáveis. (59,65)

3.4.1 Avaliação da PA

Na prática clínica existe uma significativa variabilidade na medição da PA e consequentemente alguma controvérsia sobre o método mais adequado para aferi-la. Mas é consensual que medições corretas e repetidas da PA durante a gravidez são essenciais para a correta deteção e avaliação da HTA. (59)

Com base na norma da SPC, anteriormente analisada, existem condições ideais para a medição da PA, desde o próprio ambiente à posição do indivíduo, e no caso da grávida, deve ser realizado com base nas mesmas indicações. Os valores da PA e a sua etiologia por gravidade encontram-se expressos na tabela 2.2. Se forem determinados por aparelhos automáticos, devem ser confrontados com as leituras de um esfigmomanómetro, na medida em que os aparelhos automáticos tendem a subestimar os valores da PAS e diastólica em cerca de 5-15mmHg. Nas grávidas de elevado risco aconselha-se a leitura através do esfigmomanómetro e dos sons de Korotkoff. Deve ser considerada a fase V, assegurando que a mesma medida de PAS seja utilizada antes, durante e depois da gravidez. (59,65,76)

Anteriormente bastava um aumento de 30mmHg na PAS ou um aumento de 15mmHg na PAD relativamente aos valores determinados previamente à gravidez para diagnosticar a presença de HTA na gravidez. Mas estudos relevaram uma reduzida

sensibilidade ao aplicar ambos os critérios, deixando de ser considerado para o diagnóstico. (9,59)

Inerente à variabilidade que existe inter-observadores e intra-observador, é recomendado que o diagnóstico da HTA só seja realizado após duas ou mais medições da PA elevada em duas consultas separadas por um período de pelo menos uma semana. (59) Após o diagnóstico, segundo recomendações do NICE, a frequência com que a PA deve ser avaliada, vai depender do grau de severidade diagnosticado (tabela 3.7). (61)

Tabela 3.7- Frequência da medição da PA em grávidas com diagnóstico de HTA nas suas principais manifestações. **Adaptado de:** NICE, 2011 (61)

Diagnóstico	Grau de HTA		
	HTA leve (140/90 a 149/99 mmHg)	HTA moderada (150/100 a 159/109 mmHg)	HTA severa (160/110 mmHg ou mais)
HTA gestacional	Não mais do que uma vez por semana.	Pelo menos 2 vezes por semana.	Pelo menos 4 vezes por dia.
PE	Pelo menos 4 vezes por dia.	Pelo menos 4 vezes por dia.	Mais do que 4 vezes por dia, dependendo das circunstâncias clínicas.

Atualmente, já é possível uma monitorização ambulatória dos valores da PA (MAPA), promovendo uma determinação em várias situações (como por exemplo, trabalho e sono), destacando-se pelo seu elevado valor clínico. (59) A sua utilidade clínica ainda pode ser visível em outras situações: no início da gravidez, na suspeita de HTA prévia não estudada; na HTA da bata branca; como teste preditivo de complicações (PE, RCIU, diabetes e doença cardiovascular); para iniciar a terapêutica e ajuste de posologias na HTA resistente à terapêutica. (88)

3.4.2 Avaliação da proteinúria

Como na medição da PA, também a medição da proteinúria está sujeita a recomendações. Todas as mulheres grávidas devem ser avaliadas para uma possível presença de proteinúria. (65) O NICE recomenda o uso de uma fita-teste ou da avaliação do *ratio* proteína/creatinina numa colheita de 24horas. Se na fita-teste for detetado proteinúria, com um resultado 1+ ($\geq 30\text{mg/dL}$), esta deve ser quantificada na urina através do *ratio* proteína/creatinina numa colheita de 24horas, mas também deve ser usado um método que avalie a integridade da amostra. Portanto, a presença de

proteinúria durante a gestação é confirmada pela presença de 0,3g/dL numa recolha de urina de 24h, ou por um *ratio* proteína (mg) /creatinina (mmol) superior a 30 numa amostra de urina. (61,80)

A recolha da urina durante 24 horas oferece uma estimativa quantitativa da excreção de proteína, sendo mais demorado e trabalhoso. Para ser mais eficaz, fiável e menos demorado, o diagnóstico de proteinúria em pacientes não grávidas, recorreu-se à relação proteína/creatinina. Mas o significado clínico propriamente dito durante a gravidez tem sido alvo de muita investigação, sem qualquer opinião consensual. Conclui-se que mais estudos são exigidos para avaliar o seu verdadeiro valor e assim definir a prevalência da proteinúria neste contexto, limitando as intervenções que devem ser seguidas perante um teste positivo ou negativo, e ainda o custo-efetividade do método. (70,89)

Com base na *guideline* do NICE, a presença de proteinúria é considerada o critério para o diagnóstico de PE na gravidez, pois normalmente aparece no início da HTA. (61) No entanto, o seu início na prática clínica pode ser variável em relação ao início da HTA e/ou outros efeitos dos órgãos-alvo. Por isso, a sua presença não deve ser considerada obrigatória para estabelecer o diagnóstico. (84)

Como explicado no anterior capítulo, na ausência de proteinúria, o diagnóstico de PE é possível, é necessário analisar os sintomas associados e principalmente os parâmetros bioquímicos. Uma vez que a HTA gestacional leve pode rapidamente evoluir para PE, dependendo da idade gestacional (sendo de 50% antes das 32 semanas de gestação), e terminar num parto prematuro e/ou RCIU. E portanto, estas mulheres precisam de uma observação atenta para a deteção precoce da PE, complementando sempre com avaliação do crescimento fetal. (84) Assim para conseguir um diagnóstico e uma monitorização mais específica das possíveis manifestações, o ISSHP definiu um conjunto de testes a nível materno e fetal (anexo 3). (68)

Já, unicamente, na presença de proteinúria no período gestacional (também designada de PE atípica), a mulher deve ser seguida para a deteção precoce da PE, apesar de não existirem estudos que avaliem o risco do seu desenvolvimento. Gestantes com este perfil, devem ser avaliadas para uma possível doença renal pré-existente, nomeadamente pielonefrite crónica, nefrite lúpica, nefropatia por imunoglobulina A e outras nefropatias. No caso de nefrite lúpica é de extrema importância a sua avaliação,

no sentido que esta patologia pode ser tratada na gravidez. Mas se esta proteinúria persistir para além das oito semanas após o parto, deve ser feita uma nova avaliação para outra possível causa renal. Se para além da proteinúria detetada na análise laboratorial, forem evidentes sintomas a nível cardiorrespiratório, ascite e edema pulmonar, a futura mãe deve ser avaliada para uma possível doença cardíaca, como insuficiência cardíaca e cardiomiopatia periparto. (68,76,84)

Para além da presença de proteinúria associada a HTA, o diagnóstico de PE é determinado se a gestação se encontrar depois da 20ª semana. Mas há possibilidade de se detetada PE e/ou eclâmpsia antes da 20ª semana, tendo como possível justificação, a presença de uma degeneração hidrópica ou molar da placenta, podendo ou não afetar o feto. Tal panorama ainda pode ser justificado novamente pela nefrite lúpica, pela presença da síndrome hemolítica-urémica, a síndrome anticorpo antifosfolipídico e ainda púrpura trombótica trombocitopénica. Uma vez descartada alguma destas justificações clínicas, a mulher grávida deve ser tratada como se de uma PE grave se tratasse. (84)

Recentemente, um estudo concluiu que lípidos e aminoácidos específicos são expressos em diferente ordem numa PE que se inicia antes da 20ª semana e uma PE que se desenvolve depois desse período. Níveis séricos de glutamato, colina, alanina e lactato apresentaram uma expressão significativa, contrastando com a baixa expressão de arginina e citrato numa PE de início antes da 20ª semana de gestação. Mas pesquisas futuras são necessárias, tornando-se promissor na predição e otimização do seu diagnóstico. (90)

Uma PE que se desenvolve depois da 20ª semana pode também ser classificada consoante a sua gravidade, e a conduta a ser adotada vai depender dessa avaliação. Realçando, que uma PE grave requer particular atenção, principalmente pelo mau prognóstico associado. Na tabela 3.8 está explicito as principais diferenças entre uma PE leve e grave. Já a tabela 3.9 explicita situações adversas que aumenta o risco de desenvolver PE grave e o seu efeito sobre os vários sistemas de órgãos. (9,68)

Tabela 3.8- Diagnóstico da PE leve e grave com base em sinais e sintomas caraterísticos.
Adaptado de: Lindheimer *et al*, 2009 (9)

	PE leve	PE grave
Estadio da gravidez	≥34ª Semana de gestação	≥35ª Semana de gestação
PAD	<100mmHg	>110mmHg
Dor de cabeça	Ausente	Presente
Distúrbios visuais	Ausente	Presente
Dor abdominal	Ausente	Presente
Oligúria	Ausente	Presente
Creatinina (TFG)	Normal	Elevado
LDH e AST na urina	Normal a moderada	Elevado (>3g/24h)
Implicações na saúde fetal	Ausente	Presente

Legenda: PAD: Pressão arterial diastólica. TFG: Taxa de filtração glomerular. LDH: Lactato desidrogenase. AST: Aspartato aminotransferase.

Tabela 3.9- Condições adversas que aumentam o risco do aparecimento de PE grave e consequências adversas provocadas pela mesma entidade patológica. **Adaptado de:** Magee *et al*, 2014 (68)

Sistema de órgãos afetado	Condições adversas	PE grave
Sistema Nervoso Central	- Dor de cabeça/sintomas visuais.	- Eclampsia; - SEPR; - Cegueira cortical ou deslocamento da retina; - Escala Glasgow de coma <13; - AVC, AIT, ou DINR
Cardiorespiratório	- Dor de peito/dispneia; - Saturação de oxigénio <97%.	- HTA severa incontrolável; - Suporte inotrópico positivo; - Isquemia do miocárdio ou enfarte.
Hematológico	- Leucócitos elevados; - Tempo de protrombina elevado; - Número de plaquetas reduzido.	- Plaquetas <50x10 ⁹ /L; - Transfusão de sangue.
Renal	- Creatinina sérica elevada; - Ácido úrico elevado.	- Dano renal agudo (creatinina>150µM sem doença renal prévia); - Indicação para diálise.
Hepático	- Náuseas e vômitos; - Dor epigástrica e dor no quadrante superior direito; - AST, ALT, LDH e bilirrubina sérica elevada; - Albumina plasmática reduzida.	- Disfunção hepática; - Hematoma hepático ou rutura.
Feto-placentar	- RCIU; - Oligohidramios; - Fluxo diastólico ausente ou reverso pela dopplervelocimetria.	- Deslocamento com evidência de compromisso materno e fetal; - Parto prematuro.

Legenda: SEPR: Síndrome de encefalopatia posterior reversível. AVC: Acidente vascular cerebral. AIT: Ataque isquémico transitório. DINR: Défice isquémico neurológico reversível. AST: Aspartato aminotransferase. ALT: Alanina aminotransferase. LDH: Lactato desidrogenase. RCIU: Restrição do crescimento intrauterino.

A evolução de uma PE grave pode resultar na sua forma mais grave, a eclâmpsia. Antes pensava-se que as convulsões aconteciam antes do parto, mas houve vários relatos que evidenciaram o seu diagnóstico no período pós-parto, desde 48 horas após o parto até semanas depois. Foi relatado em grávidas aparentemente estáveis ou com ligeira elevação da PA. Portanto, após o diagnóstico de PE e consoante o restante perfil gestacional, pode ser necessária hospitalização. Mas segundo a literatura, depois do parto, qualquer mulher com convulsões 48 horas depois, hipertensa, com proteinúria ou outros sintomas/sinais de PE deve ser diagnosticada eclâmpica, se outras causas forem despidadas (tabela 3.10). (9,84)

Tabela 3.10- Diagnóstico diferencial de eclâmpsia. **Adaptado de:** Sibai *et al*, 2009 (84)

Acidentes cerebrovasculares: - Hemorragia; - Ruptura de aneurisma; - Trombose ou embolismo arterial; - Trombose cerebral venosa; - Encefalopatia isquêmica; - Angiomas; Doença trofoblástica gestacional metastizada;	Síndrome leucoencefalopatia reversível posterior; Síndrome antifosfolipídico catastrófica; Púrpura trombocitopénica trombótica; Vasculites cerebrais. Encefalopatia hipertensiva; Desordens convulsivas; Tumor cerebral não diagnosticado; Doenças metabólicas.
--	--

Após intervenção clínica, se rapidamente as convulsões não forem controladas, deve ser realizado exames neurológicos (ressonância nuclear magnética ou angioresonância) a fim de excluir alguma complicação neurológica. (76)

Por vezes, o parto é a última opção para mulheres com PE ou ainda com a síndrome HELLP. (84) O aparecimento da síndrome HELLP é variável, desde quadros clínicos assintomáticos, até aos com a presença de dores epigástricas ou no hipocôndrio direito, e ainda a possibilidade de cefaleias intensas com ou sem alterações visuais. Ainda pode estar presente, mal-estar geral ou até sinais evidentes de PE. (71) Apesar do quadro de manifestações possíveis, o seu diagnóstico precoce é, sobretudo, laboratorial, e deve ser aplicado sistematicamente em mulheres com PE grave/eclampsia. (47) Bioquimicamente, a síndrome HELLP pode ser confundida com um quadro de púrpura trombótica trombocitopénica, de uma síndrome urémica hemolítica, e de uma exacerbação do lúpus eritematoso sistémico, o que clinicamente exige medidas de atuação imediatas. (71)

3.4.3 Avaliação do desenvolvimento e bem-estar fetal

A HTA na gravidez apresenta implicações não só a nível materno como a nível fetal. A avaliação clínica das evidências laboratoriais e sintomatológicas deve ser acompanhada por uma avaliação também a nível feto-placentário, verificando o desenvolvimento e saúde do feto. Essa preocupação é evidente nas *guidelines* do NICE, estratificando o tipo de vigilância/método a aplicar em cada manifestação hipertensiva no período gravídico. (61)

3.4.3.1 HTA crónica

Uma vez diagnosticado HTA crónica na mulher grávida, entre as 28-30 semanas e 32-40 semanas deve ser realizado uma avaliação do crescimento fetal e do volume de líquido amniótico por ultrassonografia, e ainda a artéria umbilical por dopllervelocimetria. Se os resultados forem positivos, não é necessário uma nova avaliação depois das 34 semanas, exceto indicação clínica. Se a atividade do feto for anormal, apenas se deve realizar a cardiotocografia. (61)

Dopllervelocimetria é um exame com bastante utilidade na identificação de estruturas vasculares e não vasculares, e destina-se a quantificar a gravidade de determinada doença, incluindo a avaliação da presença ou ausência de fluxo. Se o fluxo estiver presente, realizasse a avaliação da velocidade máxima sistólica, velocidade no fim da diástole e uma análise da forma das curvas velocimétricas. (91) No caso da gravidez, vai permitir avaliar a circulação útero-placentária, através da análise das curvas ao *Doppler* das artérias uterinas e cerebrais no segundo trimestre. Não está comprovado que sirva como teste preditor para a PE, mas pode ser útil em casos com risco de serem complicados por esta condição. Situações em que seja identificado um fluxo reverso na artéria umbilical, deverá existir uma monitorização fetal mais estreita, esta poderá ser seguida por técnicas mais tradicionais (cardiotocografia e perfil biofísico fetal). (76)

Outro método de avaliação é a cardiotocografia, segundo o NICE, só deve ser aplicada se atividade for anormal. Este tem a capacidade de monitorizar a frequência cardíaca fetal e as contrações uterinas. Pode sofrer influência de outros fatores, relevando hipoxia e acidose fetal, e para tentar obter valores mais fidedignos, o exame deve ser realizado a partir da 32^a semana. Este método apresenta a capacidade de deteção de fetos doentes em cerca de 90%, não obstante apresente uma especificidade muito baixa (40%), devendo ser necessário outro método complementar (exame biofísico). (76,92)

3.4.3.2 HTA gestacional leve a moderada

Se uma mulher grávida tiver uma HTA gestacional com um grau de gravidade entre leve a moderada, o NICE aconselha a realização dos mesmos exames estipulados para uma HTA crónica, tendo em atenção, se o diagnóstico for determinado antes das 34 semanas gestacionais. Depois desse período, não é necessário repetir o procedimento,

salvo indicação clínica. Apresentando a mesma indicação para a utilização da cardiocografia. (61)

3.4.3.3 HTA gestacional grave ou PE

Para realizar o seu diagnóstico, deve-se recorrer à técnica de cardiocografia. Se o tratamento para estas patologias for implementado, depois do diagnóstico deve ser realizado: ultrassonografia para avaliar o desenvolvimento fetal e o líquido amniótico, a artéria umbilical por dopplervelocimetria. Se a análise for satisfatória, não é necessário a repetir a cardiocografia mais do que uma vez por semana, salvo as seguintes ocorrências: a mulher relata uma mudança na movimentação do feto; sangramento vaginal; dor abdominal e deterioração da condição materna. Os restantes exames não devem ser repetidos rotineiramente, não mais do que duas vezes por semana. (61)

3.4.3.4 Alto risco de PE

Por último, numa mulher com HTA durante a gravidez mas detetada como alto risco de desenvolvimento de PE, os exames a implementar são os mesmos mas com elevada frequência. Entre as 28 e 30 semanas de gestação deve ser feita a análise e repetir quatro semanas mais tarde se a mulher teve previamente: PE grave; PE que obrigou ao nascimento do feto antes das 34 semanas; PE em que o bebé nasceu com baixo peso; situação de morte uterina e deslocamento da placenta. E novamente, só se deve recorrer à cardiocografia se os resultados forem anormais. (61)

4. Tratamento da HTA na gravidez

Atualmente o tratamento anti-hipertensivo em mulheres não grávidas encontra-se bem definido, em relação às classes de fármacos, assim como os objetivos de PA a atingir consoante a severidade da HTA. (93) Está comprovado os seus efeitos benéficos para os doentes, ao reduzir os níveis pressóricos e a sua melhoria em relação à morbimortalidade cardiovascular e renal. Mas devido à complexidade inerente à gravidez, a terapêutica implementada por várias *guidelines* para o controlo da HTA não pode ser extrapolada. E este campo de análise contempla novamente bastante controvérsia. (94)

A fim de controlar os valores tensionais durante a gravidez, os clínicos podem recorrer a meios farmacológicos (fármacos anti-hipertensores), ou não-farmacológicos (restrição de atividade física, abolir o consumo de álcool e cigarros, redução na ingestão de substâncias contendo cafeína). Independentemente da opção terapêutica, objetivos gerais encontram-se definidos: (47)

- Proteger a mãe dos riscos agudos ou das lesões irreversíveis durante ou imediatamente após a gestação, conseguindo um bom resultado perinatal. (47)

- Atingir os níveis pressóricos adequados. Na gestação, como o período de tratamento é por um período menor, é preferível manter níveis de PA um pouco mais acima dos preconizados, garantindo uma proteção materna a longo prazo e o bem-estar fetal (evitando hipotensão e hipoperfusão placentária). (76)

- Especificamente para a mãe, é a prevenção das complicações cardiovasculares da HTA grave, dando destaque a nível do sistema nervoso central; (47)

- Especificamente para o feto, será prolongar o tempo de gestação, evitando complicações de prematuridade. (47)

A presença de comorbidades como a diabetes, disfunção de órgão alvo e causas secundárias da HTA, podiam interagir com a HTA materna e influenciar o método para o seu controlo, mas no caso da maioria das mulheres grávidas com HTA não se aplica tal conceito. (47)

4.1 Terapêutica farmacológica

A grande problemática em torno da terapêutica medicamentosa para o tratamento da HTA na grávida, prende-se com a falta de estudos randomizados que possa avaliar e extrair os riscos/benefícios do uso da elevada gama de anti-hipertensores durante o período gestacional. Portanto, tal realidade leva à conclusão que a escolha da terapêutica passa pela própria experiência do clínico e, baseada no consenso de especialistas. (76)

Alguns autores recomendam o uso de anti-hipertensores neste grupo de risco, com base em algumas observações: a redução da evolução da HTA para formas mais graves, apesar do risco de efeitos potencialmente iatrogénicos sobre a mãe e o feto; redução do número de dias de internamento materno no hospital; melhor prognóstico fetal; e ainda uma melhoria na função renal materna. No entanto, estas evidências não tiveram valor na diminuição das variadas complicações da HTA na grávida, incluindo melhorias no prognóstico. De entre estas complicações, relembramos o deslocamento prematuro da placenta, a PE sobreposta, parto prematuro e perda fetal no segundo trimestre. (85,94)

Outro considerável desacordo, está na definição dos valores de PA que devem ser tratados. Na literatura, autores referem que abaixo de 110mmHg de PAD o tratamento farmacológico deve ser evitado (ponderando os riscos e benefícios), podendo reduzir o fluxo útero-placentário e comprometer o desenvolvimento do feto. Mas quando é aplicada a terapêutica, a redução não pode ser excessiva (maior que 25%), estando associada a um aumento do risco de hipoperfusão de órgãos alvo maternos e comprometimento fetal por isquemia útero-placentária. (58,85)

Segundo o consenso do NHBPEP, gestantes (com HTA crónica) que apresentem valores tensionais que refletem uma HTA leve (<160 e <110mmHg) conseguem evoluir satisfatoriamente sem recorrer a anti-hipertensivos, aliando o próprio efeito hipotensor que acompanha fisiologicamente a gestação. Mas, se a grávida recorrer ao uso de fármacos contraindicados nesta fase, deve suspender a sua toma. No decorrer da gestação, os valores tensionais diastólicos atingirem valores > 110mmHg, a terapêutica deve ser novamente reiniciada. Mas se a grávida tiver uma HTA grave, aí a terapêutica deve ser iniciada ou mantida. (47)

Ainda na HTA crónica da grávida existem alguns critérios que podem nortear a decisão clínica de atuação: a própria etiologia da HTA/gravidade; falha de tratamento não farmacológico; duração da HTA > 4 anos (repercussão de órgãos); ≥ 40 anos (risco de doença cardiovascular); complicações obstétricas prévias (PE, RCIU, morte perinatal); teratogenicidade dos fármacos; e comorbidades (síndrome metabólica), como diabetes, doença renal, cardíaca, trombofilias, doenças auto-imunes. Uma vez analisados todos estes fatores, a terapêutica medicamentosa deve ter por base algumas regras:

- Preferencialmente em monoterapia, com menor posologia e menores efeitos colaterais;
- Instituída de forma progressiva, prudente, tentando evitar situações de hipotensão. (88)

Portanto, a instituição da terapêutica farmacológica numa HTA ligeira ou moderada continua a ser controverso. Existindo evidências que comprovam o seu benefício, uma vez que valores elevados de PA representam um risco grave para a mãe. A escolha da terapêutica deve ser realizada consoante os fármacos mais eficazes e seguros para o feto. (66)

Inicialmente o tratamento anti-hipertensivo na PE foi proposto na expectativa de adiar o parto e melhorar assim o prognóstico materno e fetal, e o qual não foi confirmada. Atualmente sabe-se que uma conduta conservadora não consegue alterar o curso natural da doença, mas consegue prevenir complicações maternas e fetais graves. (94) Assim, podemos dizer que o tratamento definitivo da PE passa pela interrupção da gravidez e prevenção das complicações maternas. Se não tratada, esta é associada a um maior risco de morte fetal e neonatal. E em caso de mulheres hipertensas que progridam para uma PE grave ou eclâmpsia, morte materna pode ocorrer, principalmente devido à hemorragia cerebral. (85) Portanto, se tivermos perante uma PE moderada, os objetivos serão: impedir o agravamento da situação, estabelecer o tempo de gestação e avaliar a prematuridade pulmonar do feto. E se for uma PE grave será: profilaxia das convulsões, controle da HTA e planeamento do parto. (58)

De uma maneira geral, se for diagnosticado uma HTA grave e se esta for persistente, associada com outros sintomas, como deterioração da função renal e síndrome HELLP, a interrupção da gravidez é exigida. Neste caso, uma atitude

conservadora pode resultar em sérias complicações maternas. Em casos menos graves, a retardamento do parto pode ser adotado para conseguir uma maior maturidade fetal. Se existir maturidade fetal, a gravidez pode ser interrompida, uma vez que a PE é completamente reversível e começa a desaparecer com o parto. A situação torna-se mais complicada quando não existe maturidade fetal, sendo mais difícil decidir a altura exata para ocorrer o parto. Mas se o feto for muito prematuro (<30 semanas) e se a PA for moderadamente elevada sem outros sinais de gravidade, pode se retardar o parto. É evidente, se existir sofrimento fetal ou sinais de risco materno (HTA grave não controlada, hemólise e síndrome HELLP), independente da idade gestacional, a indução do parto surge como uma solução. (76,83,85)

No caso das restantes manifestações hipertensivas que podem surgir durante a gravidez, como a HTA gestacional e a PE sobreposta, o tratamento farmacológico anti-hipertensivo fica reservado só às gestantes que desenvolvem picos hipertensivos. (94)

Analisando a vasta literatura em torno da HTA na grávida, são muitas as teorias e orientações relativamente ao tratamento farmacológico. Mas, não existe evidências suficientes para saber qual a melhor terapêutica farmacológica; se esta melhora o resultado perinatal; o momento exato que se deve iniciar o tratamento; o quão intenso deve ser; quando deve ser interrompido; e se o seu efeito hipotensor será suficiente para controlar os valores tensionais. (47) Como tal, considerou-se as *guidelines* de intervenção e terapêutica da HTA na grávida do NICE (anexo 4).

4.1.1 Antagonista dos recetores α_1 e β -adrenérgico

O labetalol é um antagonista dos recetores α_1 e β -adrenérgico combinado, atuando por efeitos vasodilatadores. Em virtude da sua capacidade de bloquear os recetores α_1 , pode ser administrado por via intravenosa, reduzindo a pressão com rapidez suficiente (útil em situações de emergência hipertensiva). (95) Dentro desta classe parece ser o mais usado e prescrito na gravidez. (73) Devido ao seu mecanismo de ação sobre o fluxo útero-placentário, um estudo recente associou o uso de labetalol a parto prematuro, baixo peso neonatal e mortalidade perinatal. Os autores sugeriram que o próprio efeito sobre o fluxo útero-placentário permite que o feto seja exposto em grande ordem pelo fármaco. (96) Outro estudo ainda mais recente, associou novamente o uso deste fármaco a baixo peso neonatal e responsável pelo aumento de hospitalizações durante a infância. Neste caso, a possível explicação, deve-se ao facto

de ser o único anti-hipertensor que combina o efeito de bloqueio alfa e beta, e consequentemente o efeito ao bloquear o sistema nervoso simpático. (97) Mas outros estudos mais antigos corroboram estas evidências, demonstrando que o seu uso é eficaz sem nenhuma influência no RCIU ou situações de hipoglicemia neonatal (um dos seus possíveis efeitos secundários). (44)

Segundo a classificação da FDA, o labetalol é classificado como um fármaco pertencente à classe C, onde o risco fetal é desconhecido devido a falta de estudos alargados. (43) Por outro lado, é secretado para o leite materno, obtendo concentrações bastante variadas, e portanto é compatível com a amamentação. (44)

O NICE aconselha a terapêutica oral, não fazendo referência à dosagem a ser aplicada. Existe a possibilidade de ser administrado por via endovenosa, sendo a via mais referenciada nas várias linhas de tratamento de *guidelines*. (69) Segundo as normas de atuação do Hospital de Santa Maria temos:

- Bólus: 20mg (2-3 minutos) seguido de bólus de 10 a 50mg cada 10 minutos até se obter o efeito anti-hipertensivo desejado (máx: 220mg);

- Perfusão: Bólus lento de 50mg (10 minutos) seguido de perfusão contínua (100mg diluídos em 100ml de soro fisiológico) condicionando o ritmo (20 a 50mg por hora) aos efeitos verificados sobre a pressão arterial. (98)

4.1.2 Agonista α -adrenérgico

Metildopa é um agente anti-hipertensivo de ação central. Trata-se de um pró-fármaco, em que a sua ação anti-hipertensora se rege pelo seu metabolito ativo. (95) Apresenta um efeito gradual, entre seis e as oito horas, com diminuição do tónus simpático, e consequentemente reduz a resistência vascular sistémica, associada a pequena diminuição do débito cardíaco Este anti-hipertensor é sem dúvida o mais estudado e correntemente usado. Ao longo da literatura, é bastante referenciado pela sua elevada segurança, não havendo registo de efeitos adversos a nível da hemodinâmica fetal e útero-placentar, assim como no bem-estar fetal. (99) No período gestacional, é o único fármaco que cujos estudos avaliaram o desenvolvimento a longo prazo de crianças submetidas ao seu efeito, comprovando a sua tolerância durante este período. (47) Por outro lado, também existem evidências que reduzem o risco de desenvolver picos hipertensivos. (94)

Como a metildopa e o labetalol são os fármacos mais aconselhados por sociedades/associações de profissionais, algos estudos são focados na sua comparação. Chegaram à conclusão, que o labetalol apresenta uma maior taxa de crianças hospitalizadas durante a infância, comparado com aquelas em que as mães receberam tratamento com metildopa. (97) Outro recente estudo, revelou que não existe associação entre a exposição a metildopa e mortalidade perinatal, ao contrário do labetalol. Mas foi encontrada uma associação com parto prematuro e baixo peso gestacional. Tal fato, foi associado ao tratamento de mulheres que para além da HTA tinham diagnosticado diabetes. Pois cerca de 11,1% das mulheres grávidas tratadas com metildopa eram diabéticas, comparado com 3,9% de mulheres só com HTA. (96) Outro estudo, e único por ter uma larga corte de mulheres com HTA que não foram tratadas farmacologicamente durante a gravidez, revelaram que os efeitos perinatais adversos são independentes da existência ou não de tratamento. (100)

O uso isolado de metildopa durante a gravidez foi associado a uma diminuição da circunferência da cabeça depois do primeiro trimestre. O que sugeriu alguma investigação em torno desta evidência, se os efeitos perinatais provocados por metildopa seriam responsáveis por tal facto. Um grupo de investigadores acompanhou o desenvolvimento das crianças em questão durante quatro anos, e concluíram que houve um menor desenvolvimento cognitivo das crianças em que as mães receberam este tratamento anti-hipertensor. (44) Num estudo mais recente, com dados ainda não revelados, sugere não existir nenhum impacto major no desenvolvimento de crianças. (101)

Segundo a FDA, a metildopa é classe B, onde foi demonstrada ausência de risco fetal. (43) Relativamente ao seu uso durante o aleitamento, mostrou-se seguro, estando presente em quantidades reduzidas no leite materno. (49)

A metildopa é um anti-hipertensor fraco, e portanto necessita de ser tomado três a quatro vezes por dia. Assim, é necessário titulação, aumentando a probabilidade de efeitos adversos, da necessidade de outra terapêutica associada e da não aderência à terapêutica. (44) Na literatura, aconselha-se uma dose inicial de 750mg/dia com uma dose máxima de 3g/dia. (94)

4.1.3 Antagonista dos canais de cálcio (Ca²⁺)

Nifedipina pertence à classe dos antagonistas dos canais de cálcio (Ca²⁺). Relativamente a esta classe de anti-hipertensores há poucas pesquisas do seu uso na gravidez, no sentido em que é rotineiramente utilizado como terapêutica de 2º linha. (44,94) Como o próprio nome indica, esta classe bloqueia os canais de cálcio, diminuindo assim a resistência vascular e aumentando o fluxo sanguíneo coronário. Os seus efeitos hemodinâmicos vão variar na via de administração adotada e no grau de disfunção ventricular. (47) O seu uso não revelou uma diminuição do fluxo uterino, não havendo uma associação com prematuridade, baixo peso ao nascer e efeitos a nível do desenvolvimento cognitivo. (44) Ao longo da literatura, a nifedipina é comparada com o uso de metildopa, revelando que o efeito na redução da PA é similar, assim como o perfil de segurança, mas não prolonga o tempo de gestação ou melhora o prognóstico fetal. (47)

A administração oral de nifedipina foi abandonada como abordagem para a redução urgente da PA, pois a sua administração sublingual não atinge a concentração plasmática máxima mais rapidamente do que a oral. (95) No caso das grávidas, o seu uso não é recomendado, provocando hipotensão materna e sofrimento fetal. Mas outro estudo revelou que o seu uso não foi associado a efeitos adversos fetais ou interferências na circulação útero-placentar. (44,99)

É um anti-hipertensor pertencente à classe C, segundo a FDA, e devido à sua natureza lipofílica são encontrados níveis séricos relativamente elevados a nível umbilical e no leite materno. (43,44) Mas segundo indicações do INFARMED, a nifedipina encontra-se numa quantidade demasiada pequena para ser perigosa, apesar do produtor não recomendar o seu uso. (49)

A dose diária máxima deve ser de 120mg, podendo ser fracionada em três ou quatro tomas. Devido aos efeitos já relatados, o seu uso via sublingual é contraindicado. Realçando que o seu uso concomitante com sulfato de magnésio deve ser evitado, devido à possibilidade de potencializar o efeito hipotensor e a possibilidade de bloqueio neuromuscular do magnésio. (47)

4.1.4 Vasodilatadores

A hidralazina faz parte da classe dos anti-hipertensores vasodilatadores, com a capacidade de produzir um relaxamento direto no músculo liso arteriolar, limitando o seu efeito principalmente ao sistema cardiovascular. (95) É largamente usado no controlo da crise hipertensiva, no caso de HTA grave ou como fármaco de 3ª linha em associação com outros fármacos no controlo da HTA refratária. Mostrou-se eficaz por via oral, intramuscular ou intravenosa e ainda por via parenteral (rápido controlo da PA). (99) O seu efeito a nível do fluxo útero-placentário ainda não é claro. Num estudo realizado, a variação na ativação dos reflexos do sistema simpático e o sofrimento fetal podem ter resultado da descida acentuada da PA materna. Por outro lado, o seu uso por via intravenosa tem sido associado a uma maior taxa de efeitos adversos a nível materno e perinatal, comparado com o uso oral de labetalol e nifedipina. (99) Ainda na literatura, outro estudo também comparou o uso de hidralazina com nifedipina, concluindo que o prognóstico perinatal foi semelhante, mas a gestação foi prolongada em média uma semana com a hidralazina (aumento do peso ao nascer e diminuição da admissão em unidades dos cuidados intensivos). (94) Outro estudo recente comparou o uso de hidralazina e labetalol, por via intravenosa, no tratamento das manifestações hipertensivas graves. O grupo de investigadores observou, que ambos são igualmente eficazes no controlo das crises hipertensivas, não existindo diferenças no número de casos de HTA resistente ou nos efeitos maternos. Mas, os resultados continuam a não ser suficientes para estabelecer uma recomendação de evidência elevada (número de amostra é reduzido). Portanto, a sua escolha vai depender da sua viabilidade, conhecimento e do custo associado a cada fármaco. (102)

A hidralazina pertence à classe C, segundo a classificação do FDA. (43) Relativamente ao seu uso durante o aleitamento é compatível. (44) A sua posologia poderá ser 5mg endovenoso mais 5-10mg endovenoso a cada 30 minutos, ou 0,5-10mg/horas endovenoso (máximos de 20mg endovenoso). (65)

Por vezes associado à terapêutica com hidralazina é indicado o uso de corretores da volémia e das alterações eletrolíticas, como os cristalóides. Estes são soluções aquosas de eletrólitos ou de moléculas não ionizáveis de muita pequena dimensão. (103) O seu uso surgiu como possível terapêutica para a redução do volume intravascular evidente numa situação de PE. Mas estudos revelam não existir efeitos benéficos

associados ao seu uso, não obtendo evidências suficientes para fornecer qualquer estimativa confiável dos seus efeitos em pacientes com PE. (104)

4.1.5 Diuréticos

Esta classe de fármacos é usada no tratamento da HTA pela sua ação natriurética, diminuindo o valor de PA e pela queda rápida do volume intravascular. O seu uso durante a gravidez é controverso. Quando usado no início da gravidez, impede o aumento do volume sanguíneo que ocorre numa gestação normal, mas quando usado durante a gravidez, reduz o volume plasmático materno, podendo levar à diminuição do líquido amniótico e distúrbios eletrolíticos. Houve também uma associação entre o uso de diuréticos e com parto prematuro, onde cerca de 15,8% das mulheres com HTA em que foi prescrito tiazidas, o risco de crianças nascerem com um peso abaixo de 2500g foi aumentado. Portanto, o estudo conclui que a prescrição de diuréticos está associada a diferenças incidências no baixo peso ao nascer e no parto prematuro. Apesar desta possibilidade, foi observado uma tendência para diminuir o desenvolvimento de edema e HTA em gestantes tratadas com diuréticos. Concluindo que o seu uso pode ser realizado durante a gestação, com alguma precaução, principalmente após a segunda metade da gravidez. Devido a esta controvérsia em torno do seu uso durante a gestação, não é recomendado como opção terapêutica. Sendo uma das recomendações do NICE em relação ao uso da clorotiazida. (44,71,94,105)

Segundo a FDA, esta classe é identificada como classe D, referindo que o seu uso pode aumentar o risco de defeitos congénitos, e no último trimestre, o risco inclui trombocitopenia no recém-nascido, hipoglicemia, hiponatremia e hipocalcemia. (43)

4.1.6 IECA's e ARA's

Os IECA's atuam por inibição da conversão da angiotensina I em angiotensina II, anulando ou atenuando a resposta da angiotensina I. Não interagem diretamente com nenhum outro componente do sistema renina-angiotensina, mas a ECA apresenta vários substratos, podendo a sua inibição induzir efeitos não relacionados aos níveis de angiotensina II. (47) Mas o seu uso está contraindicado durante o 2º e o 3º trimestre de gravidez, devido à sua toxicidade associada com a redução da perfusão a nível dos rins fetais. (99) Ainda podem provocar, restrição do crescimento intrauterino, falência renal, malformações cardiovasculares, craniofaciais e dos membros. Portanto, mulheres que

usem esta classe farmacológica e intencionem em engravidar, devem fazer a substituição para outra classe. (47)

Os antagonistas do recetor da angiotensina II, também estão contraindicados durante a gravidez devido aos seus efeitos deletérios sobre o feto. Os seus efeitos adversos são iguais ao uso de inibidores da ECA. Portanto, assim como os IECA's, mulheres que estejam a fazer esta terapêutica devem fazer a sua substituição ao tencionarem engravidar. (95)

4.1.7 Corticoterapia

Os corticosteróides começaram a ser utilizados em obstetrícia com o objetivo de auxiliar o amadurecimento do pulmão fetal em gestações prematuras. Em estudos realizados, com o objetivo de avaliar efetivamente o seu efeito na aceleração da maturidade pulmonar fetal revelaram uma forte associação na redução da mortalidade neonatal, da síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido, da hemorragia cerebroventricular neonatal e da enterocolite necrosante. Tais evidências permitiram concluir que, a corticoterapia representa uma importante terapêutica, não só pela ausência de efeitos maternos adversos, assim como pela diminuição de riscos provenientes da prematuridade, sendo aconselhado o seu uso em gestantes com PE. (104)

Os glucocorticoides que apresentaram utilidade clínica nesta recomendação foram a betametasona e dexametasona. Ambos têm bioatividade semelhante, não apresentam ação mineralocorticóide, apresentando reduzidos efeitos imunossupressores (tratamentos de curta duração) e ainda apresentam a vantagem de serem inativados na placenta. Apesar dos seus efeitos benéficos, dados sugeriram que a repetição semanal poderia aumentar o risco de RCIU. Mas ao realizar uma comparação com crianças que receberam um tratamento semanal com crianças que receberam um único tratamento, não mostrou diferenças no desenvolvimento cognitivo e físico. Contudo, na primeira situação foi referenciado um significativo aumento da incidência de paralisia cerebral, mas tal fato não foi posteriormente confirmado. (106)

4.1.8 HTA crónica

4.1.8.1 Período pré-natal

Mulheres hipertensas e que tencionem engravidar devem na consulta pré-concepcional cancelar o uso de IECA's, ARA's e ainda diuréticos, como a clorotiazida. A substituição para outra classe de anti-hipertensores deve ser baseado no perfil de segurança e toxicidade para o feto. Independentemente da classe escolhida, os valores de PA objetivo são <150/100mmHg. Mas se houver lesão do órgão, os objetivos são de <140/90mmHg e na presença de uma HTA secundária será o clínico a avaliar e definir os objetivos pressóricos. (67)

4.1.8.2 Puerpério

Depois do parto, o tratamento é instituído com objetivo de manter os valores pressóricos <140/90mmHg. A PA deve ser monitorizada e, se necessário, alterar a terapêutica praticada. Se durante a gravidez foi usado metildopa, esta deve ser suspensa dois dias depois do parto e reiniciar a terapêutica anti-hipertensora antes da gravidez. Duas semanas após o parto, a terapêutica deve ser novamente avaliada. (67)

Se a grávida está a amamentar e está a controlar os valores da PA através da utilização de um diurético, deve suspender. (67)

4.1.9 HTA gestacional

4.1.9.1 Período pré-natal

Perante um diagnóstico de HTA gestacional, será só na HTA moderada (150/100-159/109mmHg) e grave (\geq 160/110mmHg) que é aconselhado o tratamento anti-hipertensor. Em ambos os casos, o fármaco de primeira linha oral é o labetalol até manter a PA a <150/80 – 100mmHg. Em alternativa a esta terapêutica, temos a metildopa e nifedipina. Só no caso da HTA grave, a grávida deve permanecer no hospital até o valor de PA \leq 159/109mmHg, não sendo necessário internamento. (67)

A indução do parto, segundo o NICE, não deve ocorrer antes das 37 semanas. Depois deste período, a decisão terá de ser tomada entre o clínico e a mulher grávida. Mas se a HTA for grave e refratária, a indução do parto deve ser realizada depois (se for necessário) do tratamento com corticosteroides. (67)

4.1.1.2 Puerpério

Depois do parto, o tratamento anti-hipertensivo deve ser continuado. Tendo em atenção, se foi usado metildopa, esta deve ser descontinuada dois dias depois do nascimento. Se durante a gestação não foi necessário recorrer ao tratamento farmacológico, este deve ser iniciado se a PA \geq 150/100mmHg, sendo continuamente vigiada, se for necessário alterar a terapêutica (se PA for $<$ 130/80mmHg, o tratamento deve ser reduzido, se PA $<$ 140/90mmHg deve ser considerada também a sua redução). O acompanhamento da grávida neste período passa muito pela monitorização da PA e avaliação do perfil materno. (67)

Se a grávida estiver a amamentar, deve ser evitado o controlo da PA com base em diuréticos. E segundo o NICE, o uso de labetalol e nifedipina durante o aleitamento é seguro, não foi detetado reações adversas. (67)

4.1.10 PE

4.1.10.1 Período pré-natal

Diagnosticado PE na mulher grávida, o tratamento anti-hipertensor deve ser iniciado perante uma situação de HTA moderada ou grave. Se esta for moderada, a primeira linha de tratamento é o labetalol até manter a PA $<$ 150/80 – 100mmHg. No caso de HTA ser grave, o modo de atuação vai depender do quadro associado. Se para além da HTA grave se estiver presente: eclâmpsia, síndrome HELLP, hemorragia, hipercaliémia, oligúria severa, evidência de falha cardíaca, entre outros (anexo 4), o modo de atuar será abordado no subtema a seguir. Se o anterior quadro não se verificar, o tratamento passa pelo uso de labetalol até manter a PA $<$ 150/80 – 100mmHg. (67)

Relativamente à indução do parto, antes das 34 semanas, deve ser conservador. Apesar de ser importante o confronto com análises maternas e a opinião do clínico. Entre as 34 e 36 semanas é recomendado o parto se a PE for grave, se a PA estiver controlada e se o processo de maturação com corticosteroide estiver completo. Noutro panorama (com HTA leve ou moderada), vai depender novamente dos fatores de risco presentes e do bem-estar materno e fetal. Mas se a HTA for leve ou moderada, poderá ser possível o parto, se a idade gestacional for maior que 37 semanas. (67)

4.1.10.2 Puerpério

Se o tratamento anti-hipertensor foi à base do uso de metildopa, este deve ser interrompido dois dias depois do parto. O restante seguimento neste período é muito idêntico ao prestado na HTA gestacional, mas neste caso o controlo da sintomatologia e das análises laboratoriais (creatinina e transaminases) ao longo das semanas é muito mais rigoroso (anexo 4). (67)

Se a grávida estiver a amamentar, deve se evitar o controlo da PA com base em diuréticos. E segundo o NICE, o uso de labetalol e nifedipina durante o aleitamento é seguro, não foi detetado reações adversas. (67)

4.1.11 HTA grave, PE grave e eclâmpsia

A presença de uma HTA grave, assim como uma PE grave e ainda a sua evolução mais grave, a eclâmpsia, são situações clínicas que é exigido uma atuação rápida e eficaz, evitando as complicações maternas (morte) e fetais (morte fetal e perinatal). (71)

Se a HTA for diagnosticada como grave, é importante continuar com o tratamento que foi adotado durante a gestação, com um controlo rigoroso dos valores da PA. Se esta estiver controlada dentro dos valores alvo, o segundo estágio do trabalho de parto não necessita de ser limitado. Por outro lado, se a PA não responder ao tratamento instituído, aconselha-se o parto operatório (cesariana). Todas as mulheres que forem admitidas nos cuidados intensivos durante a gravidez ou depois do parto, a norma a seguir devem ser: labetalol (oral ou intravenoso), hidralazina (intravenosa) e nifedipina (oral). A terapêutica deve ser monitorizada com o objetivo de assegurar que o efeito hipotensor é instituído, identificar os efeitos adversos possíveis e ainda ajustar o tratamento à resposta obtida. Ainda deve ser considerado o uso de ≤ 500 ml de cristaloides antes ou ao mesmo tempo que o tratamento com hidralazina. (67)

Para o controlo das convulsões associadas à eclâmpsia é aconselhado o uso de sulfato de magnésio. Mas também é aconselhado o seu uso numa mulher com HTA grave e se já teve PE grave em outras gestações. Em alternativa ao sulfato de magnésio não deve ser usado diazepam, lítio ou fenitoína para o controlo das convulsões. Deve ser administrado 4g por via intravenosa a cada 5 minutos, como manutenção deve ser

1h/hora durante 24horas. Com recorrentes convulsões deve ser 2-4g a cada 5 minutos. (67)

Numa mulher com PE a maturação pulmonar fetal, através de corticoterapia, deve ser considerada se o parto se desenvolver dentro de 7 dias. Se for entre as 24 e 32, e as 35-36 semanas de gestação, será administrado duas doses de betametasona (12mg) intramuscularmente durante 24horas (estando contra-indicado o seu uso na síndrome HELLP). (67)

Relativamente ao equilíbrio hídrico e manutenção do volume, este não deve ser realizado antes de se estabelecer uma dose baixa do analgésico por via epidural. Se for necessário, não deve ultrapassar os 80ml/hora, exceto a existência de outras perdas, como hemorragia. (67)

4.2 Terapêutica não-farmacológica

As abordagens não-farmacológicas para reduzir a PA são geralmente aconselháveis como a conduta inicial no tratamento de doentes cujas PAD situam-se na faixa de 90-95mmHg. Além disso, estas abordagens conseguem aumentar a eficiência da terapêutica farmacológica em indivíduos que revelaram níveis pressóricos mais elevados. Os próprios dados epidemiológicos sobre os riscos cardiovasculares apoiam a instituição de terapêutica não-farmacológica. (95)

A HTA na gravidez também apresenta como patamar inicial de intervenção, medidas não-farmacológicas, aplicando-se a todas as grávidas que apresentem valores entre os 140-149mmHg de PAS e os 90-99mmHg de PAD, ou ambos. Este tipo de abordagem realizado junto da grávida, engloba fundamentalmente uma vigilância bastante apertada, tentando um máximo de controlo dos níveis pressóricos e da sintomatologia associada. (66)

Embora discutível, esta abordagem não-farmacológica baseia-se numa restrição genérica de atividades. Apesar de ser o método tradicionalmente usado em vários contextos, não existem estudos suficientes que avaliem tanto os benefícios como os riscos do repouso no tratamento de mulheres grávidas, com HTA de qualquer etiologia. Uma vez que a atividade restrita é perturbadora para a maioria das mulheres e pode ser associada a um risco aumentando de desenvolver episódios tromboembólicos, o repouso absoluto não é recomendado para todas as mulheres com HTA na gravidez,

principalmente se apresentarem valores estáveis. Apesar disso, continuasse a recomendar a limitação da atividade física em alguns casos, como por exemplo em mulheres com PE, em decúbito lateral esquerdo (pelo menos duas horas por dia), especialmente se a PA não estiver adequadamente controlada. Um estudo revelou que a passagem do decúbito dorsal para lateral esquerda não só aumentava em cerca de 100% o fluxo plasmático renal e a excreção de sódio, que conseqüentemente levava a uma diminuição da PA e da resistência periférica. (66,107) Um estudo caso-controlo realizado nos Estados Unidos e no Canadá aconselharam a restrição do trabalho diário ou diminuição das atividades físicas em mulheres grávidas com predisposição para HTA. Pois, existia a preocupação de que com o aumento dos níveis da PA durante a atividade física ocorre-se comprometimento do fluxo útero-placentário, e conseqüentemente um quadro de RCIU, principalmente se estivesse diagnosticado PE. (104)

Mas a relação entre o exercício físico ou repouso e os riscos de PE ainda se encontra incerto, existindo novamente controvérsia em torno deste assunto. Um estudo revelou um aumento do risco de desenvolver PE, comparando os valores da PA no 1º trimestre, em mulheres que praticaram exercício físico. Mas por outro lado, a restrição da atividade não apresentou resultados favoráveis em gestantes com PE, revelando um maior risco de trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar e para o desenvolvimento de coagulopatias. (104) No caso de HTA gestacional, segundo dados do ISSHP, o repouso diminuiu situações de HTA grave e parto prematuro, mas os benefícios continuam a ser muito pouco claros. Mas, para mulheres com PE, está claro que o repouso não é recomendado e que na HTA gestacional poderá diminuir os valores da HTA. (68)

A restrição de sódio é controversa, podendo ser recomendada em mulheres que beneficiaram do seu efeito antes da gravidez. Relembrando que a ingestão diária aconselhada é 1g de NaCl por dia, mas habitualmente as gestantes consomem cerca de 15g por dia. Portanto, o bom senso dita que seja realizada a restrição de sal na gestação. Este método deve ser monitorizado pelo médico e a medição ambulatória da PA pode ajudar a controlar os valores. (107)

Relativamente à redução do peso não será um objetivo primordial durante a gravidez, apesar de ser uma medida bastante reconhecida no seio da HTA em mulheres não-grávidas. Mesmo em mulheres obesas não é recomendado, no entanto se a mulher

for obesa e desejar engravidar, a perda de peso poderia ser útil. Esta atitude durante a gestação poderia levar a uma redução do peso neonatal e a um menor crescimento posterior da criança. (66,85)

5. Prevenção da HTA na gravidez e terapêuticas futuras

As manifestações hipertensivas na gravidez são a maior causa de mortalidade e morbidade materna, fetal e neonatal. Não só pelas complicações maternas, principalmente a nível cardiovascular, como pelas complicações a nível do desenvolvimento e bem-estar do feto. Com base nestas evidências, a maioria dos esforços têm sido direcionados para a sua prevenção, uma vez que muitas das alterações fisiopatológicas da doença são anteriores às manifestações clínicas (poderiam ser iniciados à 16^a semana gestacional quando ocorre as principais transformações associadas à invasão das artérias espiraladas). Assim, com base na própria fisiopatologia da HTA na gravidez, alvos podem ser considerados para a sua prevenção e melhorar a evolução e prognóstico. (13,68)

Com a baixa incidência da PE, torna-se evidente que o enriquecimento da terapêutica preventiva numa população seria mais útil se existisse testes preditivos. Portanto, valores que evidenciem as alterações fisiopatológicas antes da PE têm direcionado vários estudos para a extração de preditores clinicamente úteis, oferecendo também possíveis alvos terapêuticos. (13)

5.1 Prevenção terapêutica

5.1.1 Ácido acetilsalicílico

Muitos estudos têm extensamente analisado a ligação entre a inflamação e o uso precoce de baixas doses de ácido acetilsalicílico (AAS) em grávidas. Originalmente, a razão para a terapêutica à base de AAS foi de modificar a produção de prostaglandinas, obtendo um efeito vasodilatador/vasoconstritor mais favorável e como efeito anticoagulante, por conceitos atuais, é provável que o seu efeito anti-inflamatório é o mais relevante. (13)

Na década de 90, pequenos estudos documentaram o sucesso da terapêutica com AAS na prevenção da PE. Mais tarde, outro estudo adicionou outros benefícios ao seu uso, como uma redução no número de nascimentos por cesariana e baixo peso gestacional. Tais evidências encorajaram grupos de trabalho para realizarem estudos multicêntricos para perceber estas evidências na prevenção do risco de PE e de algumas das suas complicações. Mas os resultados não foram coerentes, não mostrando evidência da eficácia do AAS na sua prevenção. (13) Outro estudo multicêntrico nos

Estados Unidos avaliou mais uma vez o benefício da terapêutica à base de ASS, mas em mulheres com alto risco de desenvolver PE. Relembrando, que este elevado risco de desenvolver PE associa-se a mulheres com diabetes tipo 1, HTA crónica, gestações múltiplas, alterações no Doppler da artéria umbilical depois das 24 semanas de gestação, ou história de PE em gestações anteriores. Os resultados voltaram a ser negativos, não demonstraram uma redução na incidência de PE e nos efeitos adversos perinatais, mas também não demonstrou nenhum efeito adverso associado ao seu uso sobre o feto ou sobre a futura mãe. (79) Mas outro estudo revelou, apesar de ser em pequena ordem, uma diminuição do risco de desenvolver PE, parto prematuro, crianças com baixo peso ao nascer, e morte perinatal, sem aumento do risco de hemorragia. (68)

Segundo a classificação do FDA, o ASS é classe C, mas pode ser classificado em classe D se for usado em dose terapêutica no 1º e 3º trimestre. Em doses terapêuticas é sugerido que o uso de ASS pode provocar atraso no crescimento, efeitos teratogénicos, mortalidade perinatal, intrauterina, aumentar o risco de hemorragia, encerramento precoce do ductos arteriosus, HTA pulmonar persistente no RN na última parte da gestação. Mas refere que o seu uso em doses reduzidas pode ser benéfico (40-150mg/dia). (43)

Em geral, as *guidelines* disponíveis na literatura referem o uso de baixas doses de ASS em mulheres grávidas com risco de desenvolver PE. (69) A maioria refere a dose estabelecida pela OMS, esta recomenda o uso de 75mg/dia de ASS em mulheres com alto risco de desenvolver PE. (108) Doses de ASS entre a gama de 50-150mg/dia têm sido investigadas, mas não existe nenhuma evidência clara de um intervalo de doses possíveis de serem administradas, assim como doses mais altas. O consenso do *New York State Department of Health*, refere que a terapêutica com o ASS deve ser iniciada o mais depressa possível para maximizar o efeito e deve ser continuado depois do parto, suportado pela evidência da diminuição do risco de PE com o início da terapêutica antes das 16 semanas gestacionais. (69) Segundo a recomendação da OMS, a terapêutica deve ser iniciada antes das vinte semanas de gestação. (108)

Já o NICE, refere que as mulheres grávidas com pelo menos dois fatores de risco moderado e pelo menos um fator de risco elevado para PE, devem tomar 75mg/dia de ASS depois das doze semanas de gestação até ao nascimento. (67)

5.1.2 Suplementos de cálcio

Outra abordagem terapêutica preventiva é à base de suplementos de cálcio. A absorção de cálcio durante a gravidez aumenta e uma ingestão adicional é necessária. A OMS recomenda a ingestão de 1200mg/dia de cálcio, pois o seu inadequado consumo pode levar a efeitos adversos, tanto para a mãe e para o feto, incluindo osteopénia, tremor, parestesia, câibras musculares, tétano, crescimento fetal retardado, baixo peso ao nascer e baixa mineralização fetal. (109)

Vários estudos têm sugerido que a suplementação de cálcio durante a gravidez tem um efeito benéfico na redução do risco de HTA induzida pela gravidez, e na diminuição do risco de desenvolver PE. O mecanismo exato pelo qual o cálcio pode exercer efeito sobre a PE não é completamente compreendido. A PE é considerado um estado de hipocalciúrica (baixos níveis de cálcio), tornando-se evidente por mudanças na regulação hormonal do metabolismo do cálcio. Uma elevada ingestão de cálcio, está associada a um aumento do nível sérico de cálcio, menor concentração da hormona da paratiroide e uma redução na reabsorção renal de cálcio. Consequentemente, uma redução dos valores da hormona da paratiroide pode reduzir a concentração de cálcio intracelular a nível do músculo liso vascular e a uma pressão sanguínea mais baixa. (79,109)

Através de vários estudos epidemiológicos em populações com uma nutrição semelhante, exceto para o cálcio, revelou que a população com baixa ingestão de cálcio tiveram uma alta prevalência de PE, enquanto a população com alta ingestão de cálcio teve uma baixa prevalência de PE. Tal evidência incentivou a realização de diversos estudos, como em países de médio a baixo desenvolvimento. Mostrando que uma suplementação de 1,5g de cálcio por dia revelou sucesso na diminuição do risco de desenvolver PE. Em complementaridade com outro estudo, permitiu perceber que esta poderia ser uma abordagem barata para a redução da taxa de PE em cerca de 60%. Colocando em questão estas evidências, surgiu um estudo multicêntrico nos Estados Unidos, verificando que não existe eficácia da suplementação de cálcio na redução da incidência da PE. Tal discrepância de conclusões mais tarde foi explicada, no sentido que os pequenos estudos foram realizados em populações com médio a baixo desenvolvimento, ao contrário do último estudo (nos EUA). (13,79)

No caso de mulheres só com alto risco de HTA (com ou sem proteinúria), também revelou num estudo referenciado pela OMS, um perfil semelhante aos resultados já apresentados em mulheres com PE. Verificou-se uma grande redução no risco de desenvolver HTA com níveis elevados. Apesar de estes resultados positivos, foi relatado um aumento do risco de desenvolver a síndrome HELLP em mulheres que receberam suplementação de cálcio, mas sem efeitos a nível da mortalidade materna ou um maior número de casos de hospitalização. (109)

A OMS recomenda a suplementação de cálcio, em populações onde a sua ingestão é reduzida, de modo a prevenir a PE em mulheres com elevado risco de HTA na gestação. Deve ser ingerido 1,5-2,0g/dia de cálcio e a dose deve ser repartida em três vezes por dia, preferencialmente às refeições, a partir das 20 semanas de gestação até ao final da gravidez. (109) Já o ISSHP, recomenda uma dose <600mg/dia de cálcio em mulheres com um baixo risco de PE (onde o seu consumo é baixo). Já nas mulheres grávidas com elevado risco, a recomendação é igual à da OMS. (68)

5.1.3 Antioxidantes

Recentemente, outro alvo possível para a prevenção passa pelo *stress* oxidativo, com um percurso semelhante ao do ácido acetilsalicílico. Em 1999, foi realizado um pequeno estudo em mulheres com alto risco de PE sob uma terapia antioxidante (400UI de vitamina E e 1000mg de vitamina C). Os investigadores demonstraram que houve uma redução significativa na incidência de PE, acompanhado por evidências de redução no *stress* oxidativo e lesão endotelial. A partir destas evidências, estudos multicêntricos foram traçados, mas os resultados foram pouco animadores, corroborando as observações anteriores. (13) Outros estudos mencionados nas recomendações da OMS não revelaram benefícios da suplementação com este tipo de vitaminas. (108)

Nas restantes *guidelines*, inclusive no consenso do ISSHP e do NICE, a suplementação com cálcio em mulheres grávidas com baixo risco de PE não é recomendado no 1º ou durante o 2º trimestre. Pois, o seu uso foi associado a um aumento de desenvolver PE, RCIU e morte perinatal. Já em mulheres de alto risco para PE, também não é recomendado. Neste caso os resultados foram contraditórios, e não revelou que diminuísse o risco de PE, e foi mais frequentemente associado a baixo peso ao nascer e efeitos adversos perinatais. (67,68)

5.1.4 Outras estratégias

Múltiplos estudos têm avaliado o potencial preventivo de outras terapêuticas. A maioria não revelou evidências suficientes para justificar o seu uso e inclusive alguns estudos permitiram concluir que não devem ser recomendados devidos aos seus efeitos nefastos. Como exemplos, e referidos no NICE como não recomendados, temos dadores de monóxido de azoto, diuréticos, progesterona, heparina de baixo peso molecular, suplementos de magnésio, ácido fólico, de óleo de peixe de alho. (67)

Os estudos realizados com o uso da progesterona, dadores de monóxido de azoto, diuréticos e os restantes suplementos numa população de mulheres grávidas com risco de PE não mostraram evidência clínica, uma vez que os resultados obtidos não foram estatisticamente significativos. Já os estudos realizados com heparina de baixo peso molecular, apresentaram baixa evidência, pois mostrou uma redução clínica e estatisticamente significativa na PE mas num grupo de mulheres restrito (com história prévia de PE e que já tiveram trombofilia e um genótipo específico). (80)

Apesar dos estudos não apresentarem significância estatística, um recente estudo revelou que o magnésio tem um papel importante na regulação da PA. Baseando-se na evidência, que o risco de desenvolver HTA associa-se a alterações na hemóstase do magnésio e este encontra-se reduzido no plasma de mulheres grávidas com HTA gestacional, um grupo de trabalho decidiu investigar os níveis de expressão de genes que codificam os transportadores do magnésio. Revelando que a expressão do gene regulador da captação de magnésio a nível renal e do intestino (TRPM6) encontra-se elevado em mulheres grávidas e quando a PA está elevada. Por outro lado, quando a sua expressão está reduzida, ocorre um aumento da sua excreção urinária. Assim, permitiu concluir que, os genes sensíveis ao magnésio apresentam um papel importante na regulação da PA e da hemóstase do magnésio na gravidez, mas mais estudos são necessários. (110)

5.2 Preditores de risco e alvos terapêuticos

A relação entre a PE e a invasão anormal das artérias espiraladas ao trofoblasto é evidente, suscitando a otimização de testes através de marcadores trofoblásticos para a possível prevenção da PE. Neste contexto, surgiram imensos marcadores que demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre a população de mulheres com PE e sem PE que posteriormente desenvolveram ou não PE. Mas quando estes

promissores testes são aplicados, tornam-se demasiado pequenos, sem resultados clinicamente relevantes. (13) Neste contexto, o processo de invasão, acompanhado por uma transição “epitelial para endotelial”, envolve vários fatores angiogénicos, como os seus recetores e fatores que regulam a sua função capilar. De entre esses fatores, alguns têm sido implicados na patogénese da PE, como o *placental growth factor* (PIGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF-A), *Fms-like tyrosine kinase 1* solúvel (sFlt1), *transforming growth factor beta* (TGF- β) e endogлина (sEng) solúvel. (111)

Os fatores angiogénicos sFlt e a sEng são atualmente aqueles que apresentam uma relevância estatística com os possíveis causadores da PE. Estes são responsáveis pela indução da disfunção endotelial, sequestrando ou antagonizando os fatores pró-angiogénicos, como o VEGF, o TGF- β e o PIGF. Os níveis séricos de sFlt e sEng em mulheres com PE foram bastante elevados (2-5 vezes maior), comparado com o soro de mulheres saudáveis. Além disso, estudos em laboratório recorrendo à transfecção de um adenovírus com sFlt e sEng em ratinhos, permitiu o aparecimento dos mesmos sintomas presentes em mulheres com PE. Concluindo, que ao inibir as ações do sFlt e sEng ou aumentar as concentrações do VEGF, TGF- β ou PIGF, pode ser capaz de reduzir assim a disfunção endotelial e normalizar os valores da PA. Num pequeno estudo, foi permitido comprovar tal evidência, sugerindo assim que a possibilidade de terapêutica para a PE passa pelos fatores angiogénicos. (112,113) *Guidelines*, como as apresentadas pelo ISSHP, aproveitaram estas conclusões, e incluíram a medição destes fatores angiogénicos como forma de prever o risco de desenvolver PE. (70)

Outros marcadores trofoblásticos foram analisados, a *metalloprotease-12* (ADAM-12), a *Pregnancy-associated plasma protein A* (PAPPA) e o PIGF, apresentando diferentes valores entre mulheres que desenvolveram PE e aquelas que não desenvolveram esta patologia. Com base nos resultados, com uma sensibilidade de 55% e com uma especificidade de 80%, concluindo-se que os níveis destas partículas não são suficientes para predizer o risco de PE. (13) Apesar deste resultado, no consenso do ISSHP, uma das formas de prever o risco de desenvolver PE passa por medir os níveis destes marcadores trofoblásticos, associado à medição dos níveis de homocisteína. (70)

A principal complicação da PE na gravidez é o risco associado a complicações cardiovasculares. Com base neste facto, um estudo recente selecionou a homocisteína como um possível biomarcador para medir o risco cardiovascular. A homocisteína é um

metabolito da metionina, estando os seus níveis de expressão aumentados em mulheres com PE. Este resultado, pode ser justificado pelo *stress* oxidativo e disfunção endotelial (processos biológicos comuns na PE e nas doenças cardiovasculares). O estudo conclui, que mulheres com história de HTA na gravidez comparadas com mulheres normotensas apresentam elevados níveis de homocisteína décadas mais tarde. Assim, em mulheres com história de HTA na gravidez, pode ser detetado e modificado o risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Uma sugestão para o futuro, passa por conseguir associar os vários valores de homocisteína ao respetivo risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. (114)

A gravidez normal é um estado de inflamação sistémica, com ativação do sistema de coagulação e aumento da circulação de citocinas. Na PE, esta inflamação é agravada com o aumento da ativação de granulócitos e monócitos, pelo ao aumento de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-6. Se esta inflamação excessiva é uma causa ou um efeito, não é claro, mas curiosamente a diabetes gestacional (complicação da gravidez associada ao aumento da inflamação) está associada a um risco aumentado de PE. Ao tratar a diabetes gestacional, é evidente uma redução do risco de PE. Assim, outro alvo possível de uma terapêutica futura é inibir as citocinas pro-inflamatórias, produzidas em excesso pela placenta em grávidas com PE. Em experiências laboratoriais, verificou-se que o uso de anticorpos monoclonais para neutralizar o TNF- α , diminuiu reversamente os efeitos da PE. (112)

Outro termo associado à PE é a autoimunidade, tornando-se relevante ao descobrir autoanticorpos no sêrum de mulheres com PE não encontrados no sêrum de mulheres grávidas saudáveis. O exemplo de um autoanticorpo bastante prevalente em grávidas com PE é direcionada ao recetor da angiotensina II do tipo 1 (AT1-AAS). Este autoanticorpo ativa o recetor, induzindo uma cascata de eventos em várias células, semelhante à ação da angiotensina II. Parece que a sua presença ainda induz *stress* oxidativo, aumentando a produção de sFlt1 na placenta e inibindo a ação de fatores pró-inflamatórios e pró-coagulação. Num estudo recente, ao injetar este autoanticorpo em ratinhos fêmea foi evidente a presença de disfunção endotelial generalizada, com elevados níveis séricos de sFlt. E portanto, estes autoanticorpos podem estar na origem da anormal adaptação placentar presente na PE. Ainda, o mesmo grupo de trabalho decidiu investigar a relação deste autoanticorpo com a RCIU. Foi observado que este

autoanticorpos tem a capacidade de atravessar a placenta do ratinho fêmea, permanecendo na circulação entérica e provocando a RCIU. Tais evidências permitem projetar possíveis intervenções terapêuticas para inibir a ação deste autoanticorpo. Como os IECA's e os ARA's são teratogênicos, não podem ser administrados durante a gravidez, mas uma possibilidade poderá estar na sua remoção por plasmaferese ou imunoadsorção. (112,115)

Outro efeito da anormal invasão das artérias espiraladas é o *stress* oxidativo. Associado a este efeito, os níveis de expressão de proteínas em células trofoblásticas de grávidas com PE e em mulheres saudáveis, são alterados. Uma dessas proteínas foi a calciclina (S100A6), estando associada a uma resposta de *stress* a nível celular. Um grupo de trabalho decidiu analisar as células trofoblásticas, observando que a concentração de calciclina no momento do parto é mais elevada em mulheres grávidas com PE. Sugerindo, que esta proteína pode ser a ligação da PE à resposta de *stress* oxidativo presente nesta entidade patológica, podendo funcionar como um biomarcador na atividade clínica. (116)

Ao longo da literatura, tem sido demonstrado um papel importante dos miRs (microRNA's) nos processos patofisiológicos do cancro e em doenças cardiovasculares. Estas moléculas apresentam uma elevada estabilidade no plasma e no sêrum, podendo assim, ser usados como biomarcadores. No âmbito da PE, microRNA's têm sido alvo de investigação, como o miR-125b, miR-146a e o miR-196b. Um estudo recente (e o primeiro) comparou os níveis séricos destes três miRs em mulheres grávidas com PE e em mulheres saudáveis. Demonstrando que mulheres grávidas com PE apresentam baixos níveis de expressão em circulação de miR-196b, mas é necessário mais investigação em torno desta evidência. (117)

Outro grupo de trabalho decidiu direcionar a sua investigação para os marcadores tumorais, mais propriamente, o marcador tumoral do ovário em mulheres grávidas com PE, o CA-125. Este marcador já foi alvo de investigação, mas os resultados mostraram-se um pouco contraditórios. Mas este recente estudo, mostrou que os níveis deste marcador encontram-se aumentados na PE grave, refletindo a anormal invasão ao trofoblasto e a inflamação crónica. Concluindo mais uma vez, que o CA-125 pode ser um útil marcador para determinar a severidade da PE consoante os níveis séricos maternos. (118)

Como última proposta, a literatura direciona os estudos para aplicação da farmacogenómica no contexto da PE. Recentemente, foi sugerido que os polimorfismos, CACNA1A, CAP3A5 ou MDR1 podem ser responsáveis pela falta de resposta convencional ao tratamento anti-hipertensivo adotado na PE. Mas mais estudos são necessários para a otimização destas promissoras evidências, colocando a farmacogenómica como o futuro clínico da PE. (111,112)

6. Conclusão

A hipertensão arterial elevada continua a ser um grave problema de saúde global, contribuindo para 45% da mortalidade mundial. As suas principais implicações clínicas reveem-se na saúde cardiovascular, assumindo-se como o fator de risco mais prevalente para o desenvolvimento de AVC. A presença destes valores persistentemente elevados durante a gravidez representa a principal complicação obstétrica, afetando negativamente a saúde materna e do feto.

A hipertensão na gravidez é considerada a maior causa de morte materna, tornando urgente a implementação de métodos mais eficazes a nível clínico, para a sua precoce deteção e acompanhamento. Conclui-se que este objetivo não será fácil, não só pela falta de consenso no seu diagnóstico, na compreensão da sua etiologia/patofisiologia e por último, mas não menos importante, nas intervenções terapêuticas e preventivas.

É consensual, que as principais manifestações da hipertensão na gravidez são, a hipertensão e a presença de proteinúria. Consoante os valores analíticos obtidos, são várias as manifestações hipertensivas possíveis, verificando que a pré-eclâmpsia sobreposta com hipertensão crónica é, sem dúvida, aquela que está associada a um pior prognóstico. A eclâmpsia e a síndrome HELLP representam, também, evoluções graves do estado hipertensivo, associados a hemorragia cerebral, convulsões, comprometimento hepático e do sistema de coagulação. A génese desta patologia continua a ser desconhecida, sendo chamada a “doença das teorias”. São evidentes os efeitos que esta patologia provoca a nível materno, como uma resposta inflamatória exagerada, disfunção endotelial e *stress* oxidativo e, os efeitos a nível fetal, como o parto prematuro, RCIU e baixo peso ao nascer. A dúvida persiste na ligação de estas duas síndromes, a materna e fetal, sem existir evidências clínicas dos mediadores desta interação.

O tratamento farmacológico da hipertensão na gravidez não é definitivo, a sua escolha baseia-se na experiência clínica, dos conhecimentos do médico e do perfil de segurança de cada agente anti-hipertensor. Em formas de hipertensão menos graves, o seu uso é controverso, mas está bem determinado, que as formas mais graves e severas devem ser tratadas. Se não for implementada alguma medida de controlo, o risco de morte materna e fetal encontra-se aumentado. Os fármacos mais prescritos são a metildopa e o labetalol, sendo a indução do parto o tratamento definitivo.

O futuro da hipertensão na gravidez está na sua prevenção e predição, recorrendo ao uso de biomarcadores específicos. Muitos têm mostrado relevância estatística e elevados valores preditivos, mas a investigação nesta área necessita de um maior incentivo e investimento de entidades competentes. É também importante, que os resultados positivos obtidos nas várias investigações saem da bancada e se implementem na atividade clínica. Será difícil a sua implementação, em grande parte devido aos custos inerentes, mas seria de extrema importância para a otimização das medidas de diagnóstico e opções terapêuticas, melhorando os indicadores de saúde materna.

Concluindo, o farmacêutico, como prestador dos cuidados primários de saúde, também desempenha um papel de extrema importância no controlo da hipertensão na grávida, com conseqüente melhoria do seu prognóstico. A assistência farmacêutica inicia-se no controlo e vigilância dos valores da pressão arterial, rastreando picos hipertensivos e situações que possam comprometer a saúde do feto. Se possível, aconselhar a grávida, ou a mulher que intenciona engravidar, a dirigir-se à consulta pré-concepcional para um acompanhamento clínico mais eficaz. Por outro lado, o seguimento farmacoterapêutico deve ser implementado, verificando a terapêutica atualmente praticada e se o seu uso é adequado na gravidez, promover a adesão à terapêutica para o controlo dos valores da pressão arterial, identificar alguma reação adversa medicamentosa e perceber se a sua causa se deve mesmo ao uso do fármaco ou poderá ser uma conseqüência de algum problema relacionado com a própria gravidez. Portanto, o papel do farmacêutico junto da grávida deve ser instituído o mais precocemente possível e tendo sempre em conta a otimização da saúde materna e do feto.

7. Bibliografia

1. Silveira CSP, Ferreira MM da C. Auto-conceito da grávida - factores associados. *Millenium*. 2011; p.53–67;
2. Tinoco RGM. Acompanhamento de Grávidas e Puérperas pelo Farmacêutico. Silva MJG da, editor. Mepha; 2010; p.10-25;
3. Infopédia-Enciclopédia e Dicionários Porto Editora. Gestação [Em linha]. 2003 [Consult. 2014 Ag 23]. Disponível na Internet: [http://www.infopedia.pt/\\$gestacao](http://www.infopedia.pt/$gestacao);
4. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. Pregnancy and lactation: Therapeutic considerations. *Pharmacotherapy A pathophysiologic approach*. 7th ed. McGraw Will; 2008; p.353;
5. Soares S, Fortunato JS. Fisiopatologia do Crescimento. *Fisiopatologia - Fundamentos e Aplicações*. LIDEL; 2007; p.485– 491;
6. Dilts P V. Gravidez. Berkow R, Beers MH, Fletcher AJ, editors. *Manual Merck - Saúde Para a Família*. Oceano; 2010; p.1171– 1179;
7. Datta S, Shankar Kodali B, Segal S. Maternal Physiological Changes During Pregnancy, Labor, and the Postpartum Period. *Obstetric Anesthesia Handbook*. 5th ed. Springer New York; 2010; p. 1–14;
8. Charles R. B. Beckmann, Ling FW, Herbert WNP, Laube DW, Smith RP, Casanova R, et al. *Maternal Physiology. Obstetrics and Gynecology*. 7th ed. Wolters Kluwer; 2014; p.47–55;
9. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. ASH position paper: hypertension in pregnancy. *Journal Clinical Hypertension*. 2009 Abr;11(4):214–225;
10. Charles R. B. Beckmann, Ling FW, Herbert WNP, Laube DW, Smith RP, Casanova R, et al. *Fetal and placental physiology. Obstetrics and Gynecology*. Wolters Kluwer; 2014; p.55–58;
11. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Nidação, embriogénese e desenvolvimento placentário. Obstetrícia de Williams*. 23rd ed. McGraw Will; 2013; p.36–70;
12. Amabis JM, Martinho GR. *Conceitos de Biologia*. Moderna; 2001; p.408;
13. Roberts JM, Bell MJ. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? *Journal Reproductive Immunology*. Elsevier Ireland Ltd; 2013 Set;99(1-2):1–9;
14. Direcção-Geral de Saúde. *Prestação de cuidados pré-concepcionais*. Circular Normativa. 2006; p.3;
15. Silva FC da. *Preconcepção*. Manual de Perinatologia. Perinatal; 2012; p.11–27;
16. Pinheiro L, Silva N, Pereira A. *Cuidados pré-concepcionais e vigilância pré-natal na sub-região de Braga*. *Saúde Infantil*. 2009;31(2):59–62;
17. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *What is prenatal care and why is it important?* Health and Research. 2013; p.1;
18. Organização Mundial de Saúde. *Suplementação diária de ferro e ácido fólico em gestantes*. 2013 ; p.4–6;

19. George FHM. Exames laboratoriais na Gravidez de Baixo Risco. Norma da Direção-Geral de Saúde. 2013;37:1–4;
20. National Health Service. Antenatal care. The Pregnancy Book; 2009; p. 40–44;
21. Associação Portuguesa dos Nutricionistas. Gravidez [Em linha]. 2011 [Consult. 2014 Set 1]. Disponível na Internet: <http://www.apn.org.pt/scid/webapn/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=843>
22. Gouveia R, Martins S, Sandes ANAR, Nascimento C, Figueira J, Valente S, et al. Gravidez e exercício físico - Mitos , Evidências e Recomendações. Acta Medica Portuguesa. 2007;20:209–14;
23. Programa Harvard Medical School Portugal. Actividade física durante a gravidez: Recomenda-se! [Em linha]. 2012 [Consult. 2014 Ag 14]. Disponível na Internet: <http://hmsportugal.wordpress.com/2012/01/21/atividade-fisica-durante-a-gravidez-recomenda-se/>;
24. Lima FR, Oliveira N. Gravidez e Exercício. Revista Brasileira de Reumatologia. 2005;45(5):188–90;
25. Dilts P V. Parto. Berkow R, Beers MH, Fletcher AJ, editors. Manual Merck - Saúde Para a Família. Oceano; 2010; p.1206–1212;
26. Ministério da Saúde. Parto [Em linha]. Portal da Saúde. 2005 [Consult. 2014 Jun 12]. Disponível na Internet: <http://www.min-saude.pt/portal/conteudos/informacoes+uteis/gravidez+e+sexualidade/parto.htm>;
27. Munõz A. El Parto [Em linha]. Psicologia infantil. 2011 [Consult. 2014 Ag 12]. Disponível na Internet: <http://www.cepvi.com/psicologia-infantil/parto.shtml#.VB6XcVfvnk9>;
28. Graça LM. Monitorização fetal intra-parto. Protocolo Medicina Materno Fetal - Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Med Materno-fetal. 2008; p.5;
29. Medipédia. Monitorização do parto [Em linha]. Medipédia - Conteúdos e Serviços de Saúde. 2014 [Consult. 2014 Ag 20]. Disponível na Internet: <http://www.medipedia.pt/home/home.php?module=artigoEnc&id=776>;
30. Medipédia. Alívio da dor no parto [Em linha]. Medipédia - Conteúdos e Serviços de Saúde. 2014 [Consult. 2014 Mai 12]. Disponível na Internet: <http://www.medipedia.pt/home/home.php?module=artigoEnc&id=772>;
31. Conde A, Figueiredo B. Preocupações de mães e pais, na gravidez, parto e pós-parto. Análise Psicológica. 2007;3:381–398;
32. Carvalho PRN de, Pereira MN. Indução do parto. Manual de Perinatologia. Perinatal; 2012; p. 235–241;
33. Dilts P V. Complicações do parto. Berkow R, Beers MH, Fletcher AJ, editors. Manual Merck - Saúde Para a Família. Oceano; 2010; p.1212– 1219;
34. Ramos S dos P. Parto [Em linha]. Gineco. 2013 [Consult. 2014 Ag 20]. Disponível na Internet: <http://www.gineco.com.br/saude-feminina/gravidez/parto/>;
35. Sedicias S. Vantagens do Parto Normal [Em linha]. Tua Saúde. 2014 [Consult. 2014 Ag 21]. Disponível na Internet: <http://www.tuasaude.com/vantagens-do-parto-normal/>;

36. Júnior A. Qual a diferença entre parto normal e cesariana [Em linha]. Jual- Fique por dentro de tudo. 2010 [Consult. 2014 Ag 12]. Disponível na Internet: <http://www.jualfiquepordentrotodotudo.com/2013/09/qual-diferenca-entre-parto-normal-e.html>;
37. Amaral EM, Sousa FLP de, Cecatti JG. Atenção ao puerpério. Manual Técnico do Pré-Natal e Puerpério - Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. 2010; p.202–209;
38. Dilts P V. Período pós-parto. Berkow R, Beers MH, Fletcher AJ, editors. Manual Merck - Saúde Para a Família. Oceano; 2010; p.1219– 1223;
39. Medipédia. Alterações no Puerpério [Em linha]. Medipédia - Conteúdos e Serviços de Saúde. 2014 [Consult. 2014 Ag 12]. Disponível na Internet: <http://www.medipedia.pt/home/home.php?module=artigoEnc&id=784>;
40. National Health Service. Feeding your baby. The Pregnancy Book; 2009; p.102–119;
41. Órfão A. 137- Registo do aleitamento materno - Relatório julho 2010-junho 2011. 2012; p.4–5;
42. Tozer TN. A administração de fármacos durante a gravidez. Berkow R, Beers MH, Fletcher AJ, editors. Manual Merck - Saúde Para a Família. Oceano; 2010; p.1201–1206;
43. Caramona M, Esteves AP, Gonçalves J, Macedo T, Mendonça J, Osswald W, et al. Fármacos e Gravidez. INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e produtos de Saúde, editor. Prontuário Terapêutico. INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e produtos de Saúde; 2012; p.539–578;
44. Ghanem F, Movahed A. Use of antihypertensive drugs during pregnancy and lactation. Cardiovascular Therapeutics. 2008 Jan;26(1):38–49;
45. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. Pharmacotherapy A pathophysiologic approach. 7^o Edição. Mc Graw Hill Medical; 2008;
46. Gamboa A, Araújo A, Lima A, Lourenço A, Godinho C, Lima C, et al. Gravidez e utilização segura de fármacos. Boletim de Farmacovigilância. 2001;5(2):1;
47. Siqueira F, Moura TR, Silva SS, Peraçoli JC. Medicamentos anti-hipertensivos na gestação e puerpério. Complementos Ciências Saúde. 2011;22(1):55–68;
48. Ministério da Saúde - Secretaria de Atenção à Saúde. Amamentação e uso de medicamentos e outras substâncias. Série A Normas e Manuais Técnicos. Editora Ms; 2010; p.10–13;
49. Caramona M, Esteves AP, Gonçalves J, Macedo T, Mendonça J, Osswald W, et al. Fármacos e aleitamento. INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e produtos de Saúde, editor. Prontuário Terapêutico. INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e produtos de Saúde; 2012; p.576–591;
50. Sociedade Europeia de Hipertensão (EHS), Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC). Hipertensão: Recomendações para o tratamento da Hipertensão Arterial. Recomendações de Bolso da ESC. 2013; p.7;
51. World Health Organization. Why Hypertension is a major public health issue. A global brief on Hypertension - Silent Killer, global public health crisis; 2013; p.9–11;
52. Polónia J, Ramalhinho V, Martins L, Saavedra J. Normas sobre Detecção, Avaliação e Tratamento da Hipertensão Arterial da Sociedade Portuguesa de Hipertensão. Revista Portuguesa de Cardiologia. 2006;25(6):649–60;

53. Gifford RW. Hipertensão arterial. Berkow R, Beers MH, Fletcher AJ, editors. Manual Merck - Saúde Para a Família. Oceano; 2010; p.114–120;
54. George FHM. Norma da Direção - Geral de Saúde: Hipertensão Arterial, definição e classificação. 2013; p.1;4;6;
55. Sociedade Portuguesa de Hipertensão. 7º Congresso Português de Hipertensão e Risco Cardiovascular Global. Notícias Diárias. 2013; p.4–6;
56. Sociedade Portuguesa de Hipertensão. Prevalência da Hipertensão Arterial e Consumo de Sal em Portugal. 2013; p.3;5;
57. Graça P. Estratégia para a redução do consumo de sal na alimentação em Portugal - Programa Nacional Promoção Alimentação Saudável. 2013; p.3–5;
58. Costa JN da. A Problemática da Hipertensão Arterial. Clínica e Terapêutica da Hipertensão Arterial. LIDEL; 1997; p.15–20;
59. Carnide C, Branquinho M, Almeida J, Barata C, Silva I. Hipertensão arterial na gravidez: considerações para o seu diagnóstico. Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa. 2008;2(1):34–7;
60. Gradiz R. Fisiopatologia do Aparelho Cardiovascular. Fisiopatologia - Fundamentos e Aplicações. LIDEL; 2007; p.355–386;
61. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy- The management of hypertensive disorders during pregnancy - NICE clinical guideline 107; 2011; p.185-200;
62. Falcão LM, Ravara L. Introdução. Clínica e Terapêutica da Hipertensão Arterial. LIDEL; 1997; p.11–13;
63. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A, Daniels J, et al. Global causes of maternal death : a WHO systematic analysis. Articles. 2014;(14):1–11;
64. Póvoa AM, Costa F, Rodrigues T, Patrício B, Cardoso F. Prevalence of hypertension during pregnancy in Portugal. Pregnancy Hypertension An International Journal Women's Cardiovascular Health. 2008;27(3):279–84;
65. Barra S, Cachulo C, Providência R, Leitão-marques A. Hipertensão arterial na grávida: o atual estado da arte. Revista Portuguesa de Cardiologia. 2012;31(6):425–32;
66. Rocha FA, Lopes J, Pereira AP, Pinto F. Tratamento da HTA na grávida - abordagem atual. Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular. 2014;39:12–13;
67. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy - The management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guideline. 2010;107:6–17;
68. Magee L, Pels A, Helewa M, Rey E, Von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. Pregnancy Hypertension An International Journal Women's Cardiovascular Health. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; 2014 Abr;4(2):105–145;
69. New York State Department of Health. Hypertensive Disorders in Pregnancy - Guideline Summary. 2013; p.10-23;

70. Tranquilli L, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens An International Journal Women's Cardiovascular Health*. 2014 Abr;4(2):97–104;
71. Doria JM. Hipertensão na gravidez - conceitos actuais. *Clínica e Terapêutica da Hipertensão Arterial*. LIDEL; 1997; p.263–272;
72. Campos A. Hipertensão na gravidez. Artigo Original - *Arquivos MAC (Maternidade Alfredo da Costa)*. 2006;p.10–13;
73. McCarthy FP, Kenny LC. Hypertension in pregnancy. *Obstetrics Gynaecology Reproductive Medicine*. Elsevier Ltd.; 2009 Mai;19(5):136–141;
74. Visser VS, Hermes W, Franx A, Koopmans CM, Van Pampus MG, Mol BW, et al. High blood pressure six weeks postpartum after hypertensive pregnancy disorders at term is associated with chronic hypertension. *Pregnancy Hypertens An International Journal Women's Cardiovascular Health*. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; 2013 Out;3(4):242–247;
75. Seely EW, Maxwell C. Cardiology patient page: Chronic hypertension in pregnancy. *Circulation - American Heart Association*. 2007 Mar 20;115(7):e188–e190;
76. Freire CMV, Tedoldi CL. Hipertensão arterial na gestação. *Direção da Sociedade Brasileira Cardiologia para Gravidez na Mulher Portadora Cardiopatia*. 2009;93(1):159–165;
77. Carson MP, Mbbs KKC. Hypertension in a woman planning pregnancy. *Practice - CMAJ*. 2014;186(2):129–131;
78. Silva AM. Hipertensão arterial da “bata branca” e hipertensão mascarada. *Revista Factores de Risco*. 2010;(18):68–71;
79. Kelley M. Triage and management of the pregnant hypertensive patient. *Journal of Nurse Midwifery*. 1999;44(6):558–571;
80. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy - NICE clinical Guideline. 2010;185–189;
81. Martel M-J, Rey E, Beauchesne M-F, Perreault S, Forget A, Maghni K, et al. Use of short-acting beta2-agonists during pregnancy and the risk of pregnancy-induced hypertension. *Journal of Allergy Clinical Immunology*. 2007 Mar;119(3):576–582;
82. Hall D, Gebhardt S, Theron G, Grové D. Pre-eclampsia and gestational hypertension are less common in HIV infected women. *Pregnancy Hypertens An International Journal Women's Cardiovascular Health*. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; 2014 Jan;4(1):91–96;
83. Reis IP, Sousa A. Patologias médicas na gravidez e no puerpério. Campos L, editor. *Protocolos de Medicina Interna*. LIDEL; 2013; p.213–219;
84. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *American Journal Obstetrics Gynecology* ; 2009 Mai;200(5):481.e1–7;
85. Pascoal F. Hipertensão e gravidez. *Revista Brasileira Hipertensão*. 2002;9(3):256–261;

86. Goulart V, Resende RR. Cuidados na gravidez: Você Sabe o que é Pré-Eclâmpsia? [Em linha]. NanoCeel News. 2014 [Consult. 2014 Set 9]. Disponível na Internet: <http://www.institutonanocell.org.br/cuidados-na-gravidez-voce-sabe-o-que-e-pre-eclampsia/>;
87. Hunt JS, Petroff MG, McIntire RH, Ober C. HLA-G and immune tolerance in pregnancy. FASEB Journal - Journal Federation American Societies Experimental Biology [Em linha]. 2005;19(7):681–693. [Consult. 2014 Set 9] Disponível na Internet: <http://www.fasebj.org/content/19/7/681.full>;
88. Borges A, Costa A. Terapêutica da Hipertensão Crônica na Mulher. Abordagem na fase Préconcepcional, durante a Gravidez e Puerpério. Arquivos Maternidade Alfredo da Costa. 2008; p.24–29;
89. Hossain N, Khan N, Shah N, Shah T, Butt S, Khanani R. Spot urine protein–creatinine ratio and 24-h urine protein excretion: Diagnostic accuracy in women with pre-eclampsia. Pregnancy Hypertens An International Journal Women’s Cardiovascular Health. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; 2013 Jan;4(1):87–90;
90. Mukherjee R, Ray CD, Ray S, Dasgupta S, Chaudhury K. Altered metabolic profile in early and late onset preeclampsia: An FTIR spectroscopic study. Pregnancy Hypertens An International Journal Women’s Cardiovascular Health. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; 2013 Jan;4(1):70–80;
91. George FHM. Ecodoppler no contexto da realização de exames ecográficos. Norma da Direção-Geral da Saúde. 2011; p.3;
92. Dias C. Vigilância pré-natal e decisão do parto. Nascer e Crescer - Revista Pediátrica do Centro Hospitalar do Porto. 2012;21(3):159–166;
93. Ordem dos Farmacêuticos. Normas de Orientação Terapêutica; 2011; p.16-20;
94. Souza AR, Amorim MR, Costa AAR, Neto CN. Tratamento Anti-Hipertensivo na gravidez. Acta Medica Portuguesa. 2010;23:77–84;
95. Hoffman BB. Terapia da Hipertensão. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11th ed. AMGH Editora; 2010; p.757–778;
96. Meidahl Petersen K, Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M, Brødbæk K, Køber L, et al. β -Blocker treatment during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a nationwide population-based cohort study. BMJ Open. 2012 Jan;2(4):1–7;
97. Xie R, Guo Y, Krewski D, Mattison D, Walker MC, Nerenberg K, et al. Association between labetalol use for hypertension in pregnancy and adverse infant outcomes. European Journal Obstetrics Gynecology Reproductive Biology. Elsevier Ireland Ltd; 2014 Abr;175:124–128;
98. Clode N, Jorge CC, Graça LM da, editors. Pré-eclâmpsia/eclâmpsia/S.HELLP. Normas de actuação na urgência de obstetrícia e ginecologia - Hospital Santa Maria. 2ª ed. Bayer HealthCare; 2012; p.175–188;
99. Podymow T, August P. Update on the use of antihypertensive drugs in pregnancy. Hypertens - Journal American Heart Association. 2008 Mai;51(4):960–969;
100. Orbach H, Matok I, Gorodischer R, Sheiner E, Daniel S, Wiznitzer A, et al. Hypertension and antihypertensive drugs in pregnancy and perinatal outcomes. American Journal Obstetrics Gynecology. Elsevier Inc.; 2013 Abr;208(4):301.e1–6;

101. Koren G. Systematic review of the effects of maternal hypertension in pregnancy and antihypertensive therapies on child neurocognitive development. *Reproductive Toxicology*. Elsevier Inc.; 2013 Ag;39:1–5;
102. Delgado De Pasquale S, Velarde R, Reyes O, De La Ossa K. Hydralazine vs labetalol for the treatment of severe hypertensive disorders of pregnancy. A randomized, controlled trial. *Pregnancy Hypertens An International Journal Women's Cardiovascular Health*. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; 2013 Jan;4(1):19–22;
103. Corretivos de volémia e alterações electrolíticas. *Prontuário Terapêutico*. INFARMED-Autoridade Nacional do Medicamento e produtos de Saúde; 2013; p.436;
104. Neto CN, Souza ASR de, Amorim MMR. Tratamento da pré-eclâmpsia baseado em evidências. *Revista Brasileira Ginecologia e Obstetrícia*. 2010;32(9):459–458;
105. Al-balas M, Bozzo P, Einarson A. Motherisk Update - Use of diuretics during pregnancy. *Canadian Family Physician*. 2009;55:44–45;
106. Graça LM. Indução da maturação fetal com corticosteroides. *Protocolo Medico Materno Fetal - Sociedade Portuguesa Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal*. 2008; p.1–2;
107. Pascoal IF, Atallah AN. Hipertensão e a Gestação. *Actualização em Hipertensão Arterial - Clínica, Diagnóstico e Terapêutica*. Atheneu; 2000; p.183–192;
108. World Health Organization. WHO recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. *World Health Organization*; 2011; p.8-27;
109. World Health Organization. Guideline: Calcium supplementation in pregnant women. *World Health Organization*; 2013; p.2-3;
110. Nestler A, Rylander R, Kolisek M, Nielsen T, Ödman N, Vormann J, et al. Blood pressure in pregnancy and magnesium sensitive genes. *Pregnancy Hypertens An International Journal Women's Cardiovascular Health*. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; 2013 Jan;4(1):41–45;
111. Jebbink J, Wolters A, Fernando F, Afink G, Van der Post J, Ris-Stalpers C. Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome - a review. *Biochimica Biophysica Acta*. 2012 Dec;1822(12):1960–1969;
112. Fenton C, Hobson SR, Wallace EM, Lim R. Future therapies for pre-eclampsia: beyond treading water. *Australian New Zealand Journal Obstetrics Gynaecology*. 2013 Fev;54(1):3–8;
113. Karthikeyan VJ, Lip GYH, Lane D, Blann AD. Angiogenin and apoptosis in hypertension in pregnancy. *Pregnancy Hypertens An International Journal Women's Cardiovascular Health*. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; 2011 Jul;1(3-4):191–196;
114. White WM, Turner ST, Bailey KR, Mosley TH, Kardia SLR, Wiste HJ, et al. Hypertension in pregnancy is associated with elevated homocysteine levels later in life. *American Journal Obstetrics Gynecology*. Elsevier Inc; 2013 Nov;209(5):454.e1–7;
115. Dragun D, Philippe A. From mother to child -transplacental effect of AT1R-AA in preeclampsia. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010 Jun;25(6):1774–1776;
116. Schol PBB, Güzel C, Steegers E. P, de Krijger RR, Luiders TM. Trophoblast calcyclin is elevated in placental tissue from patients with early pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens An International Journal Women's Cardiovascular Health*. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; 2013 Jan;4(1):7–10;

117. Campos CB, Marques TM, Pereira RW, Sandrim VC. Reduced circulating miR-196b levels is associated with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens An International Journal Women's Cardiovascular Health*. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; 2013 Jan;4(1):11–13;
118. Karaman E, Karaman Y, Alkiş İ, Han A, Yıldırım G, Ark HC. Maternal serum CA-125 level is elevated in severe preeclampsia. *Pregnancy Hypertens An International Journal Women's Cardiovascular Health*. 2013 Jan;4(1):29–33.

Anexo 1- Alterações analíticas fisiológicas durante os três trimestres da gravidez nos principais sistemas: hematológico, renal, respiratório, gastrointestinal e endócrino. **Adaptado de:** Charles *et al*, 2014 (8)

Sistema	Teste	Não grávida	1º Trimestre	2º Trimestre	3º Trimestre
Hematológico	Hemoglobina (HB) (g/dl)	12,0-14,0	10,8-14,0	10,0-13,2	10,4-14,0
	Hematócrito (Htct) %	36,0-44,0	31,2-41,2	30,1-38,5	31,7-40,9
	Plaquetas (1000/mm ³)	140-450	149-337	135-375	121-373
	Leucócitos (1000/mm ³)	4,1-11,2	3,9-11,9	5,0-12,6	5,3-12,9
	Fibrinogénio (g/L)	1,3-4,0	-	-	3,13-5,53
Renal	Sódio (mmol/L)	135-145	131-139	133-139	133-139
	Potássio (mmol/L)	3,5-5,0	3,4-4,8	3,5-4,7	3,7-4,7
	Creatinina (µmol/L)	50-100	25-79	25-74	23-93
	Ureia nitrogenada (mmol/L)	6-20	-	6,1-12,1	5,4-15,8
	Ácido úrico (µmol/L)	80-350	73-231	118-250	144-360
Respiratório	pH	7,35-7,45	7,40-7,46	-	-
	Pao ₂ (mm Hg)	80-95	73-105	-	-
	PaCO ₂ (mm Hg)	35-45	26-32	-	-
	HCO ⁻³ (mEq/L)	22-26	18-26	-	-
Gastrointestinal	Total albumina (g/L)	35-47	33-43	29-37	28-36
	Total proteínas (g/L)	60-80	58-72	56-61	52-65
	Total Fosfatase alcalina (U/L)	41-133	22-91	33-97	73-267
	Alanina transaminase	0-35	4-28	4-28	0-28
	Aspartato transaminase	0-35	4-30	1-32	2-37
	Amílase (U/L)	20-110	11-97	19-92	22-97
	Lactato desidrogenase (U/L)	88-230	217-506	213-525	227-622
Endócrino	Total tiroxina (T ₄) (nmol/L)	64-142	61-153	78-150	59-147
	Total Triiodotironina (T ₃) (nmol/L)	1,5-2,9	1,1-2,7	1,4-3,0	1,6-2,8
	T ₄ livre (pmol/L)	Consoante o método	8,8-16,8	4,8-15,2	3,5-12,7
	Tirotropina (mU/L)	0,4-6,0	0-4,4	0-5,0	0-4,2
	Cortisol (nmol/L)	140-550	203-632	391-1407	543-1663
	Cálcio ionizado (mmol/L)	1,1-1,3	1,13-1,33	1,13-1,29	1,14-1,38

Anexo 2 - Classificação do potencial risco associado ao uso de medicamentos na gravidez, segundo a classificação da FDA. **Fonte:** Siqueira *et al*, 2011; INFARMED, 2013 (43,47)

Categoria	Descrição
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 teratogénicos 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 teratogénicos 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 teratogénese, o que claramente supera o possível benefício em mulheres grávidas. Os medicamentos dessa categoria estão contraindicados em mulheres que estão ou possam estar grávidas.

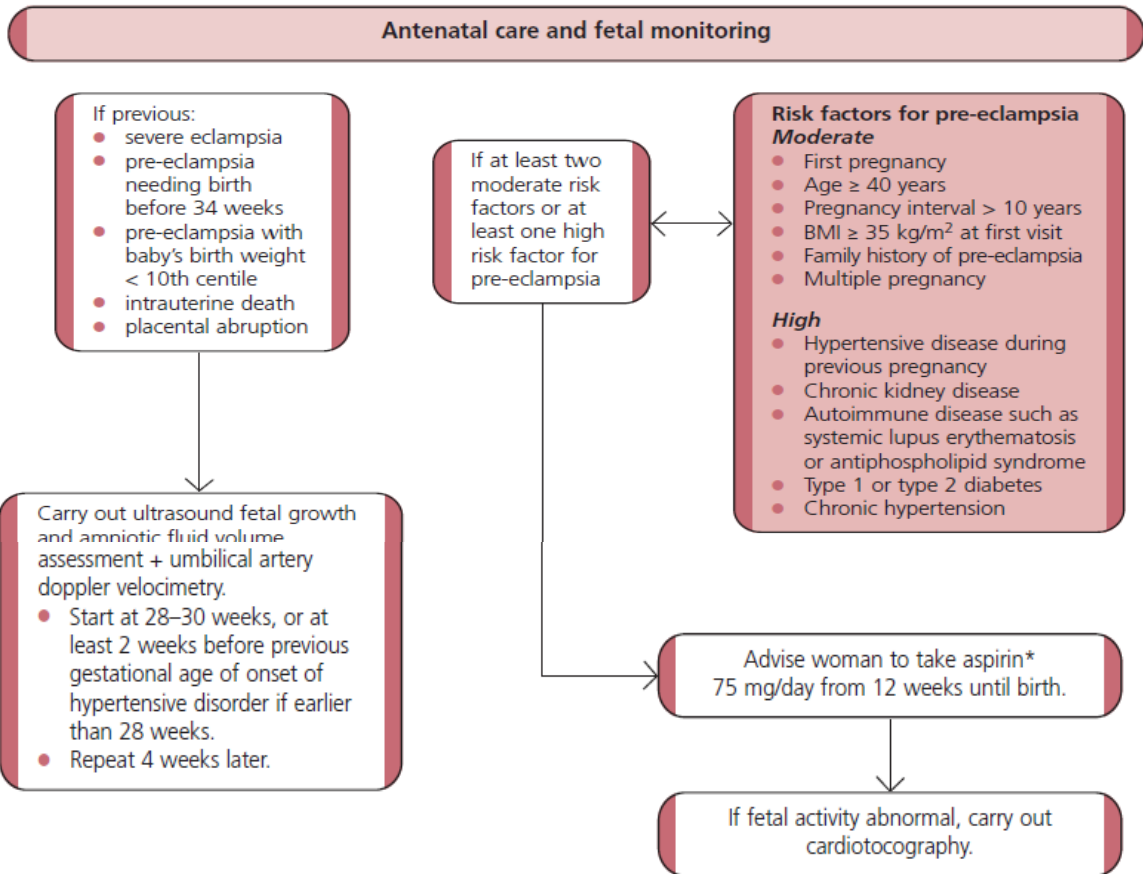
Anexo 3 – Parâmetros a medir para monitorização ou diagnóstico de mulheres com manifestações hipertensivas na gravidez. **Adaptado de:** ISSPH, 2014 (70)

Parâmetros para o diagnóstico	Descrição numa mulher com PE	Descrição numa mulher com outras condições
Testes a nível materno		
Teste à urina		
Urinalise (rotina e microscópica com/sem testes adicionais de proteinúria)	Proteinúria sem células vermelhas do sangue (CVS) ou cálculos	<ul style="list-style-type: none"> - Hemoglobinúria: anemia hemolítica; - Só CVS: pedras renais, necrose cortical renal (associado com dor nas costas e oligúria/anúria); - CVS e/ou cálculos estão associados com outras doenças renais e crise esclerodérmica renal e púrpura trombocitopénica trombótica; - Bactéria: infeção do trato urinário (ITU) ou bacteriúria assintomática; - Proteinúria geralmente está ausente em causas secundária de HTA, como feocromocitoma, hiperaldosteronismo, hipertireoidismo, coarctação da aorta e síndromes de abstinência.
Saturação do oxigénio		
Oximetria de pulso	Saturação de oxigénio (SpO ₂) <97% associado a um aumento de risco de complicações severas (incluindo não respirar)	Pode diminuir em qualquer outra complicação respiratória (por exemplo, embolismo pulmonar)
Contagem completa de células vermelhas e esfregaço de sangue		
Hemoglobina	<ul style="list-style-type: none"> - ↑ devido à depleção do volume intravascular; - ↓ se hemólise microangiopática (com HELLP). 	<ul style="list-style-type: none"> - ↑ devido à depleção do volume por outra causa (vómito); - ↓ se hemólise microangiopática tiver origem noutra causa; - ↓ com anemia crónica (nutricional ou mielodisplásica); - ↓ com sangramento agudo devido a outra causa.
Contagem das células brancas	↔	<ul style="list-style-type: none"> - ↑ devido a neutrofilia normal numa gravidez; - ↑ com a inflamação/infeção; - ↑ com corticosteróides.
Contagem de plaquetas	↓ - associado a efeitos adversos maternos	- ↓ com trombocitopenia trombótica, síndrome do anticorpo antifosfolipídico (SAF), esteatose hepática aguda da gravidez (EHAG), mielodisplasia.
Esfregaço de sangue	Fragmentação das células vermelhas do sangue	Microangiopatia devido a causas mecânicas (valvopatia cardíaca, hemangioma cavernoso), coagulação intravascular disseminada (CID) ou outros distúrbios da função endotelial (p.e, HTA maligna e vasculite).

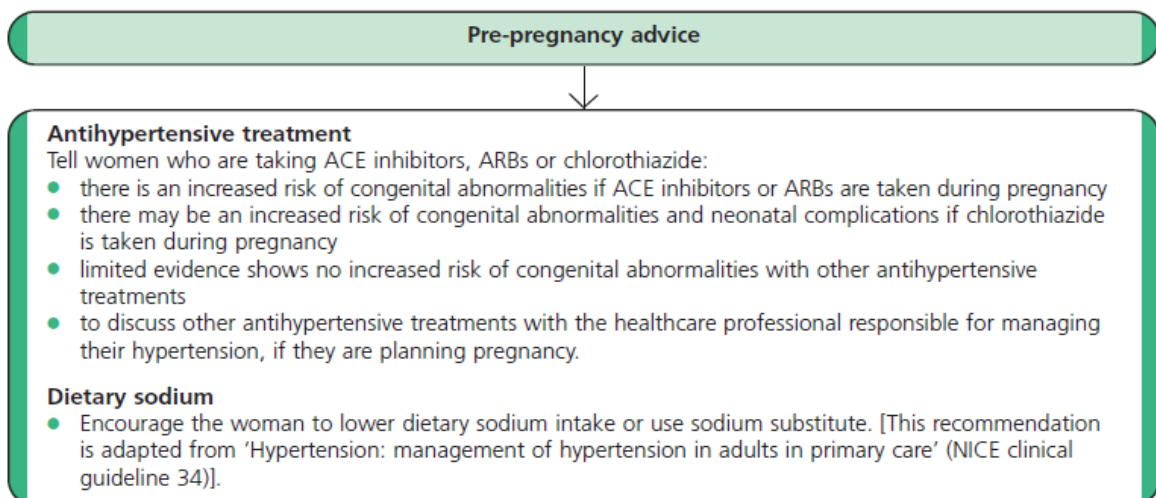
Testes de coagulação		
Tempo de protrombina e Tempo parcial de tromboplastina	↑ com o CID e usualmente associada com o deslocamento da placenta - ↑ associado com efeitos adversos maternos.	Talvez ↑ na SAF, CID ou de outras causas incluindo sepsis, embolismo do líquido amniótico, natimorto, hemorragia massiva, hemangioma, choque.
Fibrinogénio	↓	- ↓ com todas as causas de CID, incluindo hemorragia massiva e distúrbios genéticos; - ↓ mais acentuada com EHAG do que com HELLP.
Bioquímica sérica		
Creatinina	↑ com hemoconcentração e/ou insuficiência renal - ↑ associado a efeitos adversos maternos.	↑ devido a doença renal crónica ou aguda
Ácido úrico	↑ - associado com efeitos adversos maternos	↑ com a desidratação, medicação e devido a causas genéticas
Glucose	↔	↓ com EHAG e terapêutica com insulina
Aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT)	↑ - associado com efeitos adversos maternos	- ↑ com EHAG e outras evidências de PE-E mas menos graves; - Pode aumentar em outras condições obstétricas (colestase intra-hepática da gravidez) ou em outras causas não associadas à gravidez (hepatite ou colecistite).
Lactato desidrogenase (LDH)	↑ que pode ser importante- pode estar associado a efeitos adversos maternos	↑ com EHAG, hemólise intravascular
Bilirrubina	↑ - não conjugada na hemólise ou conjugada numa disfunção hepática	↑ com EHAG, ↑ com anemia hemolítica, e outras doenças do fígado, doenças genéticas
Albumina	↓ - associada com efeitos adversos maternos e perinatais	↓ na síndrome nefrítica, infusão com cristalóides, malnutrição, etc.
Testes a nível fetal		
Dopplervelocimetria da artéria umbilical	- Não há anormalidade nos resultados que sejam a causa de disfunção placentar; - Detalhe unilateral/bilateral, ou índice de pulsatilidade elevado ou índice de resistência poderá suportar o diagnóstico de uma insuficiência placentar, incluindo a PE.	
Monitorização fetal	Frequência cardíaca fetal anormal ou atípica	
Bolsa do líquido amniótico	Oligohidramnios associado a efeitos adversos perinatais	
Ultrassonografia para seguir o crescimento fetal	Usualmente acontece restrição do crescimento fetal	
Doppler da artéria umbilical	Aumento da resistência, o fluxo diastólico ausente ou reverso	
Doppler do ducto venoso	Aumento da resistência	
Doppler da artéria cerebral média	Redistribuição cerebral (diminuição da resistência ou “efeito do cérebro poupador”). Pode ser perdido em casos extremos antes de morte fetal	

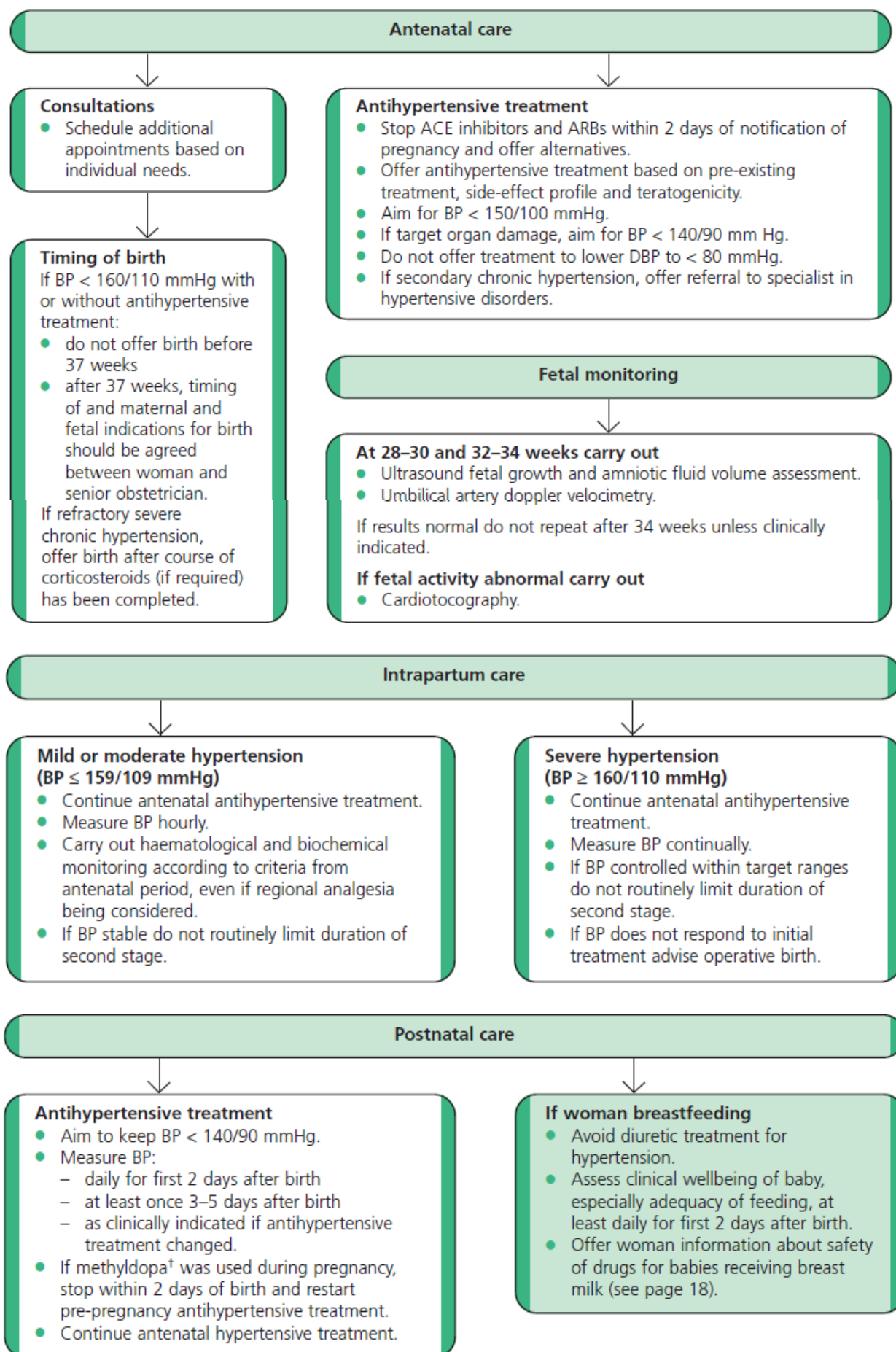
Anexo 4 – Planos de intervenção e seguimento de mulheres grávidas com hipertensão, incluindo no período pré-natal, durante a gestação e no puerpério. Cada intervenção está adequada ao tipo de manifestação hipertensiva e consoante o risco para o seu desenvolvimento. **Fonte:** NICE, 2010 (67)

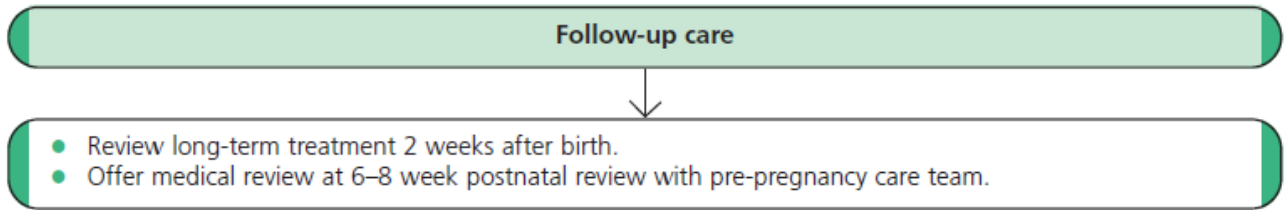
Moderate and high risk of pre-eclampsia



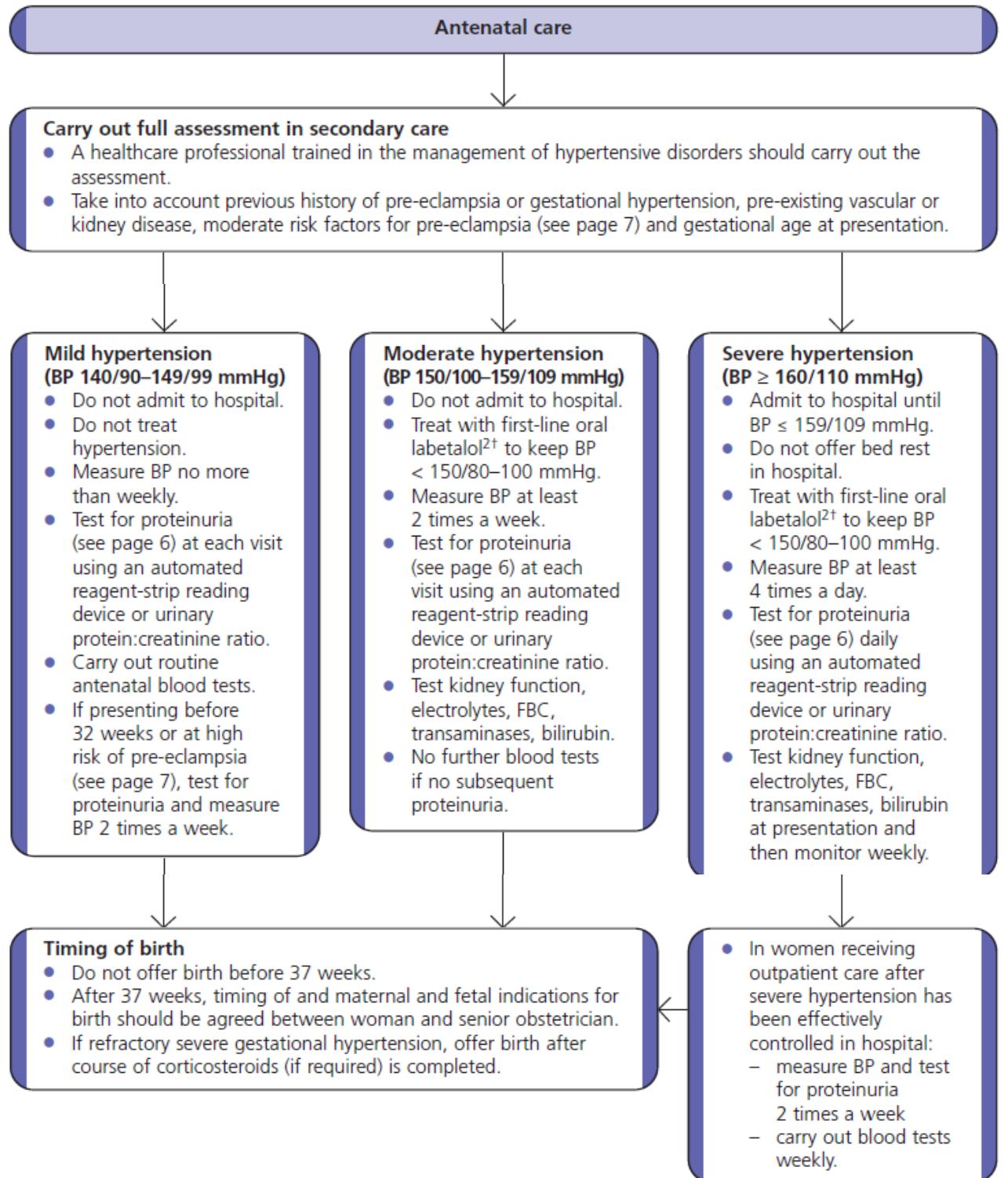
Chronic hypertension

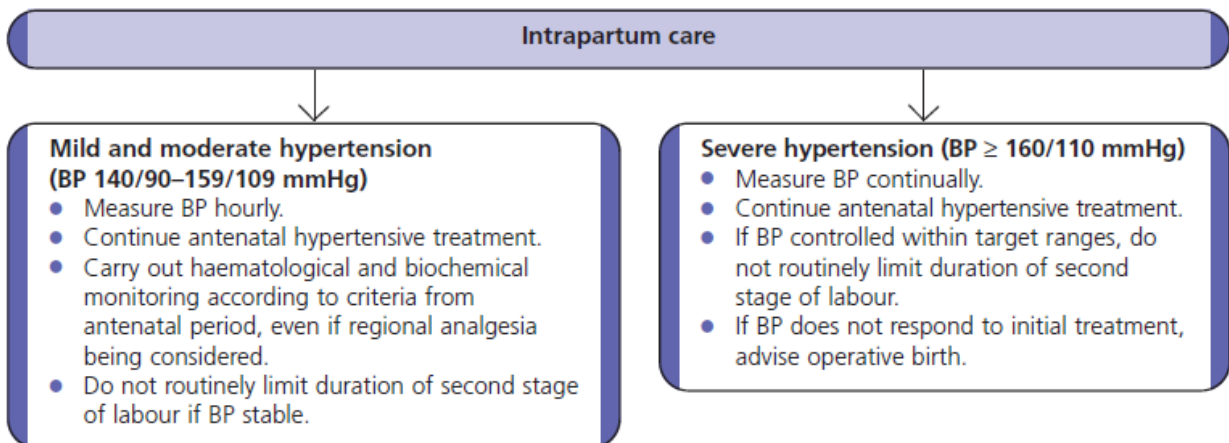
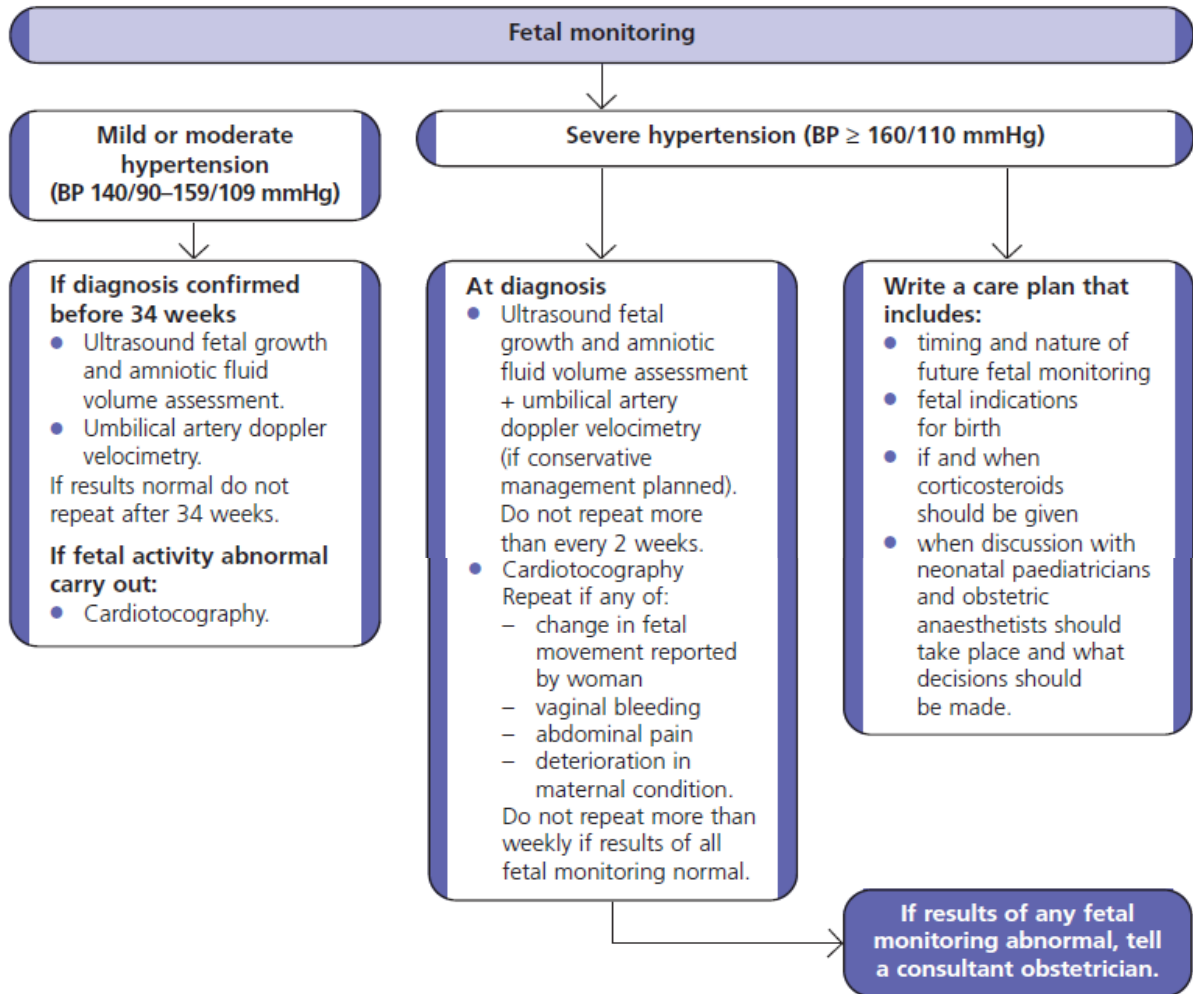


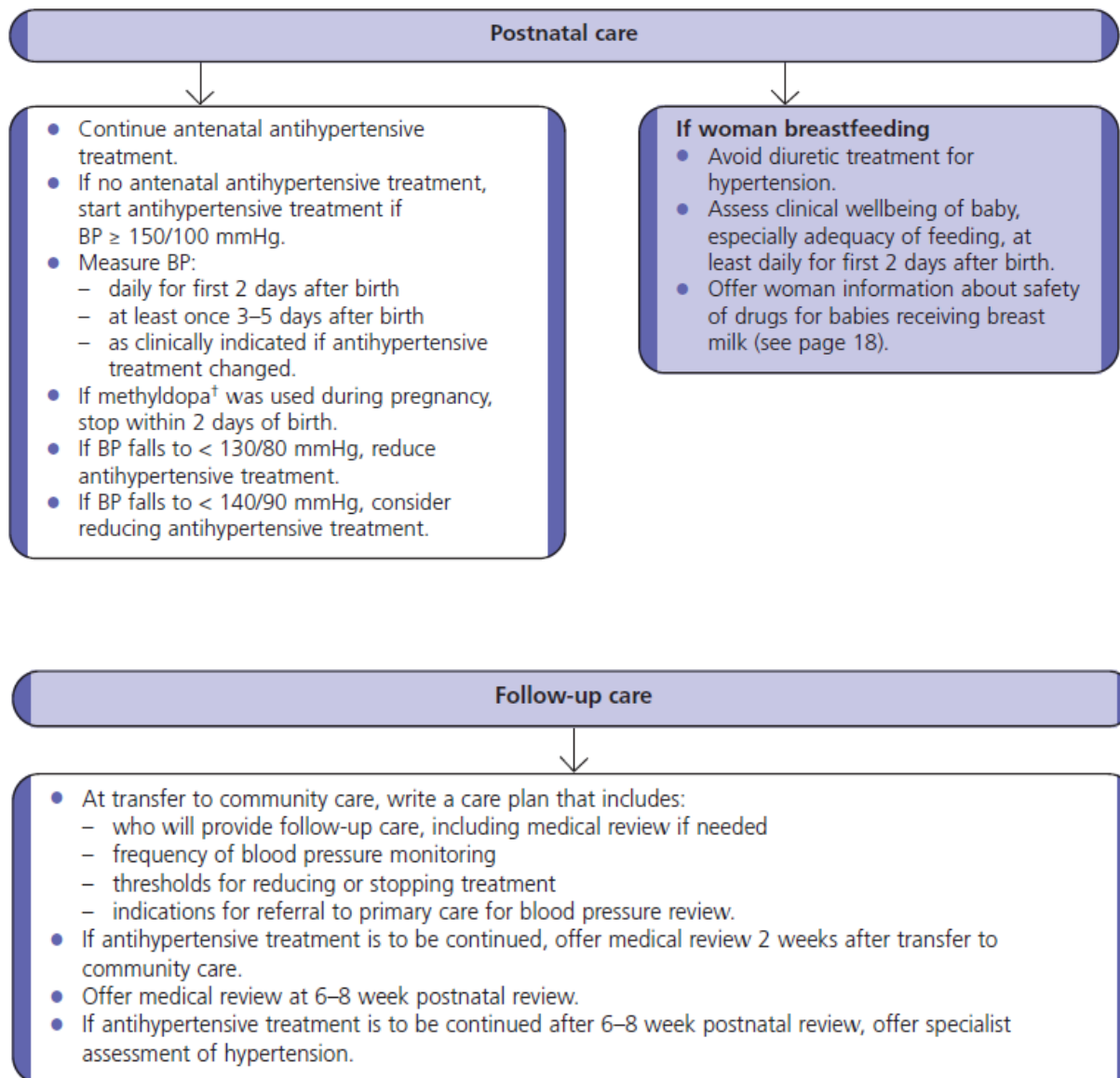




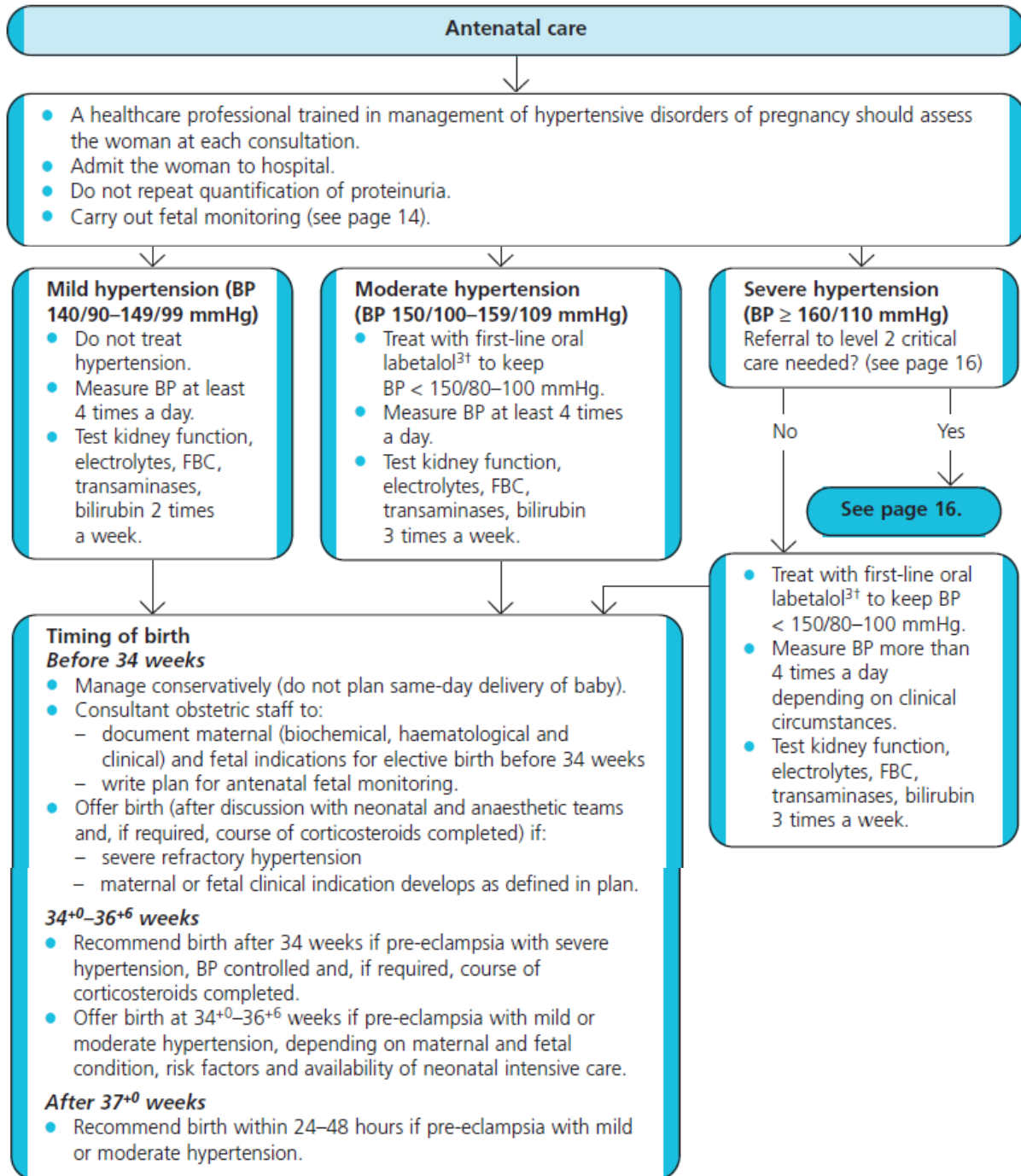
Gestational hypertension

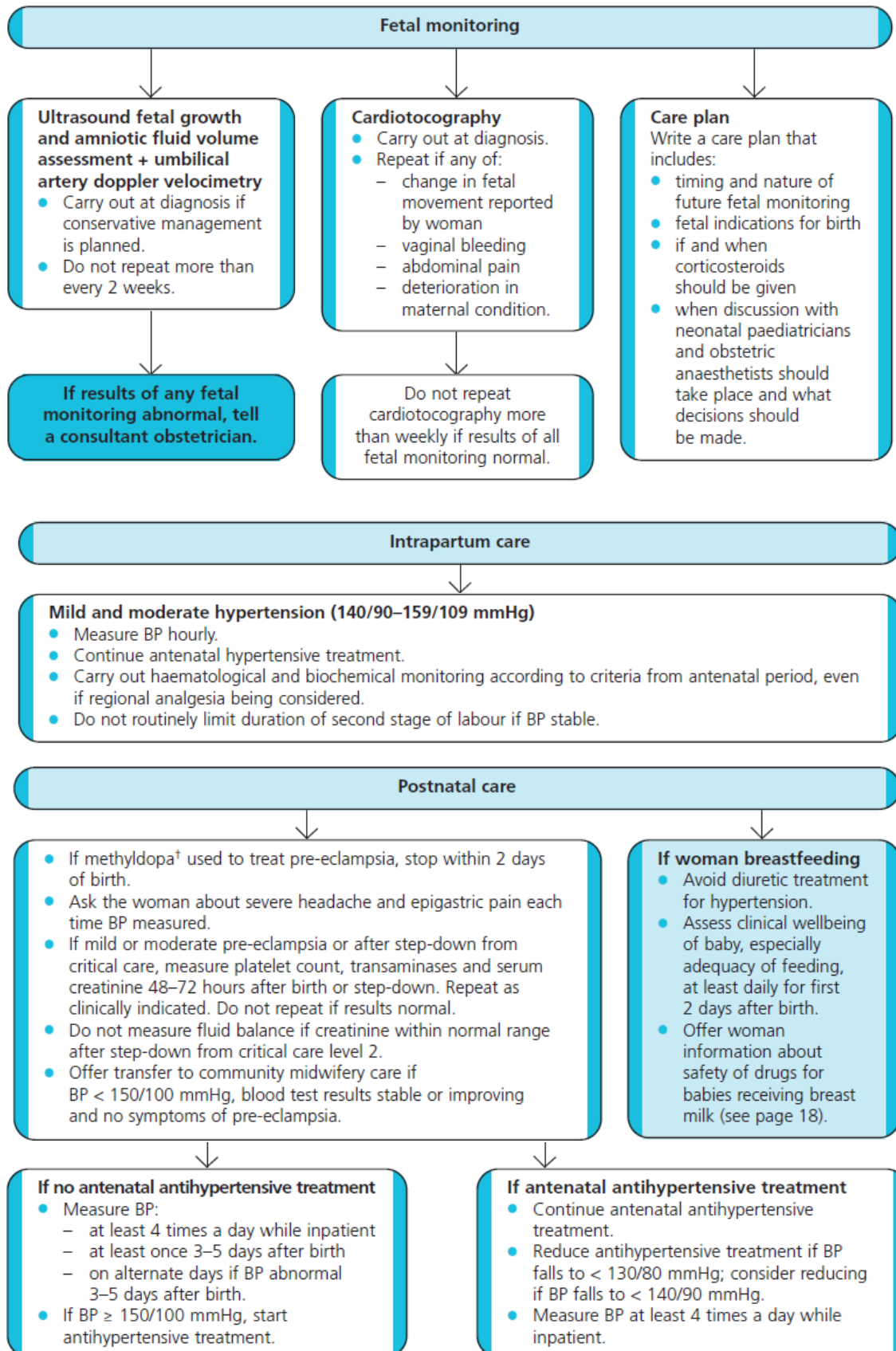


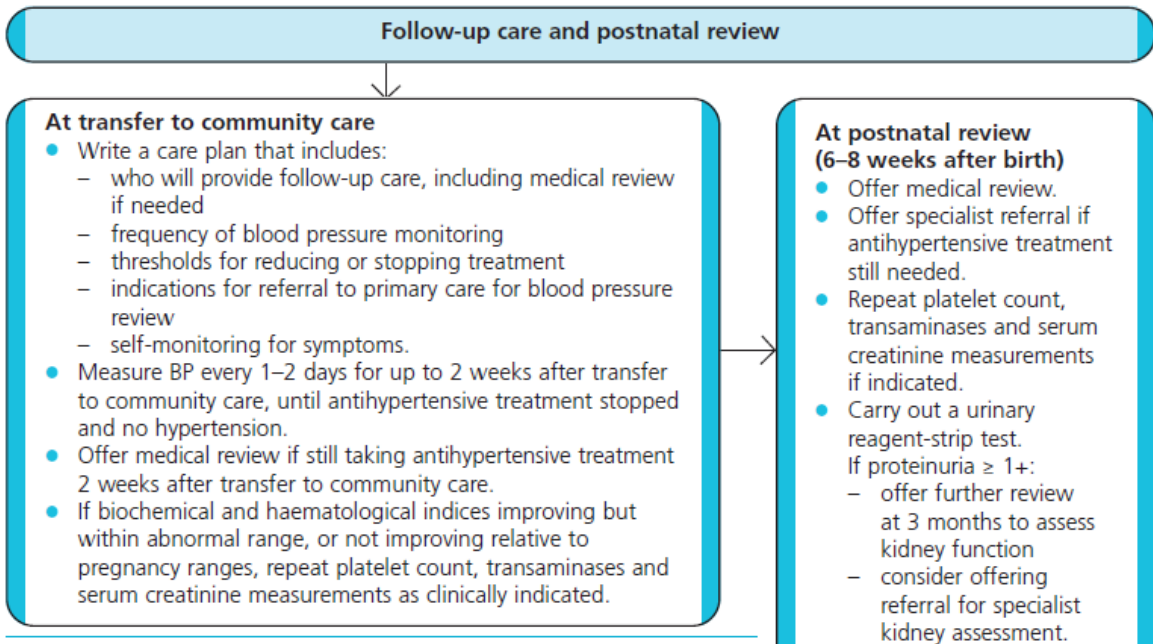




Pre-eclampsia







Severe hypertension, severe pre-eclampsia and eclampsia in critical care

