

Terapêutica Anti Hipertensora na Grávida

Sara Filipa Machuco Godinho

Dissertação

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Dissertação realizada sob orientação e coorientação de:

Professora Doutora Isabel Maria Pires Sebastião Ramalinho

Professor Doutor João Pedro Fidalgo Rocha

2014

Terapêutica Anti Hipertensora na Grávida

Sara Filipa Machuco Godinho

Dissertação

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Dissertação realizada sob orientação e coorientação de:

Professora Doutora Isabel Maria Pires Sebastião Ramalhinho

Professor Doutor João Pedro Fidalgo Rocha

2014

Terapêutica Anti Hipertensora na Grávida

Declaração de Autoria:

“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, devidamente incluída neste documento.”

Sara Filipa Machuco Godinho

Copyright©

“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.”

“O conhecimento torna a alma jovem e diminui a amargura da velhice.

Colhe, pois, a sabedoria. Armazena suavidade para o amanhã.”

Leonardo da Vinci

Agradecimentos

À Professora Doutora Isabel Ramalinho, por se ter, prontamente, disponibilizado a prestar a sua grande ajuda na orientação da presente dissertação, pela sua enorme disponibilidade, dedicação, entusiasmo e força. E, também, pela sua contribuição, ao longo do curso, para que o entusiasmo e paixão por esta profissão se fosse tornando cada vez maior.

Ao Professor Doutor João Rocha pela sua coorientação nesta dissertação.

Ao Dr. Pedro Godinho, ao Dr. João Godinho e à Professora Mestre Rute Perdigão, a quem humildemente agradeço por aceitarem rever esta dissertação, dando sugestões sempre que necessário, contribuindo para a credibilidade da mesma.

À Dr.^a Ana Beatriz Godinho pela sua disponibilidade constante em rever a dissertação, dando, sempre, as suas sugestões, pela cedência de material bibliográfico, contribuindo para o rigor científico nesta dissertação.

A todos os professores da Universidade do Algarve que contribuíram para a minha formação, o meu agradecimento.

À minha amiga Filipa, pela sua ajuda na integração no 1º ano, pela grande amiga que se tornou, pelo seu companheirismo e pelo seu sempre e total apoio em todos os momentos. À Luísa, pelos passeios, pelas gargalhadas, pelas lágrimas, pela cumplicidade, pelos dias e longas noites de estudo, pelo apoio mútuo, pela grande ajuda que me prestou no momento que eu mais precisei, e na realização desta dissertação, dando sempre brilhantes ideias e, essencialmente, pela sua grande amizade e companheirismo. Ao Pedro, pela ajuda informática. À Adriana e à Sofia pela companhia nos últimos tempos da faculdade. Ao Francisco e ao Ivo pela ajuda no momento que mais precisei de todos. À minha “prima” Luísa, pelo seu constante apoio.

À equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar de Setúbal por me ter recebido de forma tão acolhedora e um agradecimento muito especial à Dr.^a Isabel Chaves, diretora dos Serviços Farmacêuticos e à Dr.^a Maria João Mota por toda a disponibilidade e ajuda ao longo do estágio nos respetivos Serviços Farmacêuticos.

Ao Armando, por me ter ajudado a crescer pessoal e profissionalmente e por me ter ajudado a percorrer este longo caminho, sempre com uma palavra de aconchego e de apoio.

À minha família, pelo seu constante e incondicional apoio e, principalmente, aos meus pais.

Um bem-haja a todos!

Resumo

A hipertensão arterial (HTA) é a complicação médica mais comum da gravidez. No geral, a HTA surge em 10% das gestações e é das complicações com maior responsabilidade pela mortalidade e morbidade materna e perinatal.

A hipertensão durante a gravidez pode assumir-se através de duas diferentes formas: hipertensão gestacional (surgindo após a vigésima semana de gestação) ou hipertensão crónica (quadro hipertensivo pré-gestacional ou que surge até à vigésima semana de gravidez). Assume-se que existe um quadro hipertensivo quando a pressão arterial sistólica (PAS) se encontra acima de 140mmHg e/ou a pressão arterial diastólica (PAD) está acima de 90mmHg, e a presença destas tenha sido detetada em duas observações, espaçadas por um intervalo mínimo de 6h.

O estudo da terapêutica anti hipertensora na grávida torna-se importante, pois desta condição patológica podem advir graves efeitos adversos como: restrição do crescimento fetal, morte fetal e descolamento prematuro da placenta. As classes de fármacos anti hipertensores mais utilizadas são: bloqueadores β , bloqueadores da entrada de cálcio e alguns vasodilatadores diretos.

A presente dissertação tem como objetivo fazer uma revisão da literatura no que concerne a terapêutica anti hipertensora na grávida, referindo-se previamente ao estado gestacional, aos estados hipertensivos na gravidez e seus problemas, abordando, por fim, a intervenção farmacêutica neste tema. Para tal, realizou-se uma pesquisa de material bibliográfico entre dezembro de 2013 e setembro de 2014, tendo-se consultado livros, revistas e artigos científicos e suas respetivas referências bibliográficas. Todo o material foi lido na íntegra e dividido por temas, como por exemplo: alterações fisiológicas na gravidez, hipertensão na grávida e fármacos anti hipertensores. O acesso aos artigos foi realizado através do PubMed (US National Library of Medicine) e da sua opção “*related articles*”, da B-On (biblioteca do conhecimento on-line – Fundação para a Computação Científica Nacional) e do Google Académico.

Palavras-Chave: gravidez, hipertensão arterial, hipertensão crónica, hipertensão gestacional e medicamentos anti hipertensores.

Abstract

Arterial hypertension (AHT) is the most common medical problem during pregnancy. Overall, AHT appears in 10% of pregnancies and significantly contributes to maternal mortality and perinatal morbidity, among other problems.

Hypertension in pregnancy can occur in two different ways: the so-called gestational hypertension, wherein hypertension appears only after the twentieth week of pregnancy or; chronic hypertension, either when there was already a pre-gestational hypertension or when it emerged throughout the first twenty weeks of pregnancy. Hypertension is characterized by systolic blood pressure above 140 mmHg and / or diastolic blood pressure above 90 mmHg, and this/these should be detected at two points spaced by a minimum interval of 6 hours.

The need for anti hypertensive therapy in pregnant women should be carefully assessed since serious adverse effects, such as fetal growth restriction, fetal death or placental abruption, may arise from this pathological condition. The most commonly used classes of anti-hypertensive drugs are: β -blockers, calcium channel blockers, some vasodilators and some diuretics.

This dissertation aims at reviewing the literature regarding anti hypertensive therapy in pregnancy; it starts with the prior to pregnancy status, proceeds to hypertensive states during pregnancy and the problems they raise and ends discussing the appropriate pharmaceutical intervention to address these medical issues. To this end, we carried out a thorough research, which included publications (dated between December 2013 and September 2014), books, scientific articles and their respective references, as well as scientific journals. All materials were read in full and divided by topics such as: physiological changes in pregnancy, hypertension in pregnancy and anti hypertensive drugs. Access to the articles was obtained through B-On and PubMed websites (the "related articles" option of the latter was used as an additional literature source).

Keywords: anti hypertensive drugs, chronic hypertension, hypertension, gestational hypertension and pregnancy.

Índice

Introdução	1
1. Fisiologia da Pressão Arterial	3
2. Gravidez e Alterações Fisiológicas: a hipertensão na grávida	4
2.1. Gravidez e Alterações Fisiológicas	4
2.2. Definição de Hipertensão Arterial na gravidez: Prevalência; Classificação e Terminologia	11
2.3. Consequências da Hipertensão Durante e Após a Gestação	13
2.4. Efeitos da Gravidez na Hipertensão Arterial	15
3. Hipertensão Gestacional e Hipertensão Crónica na Grávida	16
3.1. Hipertensão Gestacional	16
3.2. Hipertensão Crónica	16
4. Terapêutica Anti Hipertensora na Grávida	20
4.1. Utilização de Medicamentos na Gravidez: classificação do grau de risco dos medicamentos	20
4.2. Classes de Fármacos Anti hipertensores Utilizados na Gravidez	26
4.3. Terapêutica da Hipertensão Arterial durante a Gravidez: Fármacos Anti hipertensores Utilizados na Gravidez	29
5. Intervenção Farmacêutica	42
Conclusão	49
Referências Bibliográficas	51

Índice de Figuras

Figura 1.1. - Ilustração dos fenómenos de sístole e diástole. _____	3
Figura 3.1. - Classificação das grávidas hipertensas crónicas em grupos de alto e de baixo Risco. _____	18
Figura 4.1. – Suscetibilidade a estímulos teratogénicos durante a gestação. _____	23
Figura 4.2 – Protocolo de atuação na hipertensão crónica. _____	34
Figura 4.3 – Estrutura química da hidrlazina. _____	35
Figura 4.4 – Estrutura química do labetalol. _____	36
Figura 4.5 – Estrutura química da nifedipina. _____	39
Figura 4.6 – Estrutura química da metildopa. _____	41
Figura 5.1. – Fluxograma de intervenção farmacêutica na grávida hipertensa e normotensa. _____	43
Figura 5.1. – Fluxograma de intervenção farmacêutica na grávida hipertensa e normotensa (continuação). _____	44

Índice de Quadros

Quadro 3.1 – Causas da hipertensão crónica secundária. _____	17
Quadro 4.1. – Características dos fármacos que condicionam a passagem pela barreira placentária. _____	21
Quadro 4.2. – Características do feto que afetam a resposta aos fármacos. _____	22
Quadro 4.3. – Segmentação dos medicamentos quanto às suas ações sobre o feto. _____	24
Quadro 4.4. – Alterações fisiológicas da grávida que podem afetar a farmacocinética dos medicamentos. _____	25
Quadro 4.5. – Classes e respetivas subclasses de fármacos anti hipertensores. _____	27

Índice de Tabelas

Tabela 2.1. - Resumo das alterações fisiológicas da gravidez. _____	10
Tabela 2.2. - Classificação da pressão arterial em mulheres grávidas e não grávidas. _____	13
Tabela 4.1. – Modos de administração de hidralazina. _____	36
Tabela 4.2. – Posologia, utilização e administração dos fármacos medildopa e nifedipina para tratamento continuado da hipertensão arterial severa/grave na gravidez. _____	39
Tabela 5.1. – Variações de peso durante a gravidez. _____	47

Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AINES – Anti-inflamatórios Não Esteroides

AUE – Autorização de Utilização Especial

ANF – Associação Nacional de Farmácias

CEDIME – Centro de Informação sobre Medicamentos da Associação Nacional de Farmácias

EUA – Estados Unidos da América

EV - Endovenoso

FDA – *Food and Drugs Administration*

HTA – Hipertensão Arterial

HSM – Hospital de Santa Maria

IMC – Índice de Massa Corporal

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

PA – Pressão Arterial

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PE – Pré-eclâmpsia

Introdução

Utilizando, como exemplo, os cerca de quatro milhões de nascimentos, por ano, que ocorrem nos Estados Unidos da América (EUA), sabe-se que grande parte das respetivas gravidezes são afetadas por uma ou mais situações patológicas⁽¹⁾. Há algumas décadas atrás, certas condições patológicas tornavam-se numa contraindicação para que a mulher pudesse engravidar⁽¹⁾. Porém, os avanços tanto na obstetrícia, como na neonatologia, na indústria farmacêutica e na medicina, em geral, melhoraram o prognóstico de uma gravidez que, em primeira instância, pudesse parecer não chegar a bom termo, passasse a ter um *outcome* favorável tanto para a grávida como para o feto⁽¹⁾.

Durante o período gestacional ocorrem várias alterações fisiológicas, necessárias para que a gravidez se desenvolva normalmente, como é o caso do aumento acentuado do débito cardíaco⁽²⁾. Contudo, algumas condições patológicas influenciam as referidas alterações fisiológicas fazendo com que o risco de ocorrerem complicações durante a gravidez aumente⁽³⁾. Por outro lado, também as modificações fisiológicas poderão prejudicar quadros patológicos pré-existentes, o que poderá resultar numa má evolução da gestação⁽³⁾.

A hipertensão arterial é uma das situações patológicas em que, podem ocorrer casos, nos quais o quadro hipertensivo não permite, de todo, desenvolver uma gravidez sem problemas⁽⁴⁾. E por outro lado, é, também, uma situação patológica na qual se verifica a existência de casos em que sucede uma evolução favorável da gravidez, por se conseguir um controlo bastante eficaz da mesma⁽⁴⁾. Tal conhecimento é resultante da investigação até hoje realizada e que, continua a ser necessário que exista, ou seja, tem de haver uma contínua investigação sobre a hipertensão arterial propriamente dita, nas suas várias vertentes, assim como, também, um contínuo avanço nos modos de intervir em cada tipo de condição hipertensiva.

Como tal, a presente dissertação pretende descrever, através de uma revisão da literatura, os vários quadros hipertensivos e suas consequências, como, também, os modos como intervir, através de terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas. Sabe-se, atualmente, que o fármaco mais amplamente utilizado, numa situação de hipertensão durante a gravidez, é a metildopa e que os fármacos mais utilizados, numa situação de emergência hipertensiva, são a hidralazina e/ou o labetalol⁽⁵⁾. De notar que a escassez de estudos realizados em grávidas, devido aos riscos naturalmente inerentes, contribui para o facto de ainda pouco se saber sobre mais moléculas que poderão vir a ser promissoras para este tipo de situações. Pelo que, quanto mais e melhor informação se puder disponibilizar à

comunidade científica, melhores cuidados poderão ser prestados às grávidas hipertensas, obtendo-se, naturalmente, melhores *outcomes* maternos e fetais.

1. Fisiologia da Pressão Arterial

De acordo com a Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa, a pressão arterial “...consiste na força exercida pelo sangue em circulação na parede interna das artérias. Esta circulação sanguínea faz-se por impulsos, correspondentes aos batimentos cardíacos. Assim, durante a contração ventricular há ejeção do sangue para a circulação, havendo um aumento da pressão nos vasos, o que corresponde à pressão arterial sistólica. Durante o relaxamento ventricular há um preenchimento cardíaco através do retorno venoso, havendo uma diminuição da pressão nos vasos, o que corresponde à pressão arterial diastólica.”⁽⁶⁻⁹⁾.

Na figura apresentada abaixo ilustram-se os fenómenos de diástole e sístole (Figura 1.1.).

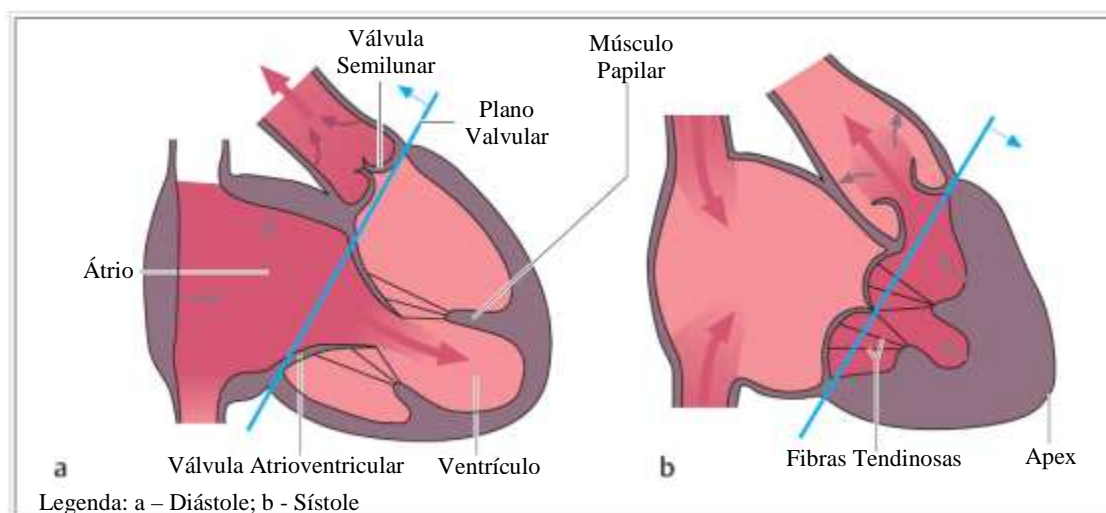


Figura 1.1. - Ilustração dos fenómenos de sístole e diástole. Adaptado de Faller et al. ⁽⁷⁾

Analisando a definição descrita acima pode-se dizer que a pressão arterial, no seu conceito, inclui tanto a pressão arterial sistólica, como a pressão arterial diastólica.

O sistema cardiovascular consegue regulá-las através da passagem do sangue por zonas mais estreitas dos vasos sanguíneos, resultando, no final, numa deslocação de um determinado volume sanguíneo que é simbolizado por ΔV ⁽¹⁰⁾.

O deslocamento do volume sanguíneo entra para o ventrículo na chamada fase T-P, que é a fase de diástole⁽¹⁰⁾. Durante a contração do miocárdio, ou seja a fase R-S, o mesmo volume sanguíneo é deslocado através da válvula aórtica fechada para a artéria aorta (sístole)⁽¹⁰⁾. Portanto, é quando ocorre a fase R-S, ou seja quando o ΔV é ejetado para a aorta que esta fase é precedida por um intervalo, o intervalo Q-R, o qual corresponde à contração do septo, onde se encontra todo o volume sanguíneo que tem de ser deslocado. É

nesta fase que o volume sanguíneo toma o seu devido movimento dirigido no sentido da aorta⁽¹⁰⁾.

O deslocamento do volume sanguíneo, ΔV , é o que contribui para a passagem contra o total aumento da resistência periférica dos vasos sanguíneos, para que se dê rapidamente uma nova fase de ejeção sanguínea⁽¹⁰⁾.

2. Gravidez e Alterações Fisiológicas: a hipertensão na grávida

2.1. Gravidez e Alterações Fisiológicas

A gravidez caracteriza-se por ser um estado normal e fisiológico que se desenvolve na mulher desde a fecundação do óvulo até à data do nascimento da criança, e em que o tempo de gestação dura cerca de 280 dias⁽¹¹⁾.

Logo desde o início da gestação, observam-se alterações tanto anatómicas como fisiológicas, que afetam vários órgãos e sistemas⁽²⁾. Algumas das alterações surgem mesmo antes de as necessidades fetais o justificarem, outras apenas emergem após haver necessidade fetal⁽⁴⁾. Anatomicamente verificam-se alterações ao nível do aparelho genital, do sistema respiratório, do sistema urinário, do sistema músculo-esquelético, entre outros. Já as alterações fisiológicas, que afetam alguns dos sistemas referidos, também podem influenciar o sistema endócrino, o sistema digestivo e, por fim, o sistema que mais relevância apresenta no contexto da presente dissertação, o sistema cardiovascular, com consequentes adaptações hematológicas e da hemostase.

Relativamente ao aparelho genital, este sofre adaptações ao nível do útero, colo do útero, vagina e anexos. O útero cresce rapidamente, para conseguir suportar o feto, devido principalmente à hipertrofia das células miometriais, apresentando estas um comprimento de 50 a 90mm em estado não gravídico e atingindo um comprimento de 500 a 900mm no final da gestação; em termos de peso, o útero em estado não gravídico pesa cerca de 40 a 70g, atingindo um valor de 1200g no final da gestação⁽⁴⁾. Ao crescimento do útero associa-se um aumento da sua vascularização, e um aumento considerável do fluxo sanguíneo, sendo que os estrogénios e algumas prostaglandinas auxiliam na regulação do aumento do fluxo sanguíneo⁽¹¹⁾. De notar ainda que, numa gestação normal, os vasos sanguíneos ficam menos sensíveis à ação da angiotensina II e das catecolaminas, resultando numa diminuição da resistência vascular periférica^(5,11). O colo do útero vai sofrendo um amolecimento gradual, devido à junção do efeito de quatro fatores: o aumento da vascularização, a diminuição da agregação das fibras de colagénio, o acréscimo do volume

hídrico e a proliferação das glândulas do endocolo⁽⁴⁾. A vascularização da vagina aumenta expressivamente, tal como a espessura da sua mucosa, os músculos lisos que lhes estão subjacentes sofrem hipertrofia e o tecido conjuntivo torna-se mais débil, havendo ainda, um aumento da secreção vaginal⁽⁴⁾.

Em relação ao sistema respiratório, a conformação do tórax modifica-se de forma a evitar que haja uma grande pressão, sobre o mesmo, exercida pelo aumento de volume do útero e a mucosa das vias aéreas superiores torna-se mais vascularizada⁽²⁾. A frequência respiratória não sofre alterações significativas, contudo o volume respiratório em repouso aumenta em 40%, ocorrendo uma aceleração da ventilação⁽¹³⁾. Existe também um aumento no consumo de oxigénio em cerca de 20%⁽¹³⁾.

As alterações ao nível do sistema urinário caracterizam-se por um aumento do volume renal, devido a uma maior vascularização e expansão do espaço intersticial, por uma dilatação ao nível de toda a estrutura de excreção urinária, à custa da compressão feita pelo útero, e por uma diminuição da capacidade da bexiga, que é mais marcada no final da gravidez^(2,13). Relativamente ao fluxo renal e à filtração glomerular, estes sofrem um aumento logo desde o início da gestação⁽¹²⁻¹⁴⁾. O fluxo plasmático renal aumenta cerca de 50% e o aumento da filtração glomerular leva a que haja um aumento na excreção de certos produtos finais do metabolismo, como a ureia, a creatinina e o ácido úrico⁽¹⁰⁻¹³⁾. O sódio vai sofrer uma reabsorção tubular acentuada, a qual é reflexa do aumento da aldosterona plasmática, dos estrogénios, da desoxicortisona e da hormona lactogénica placentária⁽¹¹⁾. A excreção do cálcio vê-se aumentada, sendo contrabalançada por um aumento da reabsorção intestinal⁽⁴⁾. Ocorre, também, uma diminuição da osmolaridade do plasma, causada pela retenção de água intra e extravascular, características do estado gravídico^(4,13). Todos os elementos do sistema renina-angiotensina-aldosterona sofrem um aumento durante a gestação, podendo ou não influenciar a alteração da volémia, e protegendo a grávida contra o efeito natriurético, causado pelo aumento da filtração glomerular e pela elevada quantidade de progesterona⁽⁴⁾.

Ao nível da excreção de alguns nutrientes verifica-se que a albumina, por exemplo, pode aparecer na urina, mas num estado gravídico normal a proteinúria nunca ultrapassa os 300mg/dia^(12,13).

No que se refere ao sistema digestivo, algumas alterações verificam-se ao nível das gengivas, as quais se tornam mais edemaciadas, hiperémicas e vascularizadas, havendo uma maior tendência para a ocorrência de hemorragias⁽²⁾. A motilidade gastrointestinal

encontra-se diminuída devido à ação da progesterona e pelo decréscimo dos níveis do péptido pancreático⁽¹⁴⁾. O fígado não sofre grandes alterações, apenas analisando a função hepática verifica-se que pode haver um aumento da fosfatase alcalina em diferentes momentos da gravidez^(1,9).

Relativamente ao sistema endócrino e no que se refere ao metabolismo da glicose observa-se uma diminuição em 10 a 20% da glicémia em jejum, logo desde o início da gestação, o que tem sido explicado tanto pela sua maior utilização periférica como, também, pelo acréscimo na produção de insulina, aumento este que tem como finalidade proporcionar a formação de reservas lipídicas e de glicogénio^(4,13). Em contraste com o anteriormente exposto, a glicémia pós-prandial alcança valores muito mais elevados no estado gravídico do que no não gravídico⁽⁴⁾. Na segunda metade da gravidez, à medida que vão sendo secretadas hormonas, como a prolactina, cortisol, entre outras, a atividade da insulina fica alterada, fazendo com que haja maior quantidade de glicose disponível para o feto^(2,12). No que se refere à função tiroideia e paratiroideia verifica-se um aumento tanto da triiodotironina como, também, da tiroxina, mantendo-se inalterados os valores da hormona livre⁽¹³⁾. O aumento de necessidades da hormona produzida na tiroide deve-se à maior excreção de iodo que ocorre devido ao aumento da filtração glomerular⁽²⁾. Os níveis de cálcio séricos encontram-se diminuídos durante a gestação, pois há uma maior quantidade de cálcio a ser absorvida para satisfazer as necessidades do feto, o que provoca, consequentemente, um aumento na produção da hormona paratiroideia⁽⁴⁾.

Durante a gravidez existem também alguns ajustamentos hematológicos, tanto ao nível do volume plasmático, como da massa eritrocitária, leucocitária e proteínas plasmáticas, do metabolismo do ferro e do ácido fólico. Desde o início da gestação constata-se um aumento progressivo do volume plasmático, podendo chegar a cerca de 40 a 50% relativamente ao volume plasmático normal (2600ml), também o número de eritrócitos se vê aumentado, mas em menor proporção quando comparado ao do volume plasmático, o que acaba por levar a um processo de diluição e por isso, os valores obtidos no hematócrito são menores no estado gravídico⁽¹¹⁻¹⁴⁾. O aumento da massa eritrocitária deve-se ao facto de haver maior produção, por acréscimo dos níveis de eritropoetina, e consequente entrada em circulação de novos eritrócitos, o que é estimulado pela hormona lactogénica placentária, pela progesterona e pela prolactina e que, acaba por levar a um aumento do volume globular médio^(4,13). Como consequência destes processos regista-se uma diminuição dos valores de hemoglobina e que por isso, não se considera de origem

patológica^(4,13). Tanto o aumento da volémia, como o processo de hemodiluição são importantes para o progresso normal da gestação, pois este incremento de volume irá conseguir preencher todos os vasos sanguíneos que sofreram dilatação e, por outro lado, a hemodiluição ao diminuir a viscosidade da corrente sanguínea irá evitar possíveis eventos tromboembólicos⁽⁴⁾. Em relação à massa leucocitária, por vezes, observa-se um ligeiro aumento da mesma, o que poderá dever-se à ação estrogénica natural da gravidez⁽¹³⁾. Já ao nível da proteinémia total, verifica-se uma diminuição acentuada da mesma, sendo a albumina a proteína com maior responsabilidade por essa diminuição, que se reflete diretamente na diminuição da pressão oncótica coloidal (pressão osmótica gerada pelas proteínas no plasma) e que poderá estar na base do aumento da filtração glomerular e, também, da maior facilidade na passagem da água do meio intravascular para o meio extravascular^(11,14).

Ao nível das necessidades de ferro para o desenvolvimento fetal verifica-se que este provém essencialmente das reservas férricas maternas e do aumento da sua absorção no intestino materno, sendo que durante a gravidez os níveis de ferro sérico diminuem, mas a transferrina e a capacidade de ligação do ferro aumentam^(4,13). No que concerne o nível do ácido fólico, é de constatar que há grande necessidade deste, tanto por parte do organismo materno, como do feto, até porque este metabolito sofre um grande aumento na sua eliminação renal durante a gestação⁽⁴⁾. Neste sentido, o ácido fólico que é fornecido através da dieta alimentar não é suficiente para suprir todas as necessidades e as grávidas necessitam de o tomar como suplemento⁽⁴⁾. Durante a gravidez existe, também, uma diminuição dos níveis de vitamina B₁₂, mas a sua capacidade de se fixar às proteínas plasmáticas aumenta, e facilmente as necessidades desta são suprimidas com uma dieta saudável, não sendo necessário qualquer suplemento⁽⁴⁾.

No que se refere ao sistema cardiovascular, observam-se várias alterações consequentes do estado gravídico que se devem analisar cuidadosamente, pois podem mimetizar sinais ou sintomas de doença cardiovascular ou, por outro lado, modificar um estado patológico, como no caso da hipertensão arterial.

Como anteriormente explicitado, o estado gravídico provoca um aumento do volume plasmático e este, por sua vez, obriga a que haja alterações morfológicas tanto ao nível dos vasos sanguíneos, como do coração^(2,11,14). Torna-se evidente uma hipertrofia do miocárdio e uma maior contratilidade deste, e o coração começa, ao longo da gestação, a sofrer uma modificação de posição, devido à ascensão do diafragma, provocada pelo aumento do

útero⁽¹²⁾. Verifica-se, ainda, um aumento dos dois ventrículos e da aurícula esquerda, como também, de todo o sistema vascular, devido a alterações na parede vascular, assim como um aumento da sua capacidade⁽¹⁴⁾. A resistência vascular sistêmica define-se pela razão entre pressão arterial média e o volume sistólico e esta encontra-se diminuída no estado gravídico, devido ao aumento do volume sistólico e ao decréscimo da pressão arterial⁽¹³⁾. As alterações verificadas ao nível do sistema vascular, ou seja da vasodilatação periférica induzida pela progesterona, pelo estrogênio, pelo aumento da síntese endotelial da prostaglandina E2 e das prostaciclina, e ao nível da volêmia vão, naturalmente, incutir modificações tanto na pressão arterial sistólica, como na diastólica, ambas sofrem uma diminuição dos seus valores, sendo que os valores mínimos atingidos acontecem durante o segundo trimestre da gestação^(2,4,12,13). A pressão arterial sistólica não apresenta uma acentuada descida dos seus valores, apenas diminui cerca de 6 a 8%, já a pressão arterial diastólica sofre uma diminuição de 20 a 25% em relação aos valores não gravídicos^(2,12). A pressão venosa também sofre um decréscimo, devido ao relaxamento que se verifica no músculo liso dos vasos, por ação da progesterona, fazendo com que haja uma diminuição da resistência vascular venosa e, conseqüentemente, reduzindo o fluxo de sangue nas veias, contribuindo para a estase⁽⁴⁾. Em relação ao débito cardíaco, este traduz a capacidade de funcionalidade do órgão cardíaco e encontra-se aumentado em cerca de 20 a 30% desde as primeiras semanas de gravidez, podendo chegar aos 40% no 2º trimestre de gestação^(6,7,11,14). Este aumento é devido ao, também verificado, aumento do volume sistólico, o qual vai diminuindo ao longo da gravidez, contudo, o débito cardíaco mantém-se devido ao aumento da frequência cardíaca da gestante, que acresce entre 15 a 25% em relação aos valores não gravídicos⁽¹²⁻¹⁴⁾. Relacionada com tudo o que foi acima referido está, também, a distribuição do fluxo sanguíneo, que se encontra aumentada na gravidez, sendo a circulação uteroplacentária e renal os grandes alvos da mesma^(4,13). A nível hepático não se verificam alterações significativas do fluxo sanguíneo, mas sabe-se que a percentagem de distribuição do mesmo é menor no estado gravídico do que no não gravídico, devido à grande distribuição verificada no útero e rins⁽¹⁴⁾.

Por último, nas alterações conseqüentes da gravidez na hemostase, verifica-se que existe um acréscimo na produção de fatores de coagulação no fígado, principalmente do fibrinogênio, e diminuição da fibrinólise, como meio de impedir possíveis hemorragias, devidas ao parto^(2,13). Já as plaquetas apresentam-se em menor número que no estado não

gravídico, consequente da hemodiluição e também do aumento da sua utilização pelo organismo e constata-se ainda um menor tempo de vida das mesmas⁽²⁾.

De seguida apresenta-se uma tabela resumo com as alterações fisiológicas que ocorrem no período de gestação (Tabela 2.1.).

Tabela 2.1. - Resumo das alterações fisiológicas da gravidez. Adaptado de Yanamandra e Chandraran⁽²⁾.

Parâmetros	< 12 semanas de gestação	13-28 semanas de gestação	29 semanas de gestação	
Hematológicos	Volume Plasmático	↑ 10-15%	Aumenta Gradualmente ↑ 50%	
	Volume Eritrocitário	Diminui	Atinge Valores Não Gravídicos ↑ 30%	
	Volume Sanguíneo Total	↑ 10%	↑ 30%	↑ 45%
	Contagem de Plaquetas	→/↓	→/↓	↓ 0-5%
	Hemoglobina	↓	↓	↓ 15%
	Contagem de Glóbulos Branco/Taxa de Sedimentação Eritrocitária	→/↑	→/↑	↑
	Fatores V, VII, VIII, IX, XII, Fibrinogênio	→/↑	→/↑	↑
	Protrombina III, Proteína C	→/↓	→/↓	↓
Cardiovasculares	Frequência Cardíaca	↑ 15%	↑ 30%	↑ 30%
	Volume Sistólico	↑ 20%	↑ 30%	↑ 30%
	Débito Cardíaco	↑ 30-40%	↑ 30-50%	Permanece acima de 50%
	Pressão Arterial Sistólica e Diastólica	↓	→/↓	Valores Não Gravídicos
Respiratórios	Volume de Ar	↑	↑	↑ 45%
	Capacidade Funcional Residual			↓ 20-30%
	Volume de Reserva Inspiratório			↑ 5%
	Volume de Reserva Expiratório			↓ 25%
	Capacidade Total dos Pulmões			↓ 0-5%
Renais	Taxa de Filtração Glomerular	↑ 50%		Diminui Gradualmente
	Clearance da Creatinina	↑ 45%		Vai diminuindo até atingir valores não gravídicos
	Glicosúria			↑
	Proteinúria			↑
Gastrointestinais	Pressão do Esfíncter Inferior do Esófago	↓	↓	↓
	Secreção Gástrica			↓
	Esvaziamento Gástrico			↓
	Azia			↑

Nota: ↑ - Aumento; ↓ - Diminuição; →/↑ - Estável com tendência a aumentar; →/↓ - Estável com tendência a diminuir.

2.2. Definição de Hipertensão Arterial na gravidez: Prevalência; Classificação e Terminologia

Assume-se que se está perante um quadro hipertensivo na gravidez quando a pressão arterial sistólica se encontra acima de 140mmHg e/ou a pressão arterial diastólica está acima de 90mmHg, ou se verifica uma elevação de 30mmHg na pressão arterial sistólica, ou uma elevação de pelo menos 15mmHg na pressão arterial diastólica, e, desde que a presença das referidas pressões arteriais tenha sido detetada em duas observações espaçadas por um intervalo de tempo mínimo de 4 a 6h^(6,12,15-18). Deve-se ter em conta o trimestre de gestação em que a grávida se encontra aquando da medição da pressão arterial, pois, como já foi atrás mencionado, existem algumas adaptações fisiológicas ao nível da pressão arterial⁽⁵⁾. Estas adaptações caracterizam-se, essencialmente, por uma diminuição nos valores da pressão arterial sistólica e diastólica, verificados principalmente no segundo trimestre de gravidez e que vão regressando posteriormente a valores não gravídicos^(5,12,13,18,19). Como tal, há que ter atenção à ligeira subida da pressão arterial que existe após o segundo trimestre de gestação, uma vez que pode ser apenas um reajustamento dos valores e não ser, por isso, uma situação patológica⁽¹⁸⁾.

A hipertensão arterial é a complicação médica mais comum da gravidez, estando grandemente associada à morbidade e mortalidade materna e perinatal, à ocorrência de partos prematuros e à existência de bebés leves para a idade gestacional^(6,12,15,17-19). É referido por alguns autores que cerca de 10% das gravidezes podem ser complicadas por hipertensão arterial, e que a sua incidência pode variar de continente para continente, podendo surgir em 3 a 5% das gestações na Europa, em 5 a 7% das gravidezes nos EUA e chegar aos 10% ou mais no Brasil, representando a terceira causa de morte materna no mundo e a principal causa de morte materna no Brasil^(6,12,15,16,19,20). Rath W. *et al*, acrescentam ainda que a incidência da hipertensão atinge os 12 a 18% das gravidezes, levando a que seja a segunda maior causa de mortes ante e pós natais ao nível dos países industrializados, estando associada a uma elevada taxa de morbimortalidade perinatal que varia entre 5 a 20% das gravidezes^(17,20,21). Por último, a Sociedade Portuguesa de Hipertensão vem também confirmar os dados acima referenciados, reforçando a ideia de que os quadros hipertensivos são das maiores causas de morbidade e mortalidade materna, fetal e neonatal, tanto em países industrializados como em países em desenvolvimento, atingindo 6 a 8% das gravidezes e chegando aos 16% das gestações, ao nível da mortalidade materna mundial^(18,21). Porém, ainda não está, completamente,

esclarecido o porquê de haver uma relação tão forte entre o estado gravídico e o aparecimento de um quadro hipertensivo⁽⁴⁾.

A hipertensão na gravidez pode ser classificada em dois diferentes grupos e, também, consoante a associação desta com outras complicações gravídicas. Quando se está perante um qualquer quadro hipertensivo preexistente à gravidez ou que surge pela primeira vez antes da vigésima semana de gestação, independentemente da sua causa, e que se prolonga após a sexta semana a seguir ao parto, designa-se como sendo hipertensão crónica^(17,18,22-26). Se a hipertensão apenas surgir na segunda metade da gravidez ou nas vinte e quatro horas seguintes à hora do parto, e se os valores de pressão arterial regularizarem até ao décimo dia após o parto, define-se como sendo hipertensão gestacional^(6,17-19,22,26). Contudo, frequentemente, a hipertensão surge associada a outras complicações da gravidez, como é o caso, por exemplo, da proteinúria e/ou edema patológico, que surge após a vigésima semana de gestação em mulheres sem hipertensão prévia à gravidez, designando-se assim como pré-eclâmpsia^(4,6,19,22). É também o caso da eclâmpsia, que se caracteriza por ser uma pré-eclâmpsia agravada por convulsões ou coma, e também no caso de quando surge uma situação caracterizada pelo aparecimento de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia em grávidas que já apresentavam hipertensão antes da gravidez, nomeando-se como sendo pré-eclâmpsia/eclâmpsia sobrepostas^(17,18,26). A Sociedade Portuguesa de Hipertensão contempla ainda uma última situação designada como hipertensão pré-natal não classificável, a qual enquadra todas as situações de hipertensão que tenham ou não complicações sistémicas, desde que noticiada após a vigésima semana de gestação, sendo necessário que a situação seja reavaliada após quarenta e dois dias da data do parto, em que, se a hipertensão tiver desaparecido até à referida data, reclassifica-se como sendo hipertensão gestacional associada ou não a um quadro de pré-eclâmpsia, ou se a hipertensão persistir até esse prazo, como sendo hipertensão pré-existente⁽¹⁸⁾. Todavia, a presença da hipertensão nestas complicações acaba por ser mais um sintoma somado a tantos outros. Assim sendo, a presente dissertação irá confinar-se à hipertensão arterial propriamente dita, pois este será o foco essencial a abordar, o quadro hipertensivo por si só, como é o caso da hipertensão crónica e da hipertensão gestacional. Não obstante, estas formas de hipertensão irão causar, também e de uma forma conseqüente, complicações gravídicas, como é exemplo a possibilidade de haver evolução para quadros de pré-eclâmpsia, estando referido na literatura que 22% ou mais das grávidas com hipertensão crónica poderão desenvolver pré-eclâmpsia sobreposta e 50% ou mais das grávidas com

hipertensão gestacional poderão progredir para um quadro de pré-eclâmpsia^(5,17). Importa também referir que alguns estudos indicam que valores de pressão arterial elevados antes da gravidez e no primeiro trimestre de gestação estão fortemente associados a um maior risco de as grávidas desenvolverem hipertensão gestacional e, até, pré-eclâmpsia⁽¹⁹⁾.

A hipertensão pode ainda ser classificada consoante a sua gravidade e, segundo os autores Magee L. e Sibai B. *et al*, se se verificarem valores de pressão arterial superiores ou iguais a 160-180/110mmHg está-se perante uma hipertensão severa/grave, se, pelo contrário, se verificarem valores de pressão arterial de 140-159/90-109mmHg já representará uma hipertensão ligeira a moderada^(5,15,25,27). Em seguida apresenta-se uma tabela resumo dos valores de pressão arterial em mulheres grávidas e não grávidas, consoante o seu estadio de hipertensão (Tabela 2.2.).

Tabela 2.2. - Classificação da pressão arterial em mulheres grávidas e não grávidas. Adaptado de Podymow e August⁽²⁸⁾.

Classificação PA (Não Grávidas), mmHg	Classificação PA (Grávidas), mmHg
Normal PAS ≤ 120 e PAD ≤ 80	Normal / Aceitável na gravidez PAS ≤ 140 e PAD ≤ 90
Pré-hipertensão PAS 120 a 139 ou PAD 80 a 89	
Hipertensão – Estadio 1 PAS 140 a 159 ou PAD 90 a 99	Hipertensão Moderada PAS 140 a 150 ou PAD 90 a 109
Hipertensão – Estadio 2 PAS 160 a 179 ou PAD 100 a 110	Hipertensão Severa Sistólica ≥ 160 ou Diastólica ≥ 110
Hipertensão – Estadio 3 PAS 180 a 209 ou PAD 110 a 119	

2.3. Consequências da Hipertensão Durante e Após a Gestação

As consequências da hipertensão podem-se dividir em complicações de curto prazo ou de longo prazo, sendo que as primeiras incluem tanto complicações maternas como fetais. As segundas são, essencialmente, mas não exclusivamente, maternas⁽¹²⁾.

Em relação às complicações a curto prazo maternas, estas podem variar muito, desde um aumento da frequência de nascimentos prematuros, à ocorrência de descolamento prematuro da placenta, à obrigatoriedade de realizar o parto por cesariana e, em casos mais graves, de ocorrer um quadro de pré-eclâmpsia, ou até de eclâmpsia e/ou síndrome *HELLP* (hemólise, elevação das enzimas hepáticas, trombocitopenia), podendo resultar em morte da gestante^(3,5,12,16,17,20,23,29). As referidas complicações variam consoante o grau da hipertensão, se está devidamente controlada ou não, ou seja, se a grávida está a ser

devidamente medicada ou não^(5,12,23). Já ao nível fetal, se a grávida apresentar uma hipertensão controlada e corretamente vigiada, as consequências para o feto serão mínimas^(5,12,23). Geralmente, não existe morte fetal, mesmo nas formas mais severas de hipertensão, apesar de haver um aumento do risco para morte perinatal/fetal⁽¹²⁾. Por outro lado, se se estiver perante um quadro hipertensivo num contexto de pré-eclâmpsia-eclâmpsia as consequências para o feto poderão ser mais graves como sendo um aumento da frequência na prática de partos induzidos, restrição do crescimento fetal, devido à insuficiência uteroplacentária, dificuldades respiratórias neonatal, levando a um aumento na admissão de bebés nas unidades de cuidados neonatais e, também, complicações secundárias à prematuridade^(5,12,16,20,22,29,30). Segundo Souza *et al*, a hipertensão moderada está associada a 33% de partos prematuros e a 11% de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, já a hipertensão grave está associada a 62-70% de partos prematuros e a 40% de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional^(3,20).

Relativamente às consequências da hipertensão a longo prazo, estas traduzem-se na existência de um maior risco de recorrência de um quadro hipertensivo nas gravidezes seguintes e por poderem existir complicações cardiovasculares, renais e outras, posteriormente⁽¹²⁾. No que se refere ao risco de recorrência de quadros hipertensivos nas gravidezes seguintes, este varia consoante a gravidade e o tempo de gestação em que ocorreu o episódio mais agudo do quadro hipertensivo, ou seja se a hipertensão verificada foi mais severa ou mais moderada, se esteve associada a outras complicações gravídicas, podendo coincidir com quadros de pré-eclâmpsia, sendo que quanto mais grave, severo e mais precoce na gestação ocorrer o quadro hipertensivo, maior o risco de recorrência do mesmo numa próxima gravidez⁽¹²⁾. Também quanto mais severa for a hipertensão verificada, maior probabilidade existe de desenvolver um quadro de pré-eclâmpsia e, conseqüentemente, seja pela gravidade da hipertensão, ou por esta coexistir com um quadro de pré-eclâmpsia, mais complicações poderão, depois, surgir, tais como: edema pulmonar agudo, encefalopatia hipertensiva, descolamento da retina, hemorragia do sistema nervoso central, tromboembolismo, coagulação intravascular disseminada, doença isquémica e/ou enfarte do miocárdio e insuficiência renal aguda e hepática. Sendo estas algumas das causas responsáveis pela elevada taxa de mortalidade materna^(16,17,20,22,29,31,32). Alguns autores chegam mesmo a referir que mulheres que tenham passado por uma gravidez complicada por hipertensão e/ou por quadros de pré-eclâmpsia têm um risco muito maior de virem a sofrer acidentes cardiovasculares, como o caso de enfarte do

miocárdio e da doença isquêmica do coração, comparativamente a mulheres que tiveram uma gravidez normal^(31,32).

Pode-se, então, dizer que a incidência das consequências da hipertensão acima referidas depende da duração e da gravidade do quadro hipertensivo e, ainda, da possível progressão para um estado de pré-eclâmpsia^(5,23).

2.4. Efeitos da Gravidez na Hipertensão Arterial

Como já foi referido, no decurso de uma gravidez podem ocorrer diversas alterações anatómicas e fisiológicas, algumas das quais poderão afetar um quadro de hipertensão já existente. Entre as várias alterações fisiológicas mencionadas, ao nível do sistema cardiovascular e das alterações hematológicas, o aumento do volume plasmático e a diminuição de pressão oncótica coloidal são as que parecem contribuir de uma forma mais evidente para a possível ocorrência de uma descompensação cardíaca, quando se está perante um quadro hipertensivo^(5,33). Apesar disso, todas as adaptações fisiológicas podem contribuir para um aumento de complicações da hipertensão arterial (hemorragia do SNC, insuficiência renal aguda, entre outras), principalmente, se a HTA não estiver a ser devidamente controlada⁽³⁾.

Relativamente às alterações da pressão arterial, estas podem levar a que haja uma falha na realização de um diagnóstico correto, pois por volta da 16^a - 18^a semana de gestação ocorre uma moderada diminuição da pressão arterial que coincide, também, com um decréscimo da resistência vascular que, no terceiro trimestre de gestação, retorna a valores não gravídicos^(5,6). Como tal, se existir um quadro de hipertensão, este pode, de alguma forma, ser camuflado por alterações fisiológicas^(5,6). Com base nesta informação, deve ter-se em atenção a ligeira subida dos valores da pressão arterial no terceiro trimestre de gestação, ou seja, o retornar da pressão arterial a valores designados de referência na gravidez e não confundir essa ligeira elevação com uma situação patológica. Neste sentido, há que analisar todos os possíveis quadros, tendo em conta todas as referidas alterações fisiológicas⁽⁶⁾. No caso da hipertensão crónica e para que não haja falhas relativamente ao estabelecimento de um correto diagnóstico da mesma, o ideal será medir a pressão arterial antes das doze semanas de gestação⁽⁵⁾. Não obstante, possivelmente, o quadro de hipertensão só se torna mais evidente após os valores da pressão arterial retornarem a valores ditos de referência^(5,23).

3. Hipertensão Gestacional e Hipertensão Crônica na Grávida

3.1. Hipertensão Gestacional

Como definido anteriormente, a hipertensão gestacional caracteriza-se por apenas surgir na segunda metade da gravidez ou nas vinte e quatro horas seguintes à hora do parto e se, os valores de pressão arterial regularizarem até ao décimo dia após o parto^(17-19,22). Alguns estudos indicam que a hipertensão gestacional apenas surge já em fases tardias da gravidez, ou até na altura do parto e sem proteinúria associada⁽⁴⁾. Porém, e como já referido, pelo menos 50% das grávidas com hipertensão gestacional progridem para pré-eclâmpsia, por isso a maior parte dos autores pouco aborda a hipertensão gestacional sem correlacioná-la com a pré-eclâmpsia.

Segundo Graça L., a hipertensão gestacional ocorre por, previamente, existir um quadro de hipertensão ligeiro, que não terá sido detetado ou, então, por representar um quadro muito atenuado de pré-eclâmpsia, não sendo, por isso, conhecido um qualquer mecanismo fisiopatológico que desencadeie o aparecimento da hipertensão gestacional⁽⁴⁾.

3.2. Hipertensão Crónica

A hipertensão crónica caracteriza-se por preexistir antes da gravidez ou por surgir, pela primeira vez, antes da vigésima semana de gestação, independentemente da sua causa, e por prolongar-se até à sexta semana a seguir ao parto^(5,17,18,22-25). As mulheres que apresentam uma hipertensão ligeira, normalmente, tendem a ter uma gestação sem intercorrências, salvo os casos que progridem para um quadro de pré-eclâmpsia, o qual leva a que haja uma maior probabilidade de ocorrência de complicações, tanto maternas, como perinatais^(4,5). Já no caso de mulheres com hipertensão moderada a grave/severa, mesmo sem estar associada a um quadro de pré-eclâmpsia, existirá sempre um pior prognóstico aquando da gravidez, sendo que na hipertensão severa não controlada, este será ainda mais grave^(4,29,34).

A hipertensão crónica atinge cerca de 1 a 5% das grávidas, sendo mais frequente o seu aparecimento em mulheres de raça negra e em mulheres com idade igual ou superior a 40 anos^(4-6,29).

Em relação à sua etiologia e classificação, a hipertensão crónica pode ser classificada como essencial ou como secundária^(5,29,35).

A primeira situação corresponde a uma hipertensão primária, i.e., que não surgiu a partir de outra situação patológica, sendo considerada idiopática⁽³⁶⁾. De salientar que esta é responsável por cerca de 90% dos casos de hipertensão crónica na gravidez⁽²⁹⁾.

A segunda situação, ou seja, hipertensão secundária, conforme indicado pelo nome, surge devido à preexistência de uma outra patologia^(5,29,36). De mencionar que esta é apenas responsável por apenas 10% das situações de hipertensão crónica durante a gestação⁽²⁹⁾.

No quadro abaixo resumem-se algumas das causas da hipertensão crónica secundária (Quadro 3.1).

Quadro 3.1 – Causas da hipertensão crónica secundária⁽³⁶⁾.

Causas da Hipertensão Crónica Secundária	
Patologias Vasculares	- Hipertensão renovascular - Coartação da aorta
Patologias Endócrinas	- Diabetes mellitus - Hipertiroidismo - Hipotiroidismo - Feocromocitoma - Acromegália - Síndrome de Cushing - Síndrome de Conn
Patologias Renais	Falha renal resultante de: - Nefropatia diabética - Glomerulonefrite crónica - Síndrome nefrítico - Rim policístico
Patologias do Tecido Conectivo	- Lupus eritematoso sistémico

Para além desta divisão, há que ter em conta também a gravidade da situação que, segundo Sibai e de acordo com o que já foi anteriormente referido, as grávidas hipertensas crónicas são ainda divididas em grávidas de baixo e de alto risco⁽²⁹⁾. No grupo de baixo risco encontram-se as grávidas com hipertensão essencial ligeira, ou seja, sem lesão de órgãos alvo e com valores de pressão arterial de 140-159/90-109mmHg. No grupo de alto risco encontram-se as grávidas com valores de pressão arterial iguais ou superiores a 160-180/110mmHg e/ou que apresentem uma hipertensão secundária, um quadro de hipertensão severa, lesões de órgãos alvo, e/ou que apresentem complicações de outras índoles^(5,29). O seguinte diagrama pretende clarificar como se avalia o grau de risco de uma grávida hipertensa crónica (Figura 2.1.).

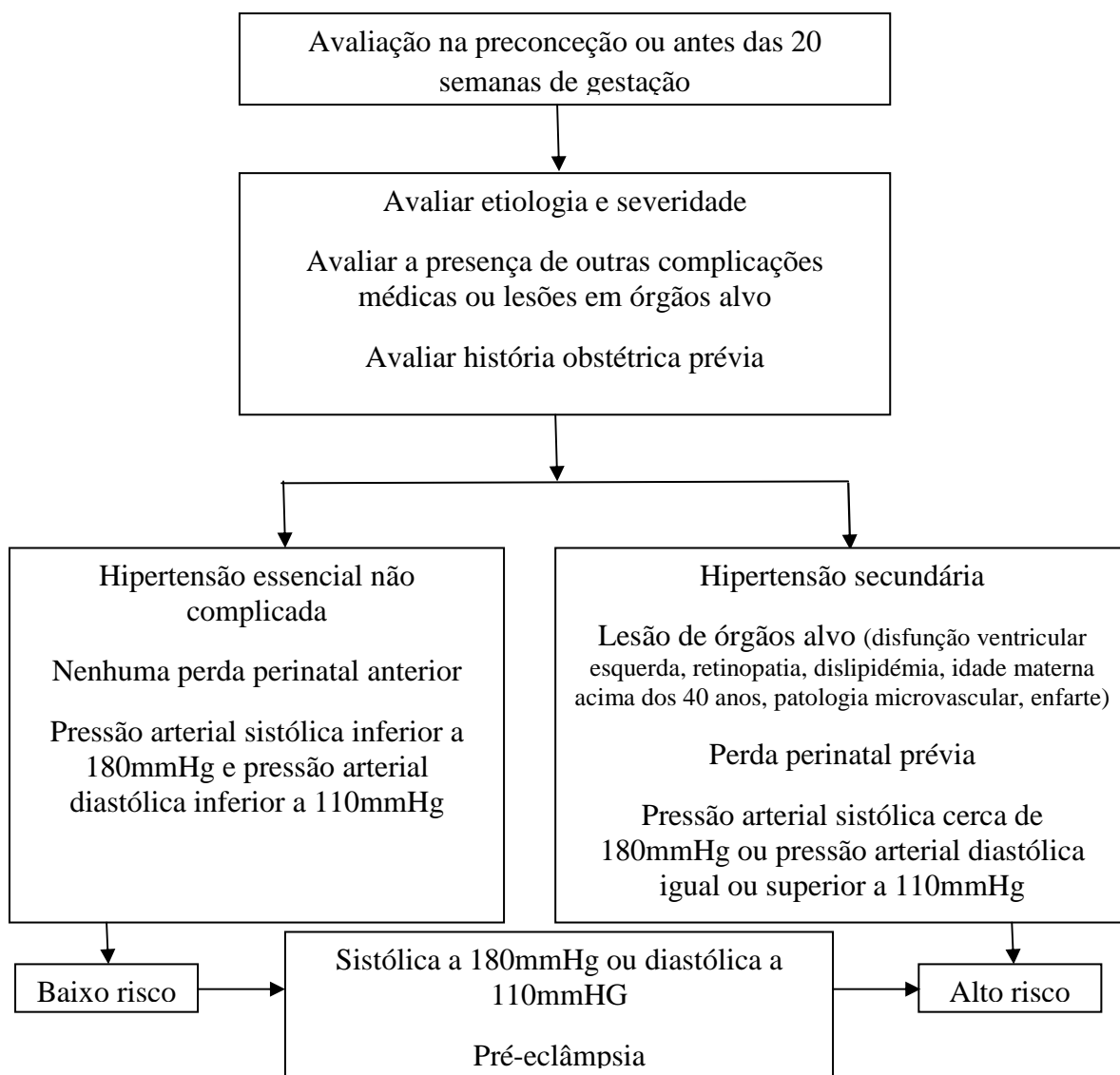


Figura 3.1. - Classificação das grávidas hipertensas crónicas em grupos de alto e de baixo Risco. Adaptado de Baha M. Sibai⁽²⁹⁾.

Em relação à possível progressão da hipertensão crónica para um estado de pré-eclâmpsia verifica-se que mais de 20% de grávidas com hipertensão ligeira e mais de 50% de grávidas com hipertensão severa desenvolvem um quadro de pré-eclâmpsia^(5,29). Sendo de realçar o facto das grávidas que pertencem ao grupo de alto risco, apresentarem uma taxa de progressão para uma pré-eclâmpsia sobreposta de cerca de 75%^(5,37-39).

No que se refere aos riscos maternos e perinatais específicos da hipertensão crónica, estes acabam por ser idênticos aos atrás mencionados, porém, e abordando primeiramente os riscos maternos, a probabilidade de desenvolver pré-eclâmpsia e/ou ocorrer descolamento prematuro da placenta está, neste caso, ainda mais aumentada^(5,29). No caso da hipertensão ligeira, a probabilidade de desenvolver pré-eclâmpsia ronda os 10 a 25%, e no caso da

hipertensão grave, esta probabilidade pode incrementar-se até aos 50%^(5,29,34). Acrescenta-se ainda o facto de que o risco será sempre maior nas grávidas que já sejam hipertensas há mais de quatro anos, nas que já tenham sofrido um quadro de pré-eclâmpsia numa gravidez anterior e nas que apresentem uma pressão arterial diastólica de 100 a 110mmHg^(4,29). Relativamente ao descolamento prematuro da placenta, este apresenta um risco de ocorrer cerca de duas a três vezes maior nas grávidas hipertensas crónicas, comparativamente às grávidas sem problemas de hipertensão prévios^(5,40). Segundo alguns estudos, em cerca de 1,1% das mulheres com hipertensão crónica ocorre descolamento prematuro da placenta, sendo que no caso das mulheres com um grau de hipertensão severo, a percentagem sobe para os 8,4%^(29,34,37). Conjuntamente, o risco de se realizar o parto por cesariana está, também, aumentado neste grupo de grávidas, refletindo um risco três vezes maior, em comparação a grávidas normotensas^(5,39).

Em relação aos riscos perinatais e comparando as grávidas hipertensas crónicas com as grávidas em geral, as primeiras apresentam sempre uma maior probabilidade de ocorrência de mortalidade perinatal (três a quatro vezes maior), de ocorrência de parto pré-termo, de ocorrência de nascimentos de bebés de baixo peso e de ocorrência de bebés pequenos para a idade gestacional (cerca de duas a cinco vezes mais provável de ocorrer, podendo ser ainda maior, ou seja cerca de 50% das crianças, quando se associa um quadro de pré-eclâmpsia)^(29,34,38,39,41,42). Sublinha-se, ainda, o facto da taxa de mortalidade perinatal poder chegar aos 100%, quando à hipertensão crónica se associa um quadro de pré-eclâmpsia, e desde que este se tenha desenvolvido antes da trigésima quarta semana de gestação⁽⁴⁾. Também o risco de ocorrer morte neonatal e de haver nascimentos de nados mortos se encontra, neste caso, aumentado⁽⁵⁾.

Sintetizando, no que se refere à taxa de incidência das complicações maternas e perinatais no grupo de grávidas hipertensas crónicas, pode-se dizer que 25 a 40% dos bebés são leves para a idade gestacional, mais de 67% das crianças nascem antes do tempo, 10 a 20% das grávidas apresentam descolamento prematuro da placenta e que, em termos de risco de ocorrer morte perinatal, a percentagem ronda os 11,4%^(29,34,43).

4. Terapêutica Anti Hipertensora na Grávida

4.1. Utilização de Medicamentos na Gravidez: classificação do grau de risco dos medicamentos

O principal objetivo da administração de medicamentos a grávidas é obter um efeito terapêutico de maneira a tratar ou a controlar uma situação patológica e, também, de alguma forma, tratar indiretamente o feto, pois qualquer patologia que a grávida possui vai, naturalmente, repercutir-se de um modo ou de outro no feto, durante o seu desenvolvimento, como, possivelmente, também, na sua vida futura⁽⁴⁴⁾. Contudo, o conhecimento científico tem vindo a demonstrar que alguns medicamentos podem interferir negativamente no desenvolvimento do feto, designando-se esse fenómeno por teratogenia, podendo resultar em anomalias no feto, que podem ser logo detetadas em criança ou só já em idade adulta⁽⁴⁴⁾.

De forma a obter uma melhor elucidação sobre o fenómeno da teratogenia e da utilização de medicamentos pelas grávidas, no presente subcapítulo irão ser abordados vários tópicos: o sistema grávida-placenta-feto, a teratogenia propriamente dita, os pormenores da resposta a fármacos pelo corpo da mulher e, por fim, e, uma vez que de alguma forma já vieram sendo abordadas, uma síntese das consequências para o feto da administração de medicamentos na gestante imediatamente antes do parto.

Relativamente, ao sistema grávida-placenta-feto, é sabido que ao administrar-se um medicamento a uma gestante, esse fármaco pode causar ao feto as mesmas reacções adversas que causaria a um adulto⁽⁴⁴⁾. Como tal, há que ter em conta o período da gestação em que a mulher se encontra, uma vez que há momentos da gestação mais susceptíveis a fenómenos de teratogenia, e, por isso, deve-se ter em atenção a dose terapêutica mínima necessária para surtir o efeito desejado, entre outros aspetos⁽⁴⁴⁾.

Atualmente, sabe-se que alguns fármacos conseguem atingir o blastocisto através da decídua, pelo que no período de pré-implantação é, também, necessário ter todas as precauções com o tipo de medicamentos e doses que se podem administrar à gestante, uma vez que o embrião não é imune a qualquer tipo de ação teratogénica⁽⁴⁴⁾. Neste sentido, qualquer mulher que demonstre vontade de engravidar, deve dizê-lo ao seu médico, para que este esteja a par dessa informação e, desse modo, adote e explique à utente os cuidados a ter⁽²⁶⁾. Além disso, qualquer mulher que esteja em idade fértil deverá ser informada sobre a teratogenia de certos fármacos, caso necessite de os tomar e deverá ter os devidos

cuidados com os mesmos, como é o caso da isotretinoína (medicamento utilizado no tratamento da acne agressiva), sendo necessário adotar medidas anticoncepcionais^(26,44).

Por volta da quarta/sexta semana de gestação torna-se ainda mais fácil a passagem das substâncias ativas para o feto, pois é neste período que se começa a formar a circulação uteroplacentária, em que de uma maneira ou de outra, praticamente, todos os medicamentos conseguem atravessar, em maior ou em menor quantidade, a barreira placentária, com exceção dos que possuem um elevado peso molecular⁽⁴⁴⁾.

Existem diferentes mecanismos pelos quais os fármacos conseguem atravessar a placenta, tal como acontece com outras barreiras do corpo humano, como é o caso da difusão simples e facilitada, do transporte ativo, da pinocitose e da passagem após conversão enzimática na própria placenta⁽⁴⁴⁾. A travessia do fármaco pela placenta depende das suas próprias características, as quais, variam, naturalmente, de substância química para substância química, enumerando-se, em seguida, algumas das características dos fármacos que condicionam a passagem pela barreira placentária (Quadro 4.1.)⁽⁴⁴⁾.

Quadro 4.1. – Características dos fármacos que condicionam a passagem pela barreira placentária. Adaptado de Guimarães S. *et al.*⁽⁴⁴⁾

Características dos fármacos que condicionam a passagem pela barreira placentária
Lipossolubilidade
Grau de Ionização
Peso Molecular
Ligação às Proteínas Plasmáticas
Grau de Perfusão Placentária
Dose
Tempo de Exposição

Para além das condicionantes acima enumeradas, a própria espessura do epitélio do trofoblasto influencia a passagem pela barreira placentária, na medida em que a sua espessura vai diminuindo ao longo da gestação, podendo estar, por isso, mais facilitada a passagem do fármaco para o feto⁽⁴⁴⁾. De mencionar, igualmente, algumas patologias e, sobretudo as de maior importância no contexto da presente dissertação, ou seja hipertensão/pré-eclâmpsia que podem alterar características tanto morfológicas, como,

possivelmente, características funcionais da placenta, o que pode levar a que haja alterações na travessia placentária realizada pelas várias substâncias químicas⁽⁴⁴⁾.

Após a passagem do fármaco pela placenta, este pode alojar-se em diferentes tecidos ou em diferentes cavidades, ou ser eliminado para o líquido amniótico, ou biotransformado pelo fígado ou, ainda, regressar à circulação materna⁽⁴⁴⁾. Consoante o que foi anteriormente referido obtêm-se diferentes respostas aos fármacos, estando retratado no quadro abaixo as características que podem condicionar as respostas aos mesmos (Quadro 4.2.).

Quadro 4.2. – Características do feto que afetam a resposta aos fármacos. Adaptado de Guimarães S. *et al.*⁽⁴⁴⁾

Características do feto que afetam a resposta aos fármacos
Idade de Gestação
Diferente Suscetibilidade dos Aparelhos e Sistemas
Imaturidade hepática e Renal
Grande Permeabilidade da Barreira Hematoencefálica
Limiar para Efeito Teratogénico

De enunciar, também, que tanto o fígado como os rins do feto são muito imaturos quando comparados aos do adulto. Como tal, a biotransformação e a eliminação dos medicamentos será bastante menor, pelo que é desaconselhada a administração de fármacos perto da data prevista para o parto⁽⁴⁴⁾. Tal advertência é facilmente explicada uma vez que, a partir do momento que o bebé nasce, este realiza toda a transformação do fármaco por ele mesmo, já sem ajuda do organismo materno e, por isso, pode tornar-se uma situação grave para o recém-nascido⁽⁴⁴⁾. A situação pode tomar contornos ainda mais graves, pois a barreira hematoencefálica fetal é ainda muito permeável, comparada à do adulto, deixando, por isso, que os fármacos a atravessem facilmente, acumulando-se grandes concentrações dos mesmos no sistema nervoso central do bebé e, daí advirem sérias complicações⁽⁴⁴⁾.

Relativamente à teratogenia propriamente dita sabe-se que, cerca de 2 a 6% das malformações congénitas são devidas à utilização de fármacos e a outro tipo de substâncias químicas durante a gravidez^(44,45). A malformação congénita, normalmente, só ocorre se o fármaco apresentar uma estrutura específica que determine essa ação, se conseguir ultrapassar a barreira placentária e atingir o feto e nele alcançar concentrações suficientemente altas e duradouras, mas, também, para além disso, o feto tem de apresentar suscetibilidade genética para que isso aconteça, e encontrar-se num período específico da gestação⁽⁴⁴⁾. Na figura abaixo ilustram-se os períodos da gestação em que o feto se

apresenta mais suscetível para que ocorra uma determinada malformação ou até morte do mesmo (Figura 4.1.).

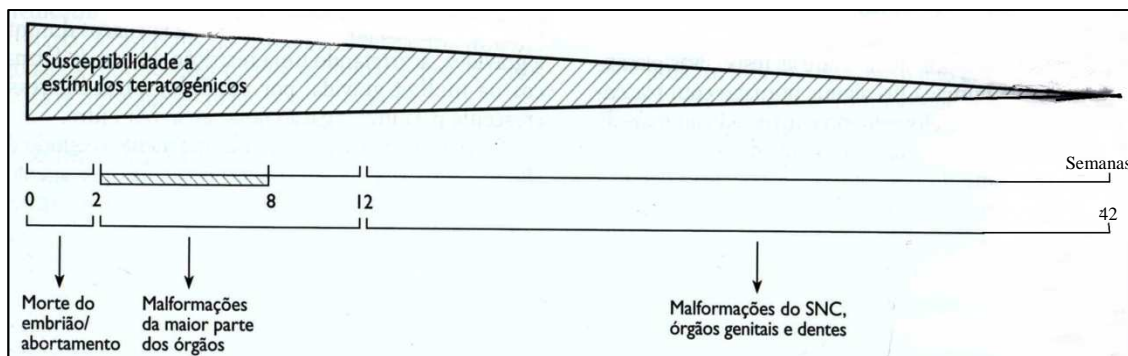


Figura 4.1. – Suscetibilidade a estímulos teratogênicos durante a gestação. Adaptado de Guimarães S. *et al*⁽⁴⁴⁾.

Porém, deve ser tido em conta o facto de não haver muitos estudos realizados em grávidas, o que vai condicionar, conseqüentemente, o conhecimento dos possíveis efeitos teratogênicos da maioria dos fármacos sobre o feto, sendo que o pouco conhecimento que se tem é devido a estudos realizados em fase pré-clínica em animais, a exposições acidentais das grávidas a determinados fármacos e através do programa de farmacovigilância^(29,44,45).

Os potenciais efeitos adversos para a maioria dos fármacos anti hipertensores encontram-se pouco estabelecidos e pouco quantificados, pois todas as possíveis evidências existentes são devidas a “*case reports*”, nos quais não se consegue saber o número exato de grávidas que estiveram expostas à ação dos medicamentos anti hipertensores⁽²⁹⁾. De uma maneira geral, todas as informações sobre teratogenia destes tipo de fármacos é bastante limitada e seletiva devido ao já anteriormente referido⁽²⁹⁾.

Assim sendo, quando se torna necessário medicar uma grávida, deve-se recorrer sempre à mínima dose indispensável para tentar resolver a situação em causa. De forma a fazer-se, uma correta e melhor utilização dos fármacos durante a gravidez, Berglund e respetivos colaboradores elaboraram uma listagem, na qual classificaram os fármacos quanto às suas ações sobre o feto, tendo segmentado os mesmos em quatro diferentes categorias⁽⁴⁴⁾. Contudo, existem outras classificações igualmente fiáveis como, por exemplo, a ilustrada no Boletim de Farmacovigilância da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed), elaborada pela *Food and Drug Administration* (FDA), a qual engloba seis categorias⁽⁴⁵⁾. No quadro abaixo ilustram-se as referidas categorias de ambas as classificações (Quadro 4.3.).

Quadro 4.3. – Segmentação dos medicamentos quanto às suas ações sobre o feto. Adaptado de Guimarães S. *et al.* (40) e INFARMED (41).

Segmentação dos medicamentos quanto às suas ações sobre o feto	
Categorias	Fatores de Inclusão
A	Fármacos de utilização frequente e generalizada por um grande número de grávidas e que não demonstraram desenvolver efeitos prejudiciais sobre o feto. ^a / Estudos controlados em grávidas não demonstraram riscos para o feto no primeiro trimestre de gestação, não havendo evidência de riscos nos trimestres posteriores. A possibilidade de dano fetal parece ser inexistente. ^b
B	Fármacos utilizados por um pequeno número de grávidas e que não evidenciaram efeitos nefastos sobre o feto ^a / Estudos em animais não demonstraram risco para o feto e não há estudos em grávidas ou, estudos em animais demonstraram um efeito adverso, mas estudos em grávidas não demonstraram esse risco. ^b
C	Fármacos que pela sua ação farmacológica causaram ou são suspeitos se poderem causar efeitos nocivos sobre o feto, sem, no entanto, serem considerados, propriamente, teratogênicos ^a / Estudos em animais não indicaram risco para o feto e não existem estudos em grávidas ou, não existem em animais nem em humanos. O fármaco deve ser utilizado apenas se os potenciais benefícios justificarem os potenciais riscos para o feto. ^b
D	Fármacos teratogênicos ^a / Existe evidência de risco para o feto, mas existem situações em que os benefícios podem prevalecer em relação ao risco para o bebê (doenças graves ou que põem em perigo a vida em que outros medicamentos são ineficazes ou possuem um risco superior). ^b
X^b	Existe um risco definitivo baseado na experiência humana ou em estudos realizados em animais em que, os riscos prevalecem sobre os benefícios da grávida. O fármaco está contraindicado na grávida ou na mulher em idade fértil.
NR^b	Não classificado.

Nota: ^a Guimarães S.; ^b *Food and Drug Administration*

A resposta da grávida aos fármacos está completamente interligada com as alterações fisiológicas que a grávida vai sofrendo ao longo da gestação, as quais já foram anteriormente discutidas. Não obstante, determinadas alterações fisiológicas afetarão muito mais a referida resposta do que outras. Para um melhor esclarecimento das alterações fisiológicas mais pertinentes neste contexto, listam-se, no quadro abaixo, as que mais intervêm na farmacocinética dos medicamentos durante a gravidez (Quadro 4.4.).

Quadro 4.4. – Alterações fisiológicas da grávida que podem afetar a farmacocinética dos medicamentos. Adaptado de Guimarães S. *et al.*⁽⁴⁴⁾

Alterações fisiológicas da grávida que podem afetar a farmacocinética dos medicamentos
Atraso no esvaziamento gastrointestinal
Diminuição do peristaltismo intestinal
Aumento do volume extracelular
Aumento do volume plasmático
Aumento da taxa de filtração glomerular
Diminuição da reabsorção tubular
Hipoalbuminémia
Diminuição da capacidade de biotransformação hepática

Relativamente às alterações que a administração de fármacos na gestante pode provocar no feto durante o período perinatal, estas estão intimamente relacionadas com modificações fisiológicas da mulher, sejam elas gastrointestinais ou retratem modificações ao nível do fluxo sanguíneo⁽⁴⁴⁾. Dando maior ênfase ao fluxo sanguíneo, podem existir grandes variações, principalmente ao nível do espaço intervilositário da placenta, ou seja, este varia consoante a periodicidade das contrações.

Pelo que, se um determinado fármaco for administrado intravenosamente na mulher, este poderá vir a afetar o feto em maior ou menor extensão, dependendo do momento em que a injeção foi dada, se foi durante a contração ou nos intervalos entre contrações⁽⁴⁴⁾.

O anteriormente exposto toma contornos especialmente importantes mediante o tema da presente dissertação, pois a hipertensão apresenta aspetos patológicos que se alteram muito rapidamente, de tal forma que é necessário recorrer-se a medicamentos de ação muito rápida e muito eficaz, podendo, por isso, de algum modo, alterar o desenrolar do parto, como no caso de poder causar inibição das contrações uterinas⁽⁴⁴⁾.

No que se refere ao último trimestre de gestação, ainda é de mencionar que quando se administra determinado medicamento na grávida, deve-se ter um cuidado extra ao que já se tem durante toda a gravidez, uma vez que alguns fármacos podem vir a manifestar os seus efeitos adversos já só no início da vida do bebé, após o parto, sendo a utilização de alguns completamente contraindicada nesta altura⁽⁴⁴⁾. Por exemplo, os anti-inflamatórios não

esteroides (AINES) estão contraindicados a partir das 32 semanas de gestação, por gerarem o encerramento precoce do canal arterial do feto⁽⁴⁴⁾.

4.2. Classes de fármacos anti hipertensores utilizados na gravidez

A utilização de medicamentos durante a gravidez está associada a uma série de fatores como, por exemplo, uma exposição inadvertida a um determinado fármaco quando uma mulher engravida inesperadamente, ou em situações agudas sintomáticas durante a gestação. Além disso, salienta-se o caso das doenças crónicas, sendo esta última situação, a mais pertinente no presente tema, uma vez que a hipertensão possui como uma das suas classificações, o facto de poder ser crónica e, desse modo, enquadra-se dentro do grupo dos casos de doenças crónicas durante a gravidez⁽⁴⁵⁾. Como tal, possuir o conhecimento necessário destas situações e, particularmente, o conhecimento sobre a hipertensão arterial e sobre o perfil dos medicamentos que melhor se adaptam a estas situações torna-se extremamente necessário, pois só assim é possível prevenir uma exposição arriscada tanto em relação ao feto como, posteriormente, em relação a complicações com a própria mulher⁽⁴⁵⁾.

Existem, no total, cinco grandes classes de anti hipertensores: a classe dos diuréticos, dos modificadores do eixo renina-angiotensina, dos bloqueadores da entrada de cálcio, dos depressores da atividade adrenérgica e dos vasodilatadores diretos⁽⁴⁶⁾.

No quadro abaixo enumeram-se as diferentes subclasses de anti hipertensores que pertencem a cada uma das classes acima referidas (Quadro 4.5.).

Quadro 4.5. – Classes e respectivas subclasses de fármacos anti hipertensores. ⁽⁴⁶⁾

Classes de Anti hipertensores	Subclasses de Anti hipertensores
Diuréticos	- Tiazidas e análogos - Diuréticos da Ansa - Diuréticos Poupadores de Potássio - Inibidores da Anidrase Carbónica - Diuréticos Osmóticos - Associações de Diuréticos
Modificadores do Eixo Renina-Angiotensina	- Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECAS) - Antagonistas dos Recetores da Angiotensina
Bloqueadores da Entrada de Cálcio	-----
Depressores da Atividade Adrenérgica	- Bloqueadores α - Bloqueadores β - Agonistas α_2 Centrais
Vasodilatadores Diretos	-----

Contudo, apenas existem três grandes classes de fármacos anti hipertensores que são os mais aconselháveis para utilizar durante a gravidez: os bloqueadores da entrada de cálcio (i.e. nifedipina), os depressores da atividade adrenérgica (bloqueadores β e a metildopa - agonista α_2 central) e alguns vasodilatadores (hidralazina) dado que estes se enquadram na categoria A do grau de risco para o feto, sendo que todas as outras classes se enquadram em categorias que apresentam um maior risco para o feto, como a C^(3,35,44,46).

Deste modo, todos os fármacos que se enquadrem na categoria A de risco para o feto podem ser utilizados durante a gestação, até mesmo alguns que não pertencem às classes aconselhadas para uma situação de gravidez, como são exemplos os diuréticos poupadores de potássio (amilorido, triantereno e espironolactona)⁽⁴⁴⁾.

Em relação à subclasse dos bloqueadores β , estes têm vindo a ser providos de uma grande atenção por parte da comunidade científica devido à sua grande eficácia no tratamento da hipertensão, como, também, no tratamento de outras patologias cardiovasculares. Mas o facto de poderem ser utilizados durante a gravidez despoleta ainda uma maior atenção sobre os mesmos^(28,47).

Estes fármacos apresentam um mecanismo que antagoniza competitivamente as ações das catecolaminas sobre os adrenorecetores β , em que a sua ação farmacológica inicial se verifica pela diminuição do débito cardíaco, controlando, assim, a pressão arterial^(44,46,48). Estes abrandam o ritmo cardíaco e diminuem a contratilidade do miocárdio, contudo

quando a atividade dos recetores β se encontra baixa, o efeito dos bloqueadores β é moderada⁽⁴⁷⁾. Porém, já quando se está perante uma situação de stress ou a exercer uma atividade que exija mais esforço, o sistema nervoso simpático é ativado e, nestes casos os bloqueadores β atenuam, de uma forma mais notável, o expectável aumento do ritmo cardíaco⁽⁴⁷⁾. No caso de bloqueadores β de administração a curto prazo, como é o caso do propranolol, verifica-se uma diminuição do débito cardíaco sendo que, a resistência periférica acaba por aumentar, por forma a manter estáveis os valores da pressão arterial uma vez que, na sequência dessa administração, vai haver um bloqueio dos recetores vasculares β_2 e dos seus reflexos compensatórios⁽⁴⁷⁾. Sendo exemplo desses reflexos compensatórios, o aumento da atividade do sistema nervoso simpático, levando à ativação dos recetores vasculares α ⁽⁴⁷⁾. Contudo, com a utilização de bloqueadores β com maior tempo de administração, a resistência vascular periférica tende a retornar a valores iniciais ou, então, pode até diminuir em pessoas hipertensas⁽⁴⁷⁾.

No caso de bloqueadores β que também apresentem ação bloqueadora α e ação vasodilatadora direta, como é o caso do labetalol e do carvedilol, o débito cardíaco não se altera, resultando numa grande diminuição da resistência vascular periférica⁽⁴⁷⁾.

No entanto, e apesar da sua grande utilização, ainda não está completamente esclarecido o mecanismo pelo qual estes fármacos conseguem diminuir os valores da pressão arterial. Contudo, a referida diminuição da resistência vascular periférica, a par do decréscimo do débito cardíaco, parecem contribuir em grande parte para o efeito anti hipertensor desta subclasse de fármacos⁽⁴⁷⁾.

Na população em geral, estes anti hipertensores têm sido considerados como escolha de primeira linha e para quando for necessária uma utilização crónica⁽⁴⁴⁾. De um modo geral, estes fármacos conseguem controlar a hipertensão arterial em cerca de 50 a 70% dos hipertensos e, no geral das moléculas desta classe, todas apresentam uma ação semelhante entre si⁽⁴⁴⁾. Porém, as moléculas mais lipofílicas (como é exemplo o propranolol) são as que mais poderão fazer surgir interações medicamentosas, quando, por exemplo, associadas a moléculas da classe dos bloqueadores da entrada de cálcio, como é o caso da nifedipina, em que esta pode potenciar o efeito hipotensor destes fármacos, podendo levar a quadros de insuficiência cardíaca^(38,44,46,49). Ou seja, acaba por haver uma semelhança entre as moléculas em termos de ação terapêutica, mas uma discrepância entre elas em relação às interações medicamentosas^(44,46). Também exibem algumas diferenças no que toca às indicações terapêuticas, tanto pelas diferenças nas características lipofílicas, como,

também, pelas diferenças na seletividade para os recetores (recetores β_1 , β_2 , α_1 , α_2 , etc) e, ainda, pela atividade simpaticomimética intrínseca que algumas destas moléculas possuem^(44,46).

Em termos farmacocinéticos e utilizando, como exemplo, o propranolol, este pode ter os seus níveis plasmáticos aumentados, quando, simultaneamente a este, a pessoa estiver a tomar bloqueadores das isoenzimas do citocromo P450, como a cimetidina, alguns macrólidos e antifúngicos azólicos⁽⁴⁴⁾. Ou o inverso, quando, simultaneamente, se administra indutores destas enzimas, como a rifampicina ou o fenobarbital⁽⁴⁴⁾.

De todos os bloqueadores β conhecidos e com larga utilização, o propranolol, o atenolol e o metoprolol são os que não têm comprovação de segurança para utilização nas grávidas uma vez que, têm vindo a ser associados a fenómenos de restrição do crescimento fetal, principalmente o atenolol^(28,44,48). O atenolol durante o primeiro e o segundo trimestre de gestação, tem vindo a ser associado, de uma forma muito significativa, a fenómenos como a restrição do crescimento fetal e, também, à diminuição do peso e do crescimento da massa placentária⁽²⁹⁾.

Relativamente aos bloqueadores da entrada de cálcio, aos agonistas α_2 centrais e aos vasodiladores diretos, numa situação de gravidez, só está aconselhada a utilização da nifedipina, da metildopa e da hidralazina, respetivamente. As características farmacológicas destas serão abordadas no subcapítulo seguinte, conjuntamente com o seu modo de utilização.

Contudo, deve ser salientado que, algumas características farmacológicas, farmacocinéticas e/ou de biodisponibilidade abordadas e que, ainda irão ser abordadas, poderão não acontecer realmente assim. Conforme anteriormente explicitado, a gravidez altera certos aspetos da metabolização dos fármacos, facto este que também varia de grávida para grávida.

4.3. Terapêutica da Hipertensão Arterial durante a Gravidez: Fármacos Anti hipertensores Utilizados na Gravidez

O tratamento da hipertensão arterial tem como grande objetivo prevenir tanto a morbilidade como a mortalidade que a ela estão associadas, seja na população em geral, seja no grupo específico das grávidas, sendo que, neste último caso, acarreta ainda maior responsabilidade, pois há interferência com duas vidas humanas, a vida da gestante e a vida do bebé⁽⁴⁴⁾. Os quadros hipertensivos da gravidez, quando não são devidamente tratados, aumentam bastante a morbilidade e mortalidade perinatal, principalmente quando a pressão

arterial diastólica da grávida ultrapassa os 90mmHg⁽⁴⁴⁾. Por outro lado, também se torna muito importante a instituição de uma terapêutica adequada para cada tipo de situação, pois, como já foi abordado, a hipertensão arterial acarreta um risco acrescido de pré-eclâmpsia/eclâmpsia, coagulação intravascular disseminada, edema pulmonar e insuficiência renal aguda na gestante⁽³⁾.

A hipertensão arterial pode estar presente sozinha ou coexistir com outras situações patológicas que, de algum modo, podem piorar o risco tanto para a grávida, como para o feto e, esse facto vai influenciar tanto a agressividade da terapêutica, como, também, a escolha dos agentes terapêuticos⁽⁴⁴⁾. A toma de medidas para que haja uma diminuição da pressão arterial acarreta sempre um benefício tanto para a grávida, como para o feto, mas, claramente que este benefício vai ser sempre maior para as grávidas que apresentam maiores riscos, pelo que o recurso ao tratamento farmacológico depende do nível de risco para a grávida e para o feto e da consequente ponderação de custos e benefícios⁽²⁹⁾.

Como anteriormente exposto, existem diversas formas de hipertensão, vários graus de gravidade da mesma e, também, variadas associações com outras complicações gravídicas. Deste modo, há que ajustar a terapêutica necessária para cada tipo de situação e analisar a necessidade de implementar terapêutica farmacológica ou, se basta implementar medidas não farmacológicas. Logo, a decisão clínica de implementar determinada terapêutica depende não só da gravidade da hipertensão arterial, como também, da presença de outras patologias concomitantes, da existência ou não de lesão de órgãos alvo, entre outros^(29,44). Neste sentido, discutir-se-á, nesta dissertação, as várias abordagens terapêuticas, indicadas para cada tipo de situação.

No que se refere à hipertensão gestacional e, segundo alguns estudos realizados no Hospital de Santa Maria (HSM), relatados por Graça L., na maior parte dos casos de hipertensão gestacional, esta aparece em fases tardias da gestação ou, até mesmo, só durante o parto e sem estar associada a qualquer outra complicação gravídica, i.e. pré-eclâmpsia⁽⁴⁾. Não obstante, a hipertensão gestacional pode ser uma manifestação prévia de um futuro quadro de pré-eclâmpsia ou, por outro lado, pode ser um sinal de um quadro de hipertensão crónica ainda não detetada⁽⁵⁰⁾.

Como tal, nestes casos, não há necessidade de implementar qualquer terapêutica farmacológica, apenas é necessário implementar algumas medidas não farmacológicas, como o repouso^(28,50,51). Normalmente, tanto o prognóstico materno, como o fetal, são favoráveis, mas, claro, há sempre um risco acrescido de haver algum tipo de complicação,

em comparação com uma gestação normal^(4,50). Sendo que, a possibilidade de ocorrência de hipertensão gestacional em gravidezes seguintes estará acrescida⁽⁴⁾.

Já no caso da hipertensão crónica, normalmente, a mulher já está a ser medicada para o efeito, contudo, como a maioria dos fármacos anti hipertensores não são indicados para uma situação de gravidez, há que reavaliar toda a terapêutica e, também, para além dessa reavaliação, verificar se se trata de uma hipertensão ligeira ou, se se trata de uma hipertensão moderada a severa e, consoante diferentes fatores (ver subcapítulo 3.2), enquadrar a grávida no grupo de hipertensão crónica de baixo ou de alto risco⁽³⁾.

No caso de a grávida se enquadrar no grupo de baixo risco, normalmente, a gravidez tem um desenrolar favorável e a gestante terá a sua pressão arterial controlada sem haver necessidade de recorrer a medidas farmacológicas⁽²⁹⁾. Contudo, a mulher pode já estar a ser medicada e, neste caso e segundo Sibai, pode suspender-se a medicação logo na primeira consulta de planeamento para a gravidez uma vez que, nestes casos, os fármacos anti hipertensores não têm qualquer efeito sobre a predisposição ou não de que possa haver uma evolução para um quadro de pré-eclâmpsia, ou para um caso de descolamento prematuro da placenta normalmente inserida e, ou, ainda, para um caso de parto pré-termo^(28,29,51). Assim como também não terá, de uma forma significativa, um efeito benéfico sobre a morbilidade fetal^(4,28,51).

Assim, grávidas com hipertensão arterial ligeira e não complicada, não necessitam de terapêutica farmacológica, devendo, sempre, ser devidamente acompanhadas, de modo a controlar a pressão arterial, a detetar precocemente uma possível evolução para uma hipertensão severa (aplicação de medicação adequada) ou para um quadro de pré-eclâmpsia e a avaliar o crescimento fetal^(28,29). Se nada do anteriormente exposto se alterar, a gravidez prossegue normalmente até às 40 semanas, mas, se, pelo contrário, estes fatores não se mostrarem tranquilizadores e a grávida já se encontrar nas 37 semanas de gestação ou num período mais avançado da gestação, é internada para realização tanto de uma avaliação materna, como fetal, e, se, para além disso, surgir um quadro de pré-eclâmpsia sobreposta ou algum tipo de descompensação ao nível fetal, o parto ser planeado com a maior rapidez possível^(4,29).

Assim, se uma mulher for hipertensa (mas hipertensão ligeira) e, à qual seja diagnosticado um estado de gravidez é, de imediato, determinado um plano de repouso físico, estabelecido pelo médico, o qual não implica que deixe de trabalhar, mas deve incluir para além das oito horas de repouso noturno habituais, mais duas horas diárias de

descanso. A posição preferencial para este tipo de situações é a posição em decúbito lateral esquerdo, pois assim resultará na diminuição da compressão do útero sobre a veia cava e, deste modo, facilitará o retorno do sangue venoso ao coração^(3,52).

No caso do grupo de grávidas de alto risco (onde predomina uma hipertensão crónica grave) existem vários tipos de situações. Como referido anteriormente, as grávidas deste grupo encontram-se numa situação de grande risco, com a possibilidade de surgirem quer complicações graves com a própria grávida, quer com o feto.

Deste modo, nos quadros hipertensivos mais graves, ou seja, nos quais as mulheres já apresentem deterioração da função renal, cardiomiopatias, diabetes, entre outras situações patológicas, estas deverão ser desaconselhadas a engravidar, uma vez que uma gestação perante este quadro hipertensivo irá degradar irreversivelmente os órgãos em causa, podendo até, em certas situações, provocar a morte⁽²⁹⁾. Acresce ainda ao já referido, o facto de que, a possibilidade de usufruir de uma gravidez viável é, nestes casos, muito reduzida⁽⁴⁾.

Por outro lado, nas situações menos graves, mesmo no grupo de grávidas de alto risco, é aconselhada fazer-se, logo na altura da consulta de planeamento, uma avaliação tanto da função renal, como da função cardiovascular e, no caso de já estar a fazer medicação, uma adaptação da terapêutica anti hipertensora, por forma a estabelecer o estado em que a mulher se encontra, para, assim, se conseguir controlar, da melhor forma, a gestação^(29,53). Assim sendo, as mulheres que estejam a ser medicadas com fármacos anti hipertensores que são contra indicados numa situação de gravidez, por serem teratogénicos, como no caso dos modificadores do eixo renina angiotensina, de alguns diuréticos e de alguns vasodilatadores, devem, desde logo, suspender essa medicação e substituí-la por medicamentos que não sejam prejudiciais nem para o embrião, nem para o feto, como é o caso da metildopa (grupo dos agonistas α_2 centrais) e da nifedipina (grupo dos bloqueadores da entrada de cálcio), os quais pertencem à categoria A do grau de risco de utilização de medicamentos durante a gravidez e, os quais são os mais utilizados durante a gravidez, sendo, praticamente, considerados fármacos de primeira linha para este tipo de situação^(3,26,28,29,44,53). Contudo, por vezes, torna-se necessário estabelecer um controlo rápido da hipertensão grave, para, só depois, aplicar a devida medicação ou, também, quando surge um caso de urgência hospitalar, mesmo já estando a grávida a ser devidamente medicada e surge um pico de hipertensão grave^(26,29). Este controlo, muitas vezes, é feito através de terapêutica endovenosa com fármacos como a hidralazina (grupo

dos vasodilatadores, a qual, também, pertence à categoria A do grau de risco de utilização dos medicamentos durante a gravidez) ou como o labetalol, o qual, apesar de pertencer ao grupo dos bloqueadores β , também tem alguma ação vasodilatadora e uma ação bloqueadora α ^(28,29,53). Tanto a hidralazina como o labetalol são utilizados em casos de urgência hospitalar, ou seja, quando é necessária uma ação muito rápida e muito eficaz para controlo da pressão arterial gravemente alterada^(26,28).

De seguida apresenta-se um diagrama resumo de como se deve atuar na hipertensão crónica, consoante o grupo a que a grávida pertence, se pertence ao de baixo ou se ao de alto risco (Figura 4.2).

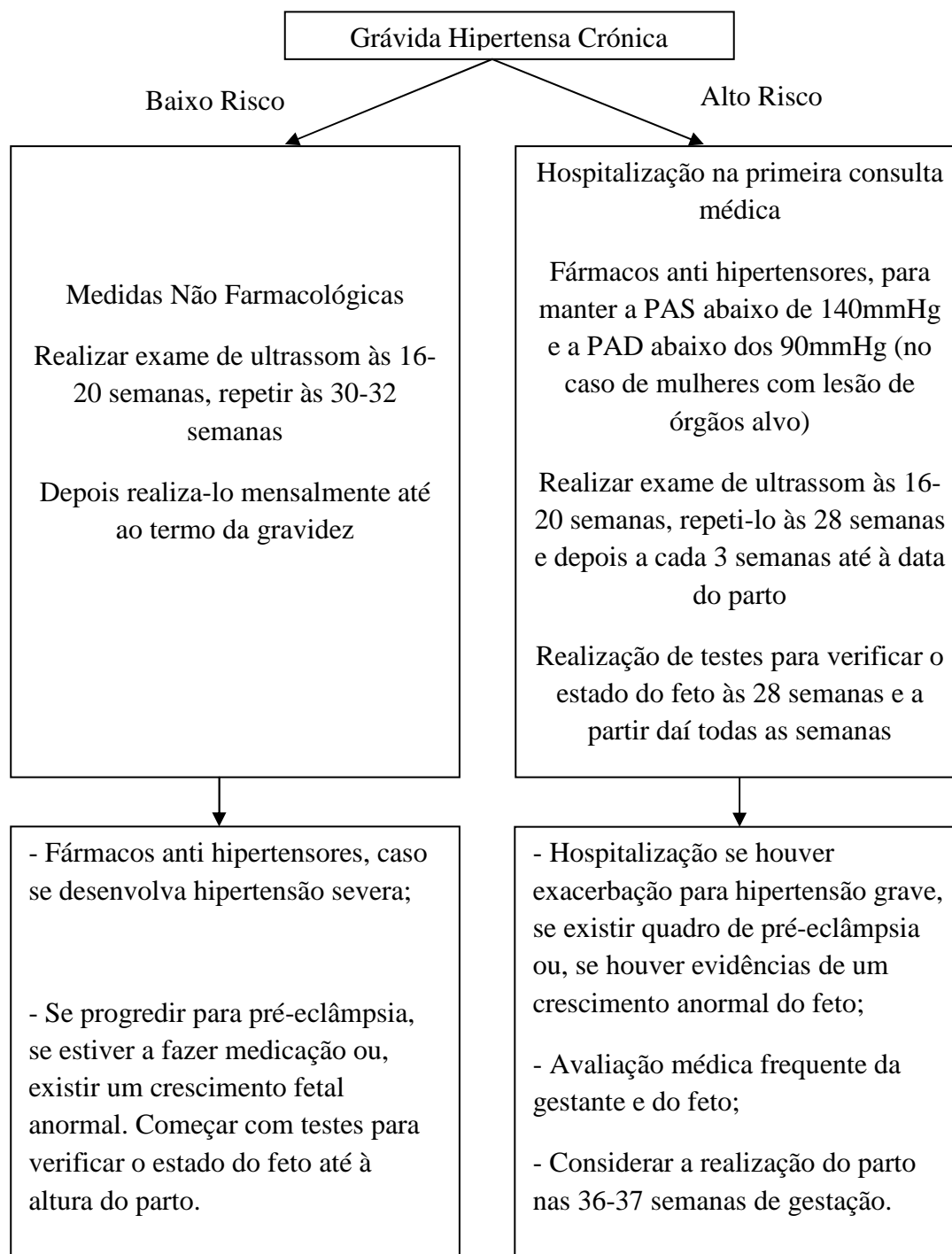


Figura 4.2 – Protocolo de atuação na hipertensão crônica⁽²⁹⁾.

Em relação ao grupo dos vasodilatadores diretos, ao qual pertence a hidralazina, a sua ação anti hipertensora deve-se à diminuição das resistências vasculares periféricas e, conseqüentemente, a um relaxamento direto do músculo liso dos vasos sanguíneos^(28,44).

A hidralazina atua diretamente no músculo liso das artérias, por forma a causar a vasodilatação, reduzindo a resistência vascular periférica total, através da alteração do metabolismo do cálcio intracelular, interferindo no movimento do cálcio, que é

responsável pela manutenção do estado contrátil do músculo liso vascular⁽⁴⁸⁾. Na figura abaixo pode-se observar a estrutura química da hidralazina (Figura 4.3).

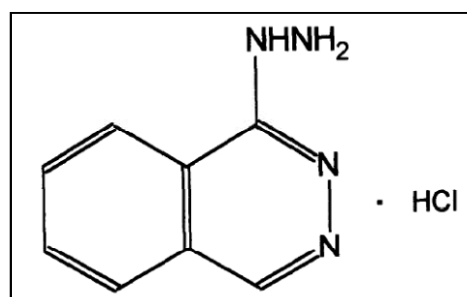


Figura 4.3 – Estrutura química da hidralazina⁽⁴⁸⁾.

Por outro lado, a referida ação da hidralazina, ou seja, o de provocar a vasodilatação, vai induzir um aumento ao nível do débito cardíaco, ajudando a prevenir uma excessiva diminuição da pressão arterial, o que é benéfico, pois, se tal acontecesse, iria provocar danos na perfusão da circulação útero-placentária⁽⁴⁾.

Contudo, a hidralazina, como qualquer outro fármaco, também possui efeitos secundários, podendo provocar taquicardia, cefaleias, epigastralgias, tremores, entre outros⁽⁴⁸⁾. Deve-se salientar que, a utilização deste medicamento deve ser de curta duração, só se deve utilizar mesmo em situações de emergência, pois se se prolongar a sua utilização, vai haver uma estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, levando a uma diminuição da perfusão renal, aumentando, assim, a retenção de líquidos, com consequente aumento do risco de insuficiência cardíaca e, logo, uma diminuição no efeito anti hipertensor⁽²⁸⁾.

Em Portugal, a única via de administração da hidralazina é a via endovenosa, em pequenos *bólus* ou em perfusão rápida, obtendo-se resultados na pressão arterial em cerca de 10 minutos, acabando por se atingir a atividade máxima deste fármaco em 20 minutos⁽⁴⁸⁾. A sua ação permanece por um período de 3 a 8 horas⁽⁴⁸⁾.

No quadro a baixo descreve-se como é feita a administração da hidralazina (Tabela 4.1).

Tabela 4.1. – Modos de administração de hidralazina. Adaptado de Graça L. (4)

Administração de Hidralazina (ampolas de 25mg)
<p>PA Diastólica \geq 130mmHg</p> <ul style="list-style-type: none"> - Administrar, por via endovenosa (EV), 5mg, monitorizando continuamente a PA ou, medindo a PA 5 e 10 minutos depois; - Se não houver diminuição da PA, injetar mais 10mg, mantendo a monitorização da PA ou, verificando os valores da PA aos 5 e 10 minutos; - Se mesmo assim não se conseguir baixar a PAD para valores inferiores a 110mmHg, injetar mais 10mg, mantendo a monitorização contínua da PA; - Em qualquer um destes casos, deve-se iniciar de imediato a terapêutica de manutenção.
<p>PA Diastólica \geq 110mmHg e $<$ 130mmHg</p> <p>Aplicar protocolo anterior <u>ou</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Em perfusão EV rápida (30 a 45 minutos) administrar 25mg de hidralazina diluída em 100ml de água destilada, monitorizando sempre a PA; - Suspender a perfusão se, a PAD atingir os 100mmHg; - Iniciar terapêutica de manutenção.
<p>Terapêutica de Manutenção</p> <p>Diluir 25mg de hidralazina em 500ml de soro dextrose a 5% e iniciar a perfusão EV, O ritmo da perfusão será condicionado pela contínua verificação da PA, não permitindo, contudo que, a PAD seja $<$ 90mmHg.</p>

Relativamente ao labetalol, este é um antagonista competitivo dos recetores adrenérgicos β_1 e β_2 , não sendo, por isso, cardioseletivo(48). Para além da atividade β bloqueante, apresenta, também, uma ação competitiva nos adrenorecetores α pós-sinápticos(48). Consegue com que os valores da pressão arterial diminuam, porque bloqueia os recetores α_1 ao nível dos vasos sanguíneos periféricos e, conseqüentemente reduz a resistência vascular periférica, conseguindo assim uma ação vasodilatadora(28,47,48). A diminuição do ritmo cardíaco é alcançada através da sua ação β bloqueante(48).

Na figura abaixo encontra-se ilustrada a estrutura química do labetalol (Figura 4.4).

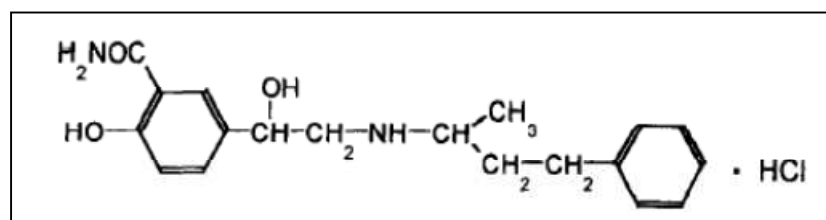


Figura 4.4 – Estrutura química do labetalol(48).

Após uma administração via endovenosa de labetalol de cerca de 0,5 a 2,0mg/Kg, este reduz os valores da pressão arterial quase de imediato⁽⁴⁸⁾.

Em Portugal, nas situações agudas é administrado via endovenosa, como referido, começando por um *bólus* de 20mg, seguido de um *bólus* de 10 a 50mg, a cada 10 minutos até se alcançar o efeito pretendido ou, em alternativa, fazer-se uma administração em *bólus* lento de 50mg, seguido de uma perfusão contínua⁽⁴⁾.

Como anteriormente referido, o labetalol também tem uma ligeira ação vasodilatadora, porém ele não promove a diminuição da pós-carga, ou seja, não diminui totalmente a vasoconstrição (principal problema na utilização do labetalol), contrariamente à hidralazina, que é um fármaco vasodilatador nato⁽⁴⁷⁾. E, por isso, o labetalol acarreta alguns riscos adicionais no caso de se desenvolver um quadro de insuficiência cardíaca^(4,28). Não obstante, sabe-se que a administração deste fármaco em *bólus* diminui a pressão arterial, a frequência cardíaca e a resistência vascular periférica, não alterando, contudo, o débito cardíaco⁽⁴⁴⁾. Todavia, apesar dos seus efeitos vasodilatadores e de contribuir para reduzir a agregação plaquetária, o que, teoricamente iria favorecer a perfusão placentária, não é isso que se verifica, estando associado a situações de restrição do crescimento fetal^(4,48).

Porém, o labetalol apresenta como vantagem o facto de poder ser administrado por várias vias, como: administração endovenosa para situações agudas e administração oral (utilizada mais nos EUA) para o tratamento continuado^(47,48). No caso da administração oral, toda a informação ainda se baseia em, apenas, algumas propostas, no caso da proposta feita por Sibai, o tratamento inicia-se com doses de 100mg de labetalol duas vezes por dia, até um máximo de 2400mg por dia⁽²⁹⁾. Se mesmo assim não se conseguir alcançar um estado em que a pressão arterial fique controlada, é adicionada nifedipina, ou, até, eventualmente, um diurético tiazídico, especialmente, em casos de grávidas que façam retenção excessiva de sódio, como acontece com algumas mulheres de raça negra⁽²⁹⁾. Por outro lado, no Hospital Universitário de *St. James*, Leeds, é proposta uma dose de 200mg de labetalol três vezes ao dia, podendo elevar até quatro vezes ao dia esta mesma dose⁽⁴⁾. Tal como proposto por Sibai, por vezes, torna-se necessário adicionar nifedipina ao tratamento, para conseguir alcançar um controlo tensional estável^(4,29). Sendo que, nesta última proposta, é adicionada nifedipina de libertação prolongada, inicialmente com 10mg de 12 em 12 horas, até um máximo de 60mg por dia⁽⁴⁾.

Relativamente às duas diferentes vias de administração do labetalol verifica-se que, quando a sua administração é feita oralmente, a relação de bloqueio β/α é de 3/1⁽⁴⁴⁾. O

bloqueio α torna-se mais evidente quando a administração do labetalol é realizada por via endovenosa ou, no início da terapêutica oral com doses altas⁽⁴⁴⁾. Ao longo do tempo, na terapêutica oral prolongada, o bloqueio α do labetalol vai diminuindo, chegando, mesmo, a desaparecer^(44,47).

Ao nível da administração oral deste fármaco verifica-se que, por se tratar de uma substância lipossolúvel, tem uma boa absorção oral, com biotransformação hepática na primeira passagem e uma biodisponibilidade de cerca de 33%^(44,47). Contudo, como qualquer fármaco, apresenta alguns efeitos adversos: hipotensão postural, broncospasmo, riscos de toxicidade hepática, entre outros^(28,44).

O labetalol quando comparado com a hidralazina, numa situação de periparto e, em que à hipertensão grave se associou um quadro de pré-eclâmpsia, verificou-se que este diminuiu com maior rapidez os valores da pressão arterial, sendo mínima a taquicardia associada, porém a hidralazina conseguiu manter, de uma forma mais eficaz, os valores da pressão arterial em níveis mais seguros^(4,5).

Por outro lado, para um caso de crise hipertensiva grave, existem alguns estudos que indicam que o labetalol via endovenosa ou a nifedipina via oral, demonstram ser preferíveis em relação à hidralazina por via endovenosa, por possuírem menos efeitos adversos^(5,28,54).

Todavia, só se consegue obter hidralazina para as farmácias hospitalares portuguesas recorrendo-se à importação direta⁽⁴⁾. No entanto, nem a hidralazina, nem o labetalol possuem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal. Por isso, ambos os fármacos necessitam, atualmente, de Autorização de Utilização Especial (AUE).

Como terapêutica para tratamento continuado da hipertensão severa a metildopa é o fármaco mais amplamente utilizado nas grávidas pertencentes ao grupo de alto risco, seguida da nifedipina^(28,53,55). Contudo, segundo os dados recolhidos até hoje, não há certezas que um fármaco seja melhor que o outro, mesmo em termos da, anteriormente mencionada, terapêutica endovenosa^(28,56). Porém, a metildopa pela sua larga utilização ao longo dos anos tem-se mostrado bastante segura e, por isso, é considerada de primeira linha para estes casos^(28,55).

Na tabela abaixo encontram-se discriminadas as dosagens, o tipo de utilização e de administração de ambos os fármacos (Tabela 4.2.).

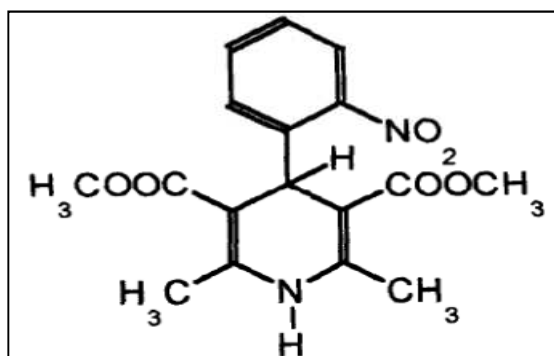
Tabela 4.2. – Posologia, utilização e administração dos fármacos metildopa e nifedipina para tratamento continuado da hipertensão arterial severa/grave na gravidez^(4,28,46,57).

Fármaco	Posologia	Utilização	Administração
Metildopa	2-3 tomas diárias até à dose máxima de 3000mg a 4000mg/dia	Ampla	Via Oral
Nifedipina (em forma farmacêutica de ação prolongada)	2 doses/dia, totalizando entre 20mg/dia e 120mg/dia	Corrente	Via Oral

Relativamente à nifedipina, esta é, tal como a metildopa, bastante utilizada neste tipo de situações^(28,55,58).

A nifedipina inibe o fluxo de cálcio do meio extracelular para o meio intracelular, reduzindo a resistência vascular periférica^(47,48). Tal facto, dota-a de uma grande capacidade vasodilatadora, por diminuir o efeito pós-carga, ou seja, consegue com que haja uma grande diminuição da vasoconstrição e, assim, subsequentemente, uma diminuição dos valores da pressão arterial^(4,47). Esta acaba por conseguir, então, uma vasodilatação arterial e venosa, sendo menos notável a sua ação no tónus venoso, ou seja, uma redução da pressão arterial sistémica e uma vasodilatação coronária e cerebral^(44,47).

Na figura abaixo ilustra-se a estrutura química da nifedipina (Figura 4.5).

Figura 4.5 – Estrutura química da nifedipina⁽⁴⁸⁾.

A nifedipina é, como já referido, utilizada em tratamento continuado, porém quando num quadro de emergência hospitalar, se a hidralazina não estiver a conseguir dar resposta, poder-se-á associar nifedipina, administrando-se doses de 10 a 20mg a cada 4 a 6 horas, ou de 12 em 12 horas, caso se trate da forma farmacêutica da nifedipina de ação prolongada^(44,48). Contudo, a nifedipina aparenta ter um tempo de semivida menor quando administrada a uma grávida, comparativamente a uma doente hipertensa que não esteja grávida, como tal e de modo a se obterem os resultados pretendidos, poderá ser necessário

a administração deste fármaco em intervalos de tempo mais curtos⁽⁴⁾. A presente substância química é também muito utilizada, quando as grávidas se demonstram refratárias a outro tipo de abordagem farmacológica⁽⁴⁴⁾. Esta é também utilizada para diminuir a excessiva agregação plaquetária, que é verificada neste tipo de casos⁽⁴⁸⁾.

O presente fármaco é lipossolúvel tendo, por isso, uma boa absorção oral (cerca de 90%), e apresentando uma biodisponibilidade de cerca de 45 a 70%⁽⁴⁴⁾. Possui uma elevada taxa de fixação às proteínas plasmáticas (superior a 90%) e sofre, ainda, uma importante biotransformação hepática que resulta em metabolitos praticamente inativos⁽⁴⁸⁾. Como reações adversas, pode originar cefaleias, hipotensão ortostática, rubor facial, entre outras^(28,48,58,59).

Em termos de interações medicamentosas, praticamente toda a classe dos bloqueadores da entrada de cálcio, acentua os efeitos hipotensores dos bloqueadores α e fazem com que o risco de hipotensão possa ocorrer, o que resulta em bradicardia e, até mesmo, em assistolia, quando associados a bloqueadores β ⁽⁴⁷⁾. Na base destes efeitos poderá estar a ação anti hipertensora inerente aos bloqueadores da entrada de cálcio e aos bloqueadores β , mas, também, à competição de ambos pela fixação às proteínas plasmáticas e à redução do fluxo hepático, produzido, por exemplo, pelo propranolol⁽⁴⁴⁾.

De salientar, também, que em nenhuma situação se deve administrar nifedipina por via sublingual, pois pode causar hipotensão grave com conseqüente hipoperfusão cerebral e coronária⁽²⁸⁾.

Em relação à metildopa, este fármaco é amplamente utilizado na gravidez, pois está largamente testado, ou seja, foi convenientemente testado quanto aos seus efeitos tanto no feto, como no recém-nascido, tendo sido comprovada a sua inocuidade, tonando-se, por isso, bastante segura a sua utilização^(48,55).

A metildopa é um análogo da DOPA, atuando ao nível central sobre os recetores α_2 , o que resulta numa redução da atividade simpática. Esta faz com que haja uma diminuição da resistência vascular periférica, enquanto o débito cardíaco diminui ou, mesmo, não chegando a ser alterado^(28,44,47).

Na figura abaixo encontra-se representada a estrutura química da metildopa (Figura 4.6).

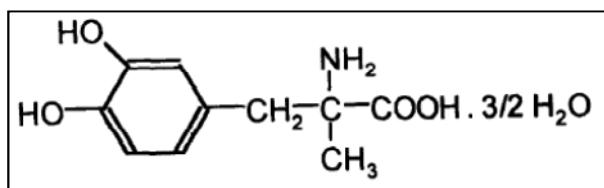


Figura 4.6 – Estrutura química da metildopa⁽⁴⁸⁾.

O presente fármaco tem um efeito vasodilatador direto sobre as artérias, principalmente e, em casos de hipertensão severa associada a pré-eclâmpsia, nas artérias cerebrais da grávida^(4,44). Contudo e, porque o início da sua ação tende a ser demorado, não é de todo utilizada em emergências hospitalares, mas sim em tratamento continuado, no qual, após 48 horas da sua administração, começa a ter a sua ação vasodilatadora⁽⁴⁾. Apresenta uma biodisponibilidade de cerca de 25%, sendo, ativamente, transportada para o sistema nervoso central⁽⁴⁸⁾. A via renal é o modo pelo qual é excretada, tendo um tempo de semivida plasmático de cerca de 2 horas, contudo o tempo da sua ação anti hipertensora pode variar, pois não tem uma relação direta com o tempo de semivida plasmático, uma vez que pode ser captada pelos neurónios e, por isso, continuar a atuar sem estar em circulação⁽⁴⁴⁾.

No entanto, a metildopa também possui alguns efeitos adversos, entre eles: hipotensão postural, alterações do sono, bradicardia, entre outros^(28,47).

Se a grávida já estiver a ser medicada com diuréticos antes de engravidar, deve continuar a administrá-los, tendo-se, deste modo, que ter o cuidado de controlar muito bem os valores do hematócrito, para uma identificação precoce de uma possível hemoconcentração⁽³⁾. Não obstante, se a grávida apresentar uma hipertensão já de longa duração, a redução do volume plasmático, em princípio, não trará complicações perinatais⁽⁴⁾.

No caso de mulheres com hipertensão crónica grave ou com outro tipo de complicações associadas (i.e. diabetes, gravidez múltipla, entre outras) existe uma forte probabilidade de estas desenvolverem pré-eclâmpsia sobreposta, apesar de mulheres que não tenham este quadro hipertensivo, também a poderem desenvolver, como já foi referido ao longo do texto, como no caso da hipertensão gestacional e da hipertensão crónica de baixo risco. Embora, a percentagem de grávidas que desenvolvam pré-eclâmpsia sobreposta seja maior nas que possuem hipertensão crónica grave. Nestes casos, como ainda não é possível ter

certezas, através de testes/análises e, com a própria medicação anti hipertensora que não tem demonstrado evitar a evolução para pré-eclâmpsia, foi preconizado como profilaxia da PE a administração oral diária de pequenas doses de ácido acetilsalicílico, até às 36 semanas de gestação, para casos que anteriormente tenham ocorrido situações de PE e/ou de restrição do crescimento fetal^(28,60). Esta medida teve como base teórica o facto de o ácido acetilsalicílico inibir irreversivelmente a ciclo-oxigenase, a qual é imprescindível para a produção dos metabolitos do ácido araquidónico, como o tromboxano A₂, o qual tem uma ação vasoconstritora⁽⁴⁾.

Como tal, se nestes casos houver evolução para um quadro de PE, é ajustada a medicação que a grávida já estava a fazer para a HTA, sendo a terapêutica preconizada para pré-eclâmpsia grave⁽⁵⁵⁾.

A aplicação de terapêutica anti hipertensora em grávidas com hipertensão severa toma contornos ainda mais justificáveis quando os valores tão elevados da pressão arterial implicam uma grande probabilidade de ocorrer hemorragia intracraniana.

Neste caso, o risco de hemorragia do sistema nervoso central ou de insuficiência cardíaca esquerda aumenta, de uma forma muito significativa quando, a pressão arterial diastólica alcança valores iguais ou superiores a 110mmHg⁽⁴⁾. O anteriormente exposto acaba por se enquadrar também num quadro hipertensivo em contexto de pré-eclâmpsia em que, neste caso, o objetivo é aplicar uma terapêutica anti hipertensora que faça diminuir a pressão arterial diastólica para valores que acarretem menor risco, ou seja, mais ou menos entre os 90 e 105mmHg, acautelando, sempre, uma possível hipoperfusão do sistema nervoso central da gestante e da circulação uteroplacentária⁽⁴⁾.

5. Intervenção Farmacêutica

A gravidez, tal como tem vindo a ser descrita, é um período que envolve muitas mudanças na mulher e, estas mesmas alterações devem ser muito bem percebidas por parte do farmacêutico, por forma a conseguir responder a todas as questões que venham a ser colocadas ao longo da sua prática profissional. No dia-a-dia de um farmacêutico surgem questões relativas a diversas patologias relacionadas com a gravidez, com medicamentos, e, para além de outras questões, com consequências, da utilização destes, para o embrião e para o feto. Como tal, e no que se refere à patologia aqui a ser abordada, abaixo encontra-se uma proposta de um fluxograma que orienta o farmacêutico no acompanhamento da grávida hipertensa⁽⁶¹⁾.

No início deste fluxograma encontram-se várias situações que podem levar uma grávida a necessitar do acompanhamento do farmacêutico⁽⁶¹⁾. Ao longo deste, vão sendo expostas estratégias para resolver situações, consoante o estado tensional da grávida (Figura 5.1.).

Fluxograma de Intervenção Farmacêutica na Grávida Hipertensa e Normotensa

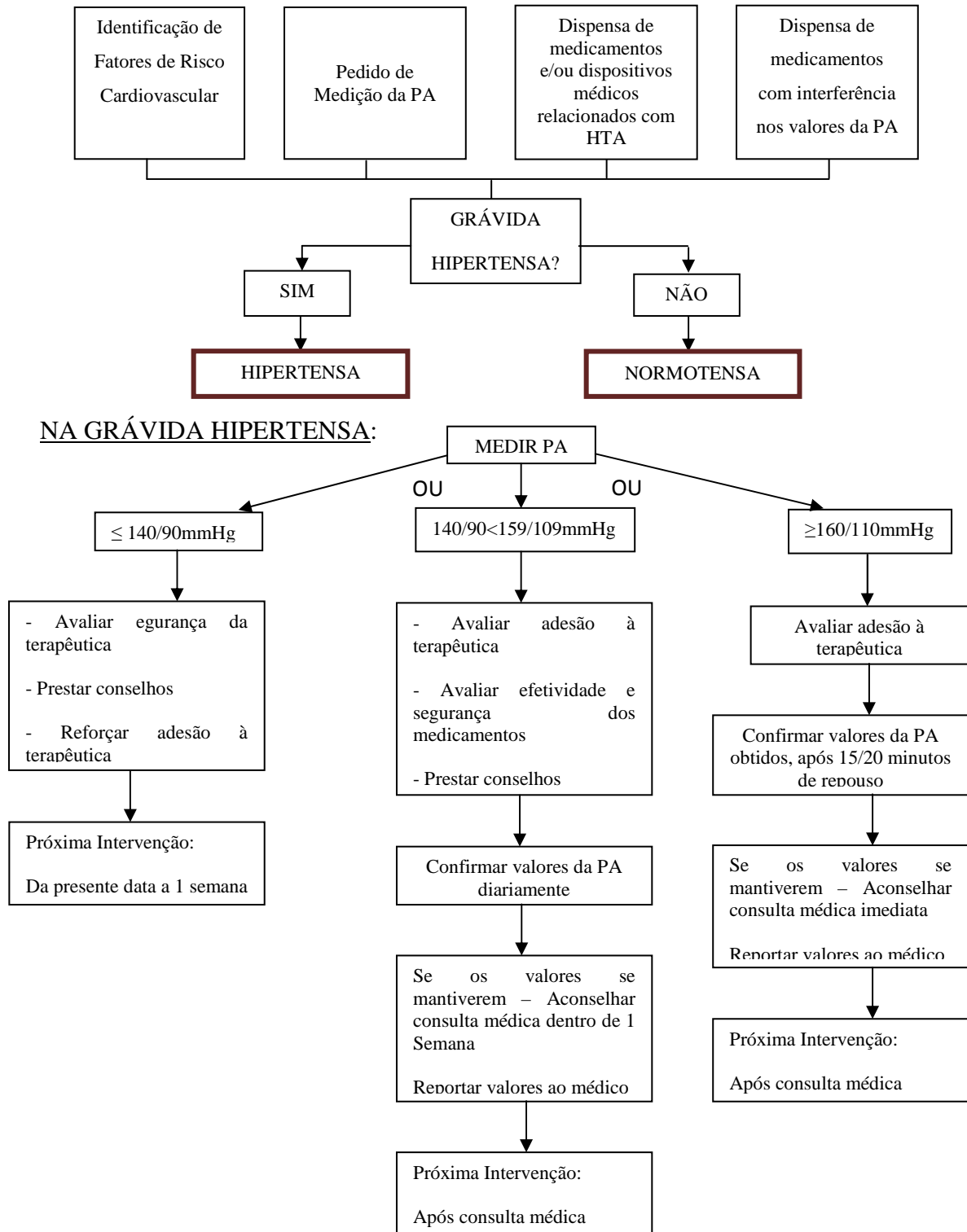


Figura 5.1. – Fluxograma de intervenção farmacêutica na grávida hipertensa e normotensa. Adaptado de CEDIME (ANF)⁽⁶¹⁾.

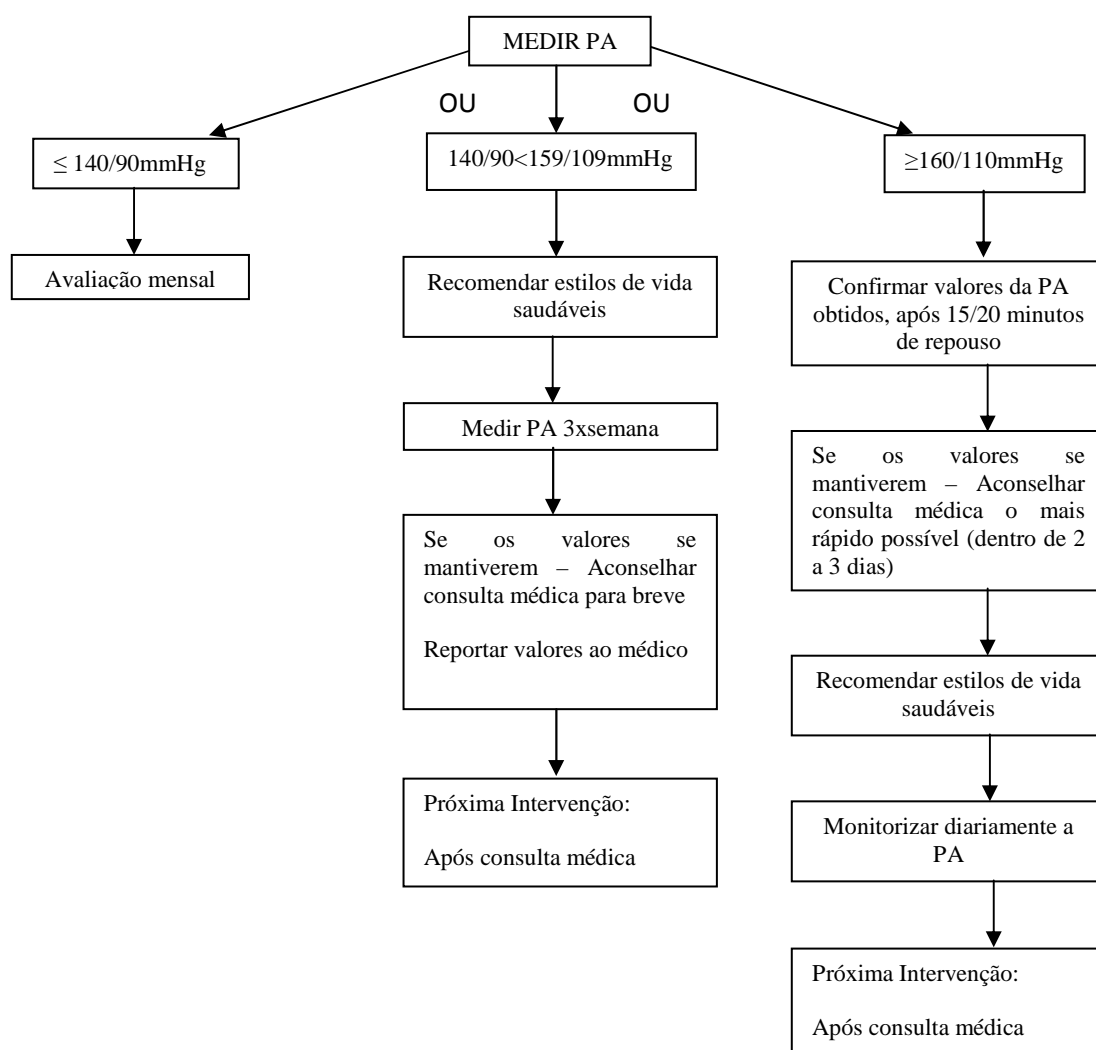
NA GRÁVIDA NORMOTENSA:

Figura 5.1. – Fluxograma de intervenção farmacêutica na grávida hipertensa e normotensa (continuação). Adaptado de CEDIME (ANF)⁽⁶¹⁾.

Através da análise do fluxograma, consegue-se verificar que a intervenção farmacêutica na hipertensão arterial na grávida e, em relação às medidas farmacológicas instituídas à grávida (grávidas hipertensas), corresponde ao processo de avaliar a necessidade, a efetividade e a segurança da terapêutica farmacológica que lhe foi instituída, ou seja, acabando por avaliar, também, a adesão à terapêutica⁽⁶¹⁾. Por exemplo, casos em que se verifica que os valores da pressão arterial não se encontram estáveis e que se sabe que a grávida está a fazer medicação, o farmacêutico deve tentar perceber o que se passa, se foi a pessoa que se esqueceu de tomar os medicamentos, se deixou simplesmente de tomar, porque sentia algum efeito secundário derivado da toma daquela medicação, isto é tentar perceber o porquê de a medicação não estar a ser eficaz. Um exemplo prático que pode demonstrar de algum modo o porquê de a pessoa deixar de tomar o medicamento, é o caso

da nifedipina, em que por estar formulada para ser de ação prolongada, o comprimido vai libertando ao longo do tempo a substância ativa à medida que vai entrando água no mesmo, saindo do organismo intacto, apenas com uma cor diferente, através das fezes⁽⁶²⁾. Neste caso, as pessoas podem, simplesmente, pensar que aquele medicamento não está a fazer efeito, por sair intacto nas fezes e, por isso mesmo, deixam de o tomar, havendo, logicamente, uma má adesão à terapêutica. Neste sentido, há que prestar os devidos conselhos à grávida aquando da dispensa dos medicamentos ou, aquando de outras situações, como as mencionadas no início do fluxograma⁽⁶³⁾.

A prestação de conselhos à grávida, por parte do farmacêutico, ilustra-se através da explicação que o farmacêutico lhe dá, seja verbal e/ou escrita, sobre a forma como deve tomar os medicamentos; através de avisos sobre o que determinado medicamento poderá provocar, sendo essa reação ao medicamento normal, de forma a não se assustar e deixar de fazer a medicação⁽⁶³⁾. Contudo, o farmacêutico não deve sobrecarregar a utente com muita informação, deve, apenas, prestar a informação indispensável para que haja uma boa adesão à terapêutica, por parte da grávida⁽⁶³⁾.

Neste sentido, o farmacêutico dever-se-á manter sempre atualizado, utilizar linguagem perceptível para a grávida, saber comunicar, interpretar os conhecimentos que a grávida já possui (atualmente existem já muitas fontes de informação, às quais a grávida, facilmente, consegue aceder e esclarecer as suas dúvidas ou, pelo contrário, ainda as suscitar mais, e é aqui que entra, também, o papel do farmacêutico). Interpretar, também, o tipo de pessoa que tem à sua frente para que possa decidir o nível de informação a dispensar e o modo de como vai fazê-lo⁽⁶³⁾. Salientando que a informação escrita juntamente com a informação verbal tem sempre melhores resultados.

Pode-se, então, dizer que a comunicação permite o diálogo com a utente e também a cooperação da mesma na terapêutica⁽⁶³⁾. A comunicação deve estar, o mais possível, estruturada com as necessidades e preocupações da grávida, para que seja eficaz⁽⁶³⁾. Sempre que possível, o diálogo deve ser bem estruturado, para que se consiga obter todas as informações necessárias por parte da gestante e, com base na informação recolhida, prestar todos os conselhos indispensáveis ao bom uso do medicamento⁽⁶³⁾. Deve-se estabelecer uma relação positiva com a utente, assim como ter uma boa conduta perante a mesma, como seja, saber transmitir a mensagem, para que a mesma confie verdadeiramente no farmacêutico⁽⁶³⁾. Perante o médico, a pessoa encontra-se sempre mais ansiosa e sem conseguir memorizar toda a informação que lhe é passada, pelo que o

farmacêutico tem de conseguir recolher todos os dados necessários a partir do que a grávida lhe transmite, para conseguir reforçar a informação dada pelo médico e, também, completar essa mesma informação ou, caso a grávida ainda tenha dúvidas, clarificar todos os aspetos que ainda estejam pendentes, para se conseguir obter uma ótima adesão à terapêutica⁽⁶³⁾. No final, o farmacêutico tem de ficar com a perceção de que a grávida entendeu tudo o que lhe foi explicado, sem ficar com receio de nada e que ficou com a noção de que tem de cumprir com a terapêutica farmacológica que lhe foi instituída⁽⁶³⁾.

Para além do acima referido em relação às medidas farmacológicas, o farmacêutico também intervém ao nível das medidas não farmacológicas, incentivando as grávidas hipertensas e, também, grávidas normotensas a terem estilos de vida saudáveis, nomeadamente, quando os valores da pressão arterial já não se encontram dentro do intervalo de valores de pressão arterial aceitáveis numa grávida previamente normotensa^(52,61). Como exemplos de medidas não farmacológicas na hipertensão arterial sugerem-se algumas, como: ter uma alimentação equilibrada e adequada; controlar o peso; fazer exercício físico equilibrado e evitar bebidas energéticas⁽⁵²⁾.

Em relação à alimentação, esta deve ser equilibrada, ou seja, incluir todos os alimentos em quantidade e qualidade adequadas à manutenção das funções orgânicas⁽⁵²⁾. Devendo, por isso, fornecer energia, manter a estrutura e as funções do corpo, regular todas as atividades do organismo, regulando, nomeadamente, a síntese das células e tecidos⁽⁵²⁾. No caso da grávida hipertensa, a sua dieta alimentar deve ser igualmente equilibrada, contendo toda a diversidade de nutrientes que uma dieta saudável deve conter, mas podendo possuir algumas restrições. Por norma, os alimentos devem conter uma percentagem menor de sal, deve ser recomendada a redução da ingestão de, por exemplo, café, chá verde e cacau, uma vez que são substâncias energéticas e, por isso, podem levar ao aumento dos valores da pressão arterial⁽⁵²⁾. No caso de a grávida ter de prescindir da utilização do sal para cozinhar os alimentos, apresentam-se algumas alternativas: pode ser recomendada a substituição do sal por ervas aromáticas ou, uma vez que, já existem no mercado preparações comerciais com o objetivo de substituir o sal na alimentação, a sua utilização pode ser aconselhada⁽⁵²⁾.

Não obstante, não é estritamente necessário que exista uma redução significativa de sal na alimentação da grávida hipertensa, apesar de, no entanto, ser aconselhado fazê-lo, essa redução só se torna realmente necessária em grávidas que façam retenção excessiva de sódio, como é o caso de algumas mulheres de raça negra⁽⁴⁾.

No que se refere ao controlo de peso da grávida, uma mulher que apresente uma constituição física, uma saúde e uma alimentação saudáveis, deverá, apenas, aumentar o seu peso em cerca de nove a catorze quilogramas durante toda a gestação⁽⁵²⁾. Sendo que, a partir da 14ª semana de gravidez vai ocorrer o principal aumento de peso, ou seja, cerca de 1,5 a 2Kg por mês⁽⁵²⁾. Antes deste período gestacional não é justificável um grande aumento de peso da grávida, pois antes desta semana o feto não ganha peso, logo um aumento de peso substancial da grávida antes desta altura não é justificável⁽⁵²⁾. Por outro lado, o não aumento de peso ou a perda de peso a partir do segundo trimestre poderão ser indicativos de algum tipo de problema, nomeadamente, atraso no crescimento do feto⁽⁵²⁾. Na tabela abaixo encontram-se os valores de aumento de peso recomendados, de acordo com o peso/índice de massa corporal (IMC) da mulher antes da gravidez (Tabela 5.1.).

Tabela 5.1. – Variações de peso durante a gravidez. Adaptado de Tinoco, R.⁽⁵²⁾.

Peso Antes da Gravidez	Aumento de Peso Recomendado durante a Gravidez (Kg)
Baixo Peso (IMC < 18,5)	13 a 18
Peso Normal (IMC de 18,5 a 24,9)	11 a 16
Peso Elevado (IMC de 25 a 29,9)	7 a 11
Obesidade (IMC > 30)	5 a 9

Porém, por vezes, o aumento de peso verifica-se não tanto pelo tipo de alimentação e estilo de vida que a grávida pratica, mas sim, pela retenção hídrica decorrente do deficiente fluxo sanguíneo dos seus membros inferiores, nomeadamente quando a pessoa passa longos períodos de pé. Neste caso, é recomendável que a grávida vá descansando algumas vezes ao longo do dia, deitando-se sobre o seu lado esquerdo cerca de 30 a 45 minutos⁽⁵²⁾.

Em relação ao exercício físico durante a gravidez é sempre aconselhável que haja uma consulta médica para que a grávida seja avaliada e, assim, perceber qual o tipo de exercícios que poderá fazer⁽⁵²⁾. Grávidas que já estavam habituadas a praticar uma certa atividade física e que nunca tenham sofrido abortos espontâneos, deverão apenas, adequar o tipo de movimentos, a sua intensidade e o ritmo dos mesmos ao seu estado de saúde em que, se não houver nenhuma contra-indicação, poderão continuar a fazer essa mesma atividade física⁽⁵²⁾. No caso de grávidas hipertensas, o exercício físico tem de ser muito bem ponderado, consoante o estadio da hipertensão.

Consoante as indicações médicas dadas à gestante sobre o exercício físico que deverá praticar, o farmacêutico pode sempre tentar orientar, da melhor forma, o tipo de exercício físico que a grávida poderá praticar, ou, alertar quando determinada atividade não é a mais indicada para a grávida que tem à sua frente. Sendo que, as atividades de baixo risco são sempre as mais aconselhadas durante o período de gestação, principalmente, em grávidas hipertensas⁽⁵²⁾. Algumas atividades que podem ser aconselhadas para as grávidas realizarem são: caminhada (de uma a três vezes ao dia, cerca de 30 minutos de cada vez) costuma ser a atividade mais aconselhada, pois favorece a capacidade cardio-respiratória; alongamentos, uma vez que beneficiam o controlo da respiração; hidroginástica, pois favorece o relaxamento corporal e reduz as dores e o edema dos membros inferiores; Ioga; *Tai Chi Chuan*; e por fim, natação⁽⁵²⁾. Contudo, a prática de exercício físico deve ser imediatamente interrompida quando a grávida sentir qualquer um dos seguintes sintomas: contrações uterinas, hemorragia vaginal, dificuldades respiratórias, vômitos, edema generalizado, perda de líquido amniótico, desmaios, tonturas, palpitações, taquicardia, distúrbios visuais, perda de sensação de movimentos fetais⁽⁵²⁾. Ou seja, quando se suspeite de qualquer indicio de sofrimento fetal, devendo ser chamado de imediato o médico⁽⁵²⁾.

Por todos os aspetos acima expostos pode-se, então, dizer que, o farmacêutico tem um papel fundamental não só em complementar o serviço médico, como, também, em detetar situações em que haja necessidade de a grávida recorrer a ajuda médica.

Conclusão

A utilização de fármacos durante a gravidez requer uma elevada ponderação sobre os riscos e benefícios para a mãe e para o feto, de salientar que o benefício terá sempre de suplantar o risco. Logo, a administração de um determinado medicamento a uma grávida só deve ocorrer quando há certezas de que aquele fármaco é claramente indicado para a situação em causa e, se tiver uma eficácia comprovada ou, um elevado grau de segurança.

Durante o primeiro trimestre, apenas devem ser utilizados fármacos considerados indispensáveis, pois é nesta fase que o feto se encontra mais sujeito à ocorrência de malformações. Todavia, o risco de ocorrerem malformações por teratogenia não se restringe só a este período. Como tal, há que ter atenção aos fármacos utilizados em mulheres em idade fértil e que, principalmente, tenham intenções de engravidar. Também, no final da gravidez devem ter-se cuidados neste campo uma vez que, após o parto, o recém-nascido não tem a mesma capacidade para metabolizar e excretar os fármacos, como tinha no período intrauterino, podendo levar a casos de toxicidade grave no bebé.

No caso da HTA destaca-se o facto de a metildopa ser o único fármaco que pode ser utilizado sem qualquer problema durante a gravidez, pois, através de vários estudos realizados e da já longa experiência de utilização do mesmo, foi provada a sua total inocuidade. Todos os outros fármacos referidos para resolverem casos de quadros hipertensivos, durante a gravidez, podem ser utilizados, mas com algumas precauções. Por isso, mantém-se a necessidade de continuar a investigar, por parte da comunidade científica, novos fármacos que possam ser utilizados neste tipo de situações. Sabe-se, pois, que não é fácil investigar nesta área, visto o grupo de voluntários para os ensaios clínicos ser composto por grávidas e, seja por questões éticas ou, de segurança ou, por questões de outras índoles, é rara a possibilidade de isso acontecer.

Nesta área entra, inevitavelmente também, o farmacêutico que, para além de poder e dever intervir na parte da investigação, possui também um papel fundamental no que toca ao acompanhamento da grávida, pois o farmacêutico tanto pode intervir a par com o médico, como, também, pode intervir detetando possíveis problemas que requeiram um reencaminhamento para cuidados médicos. Sendo, por isso, um profissional de saúde que possui todo o conhecimento necessário para saber quando deverá prestar determinados conselhos à grávida e quando deverá encaminhá-la para um acompanhamento médico especializado.

Por fim, contando com todos os profissionais de saúde e, sobretudo, com a relação médico - farmacêutico, a trabalhar no sentido de haver, cada vez mais, uma prestação de melhores cuidados de saúde às grávidas, melhores resultados se obterão na saúde das grávidas, principalmente, às quais esteja associada uma determinada patologia, neste caso a hipertensão arterial.

Referências Bibliográficas

1. Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16^a Ed. Kasper D, Fauci A, Longo D, Braunwald E, Hauser S, Jameson L, editors. Lisbon: McGraw-Hill; 2005.
2. Yanamandra N, Chandharan E. Anatomical and physiological changes in pregnancy and their complications in clinical practice. *Obstetric and Intrapartum Emergencies*. 2012;1–10.
3. Barros J. *Hipertensão Arterial Crónica*. Lisboa: Centro Hospitalar Lisboa Norte E.P.E.; 2012.
4. Graça LM da. *Medicina Materno-Fetal*. 4th ed. Lidel, editor. Lisboa-Porto: Bayer HealthCare; 2010. p. 62–70, 525–45.
5. The American College of Obstetrics and Gynecologists C. Chronic Hypertension in Pregnancy. *Practice Bulletin*. 2012;125:396–407.
6. 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.
7. Faller. *The Heart and Blood Vessels. The Human Body*. Thieme; 2004.
8. K. G, Rhee R. *Cardiovascular System. Human Anatomy and Physiology*. McGraw-Hill; 2001. p. 104–18.
9. K. B, D. H, M. M, G. S. *Alterations in the Cardiovascular System. Pathophysiology Concepts of Altered Health States*. 2005.
10. Gaze D. *THE CARDIOVASCULAR SYSTEM – PHYSIOLOGY , DIAGNOSTICS AND Clinical Implications*. 1^a Ed. Gaze D, editor. Janeza Trdine 9, 51000 Rijeka, Croatia: InTech; 2012.
11. Wells B, Dipiro J, L. T, Dipiro C. *Pharmacotherapy Handbook*. 7th ed. The McGraw-Hill Companies, Inc; 2009.
12. Mustafa R, Ahmed S, Gupta A, Venuto RC. A comprehensive review of hypertension in pregnancy. *Journal of pregnancy [Internet]*. 2012 Jan [cited 2014 Jan 30];2012:105918. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3366228&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
13. Borton C, Tidy C. *Physiological Changes In Pregnancy*. Egton Medical Information Systems Limited. 2013. p. 1–5.

14. Atkinson A, Abernethy D, Daniels C, Dedrick R, Markey S. Principles of Clinical Pharmacology. 2 Ed. Atkinson A, Abermethy D, Daniels C, Dedrick R, editors. Elsevier; 2007.
15. Magee L a, Abalos E, von Dadelszen P, Sibai B, Easterling T, Walkinshaw S. How to manage hypertension in pregnancy effectively. British journal of clinical pharmacology [Internet]. 2011 Sep [cited 2014 Feb 3];72(3):394–401. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3175509&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
16. Anyaegbunam A, Edwards C. Hypertension in pregnancy. Journal of the National Medical Association [Internet]. 1994 Apr;86(4):289–93. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2607637&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
17. Rath W, Fischer T. The diagnosis and treatment of hypertensive disorders of pregnancy: new findings for antenatal and inpatient care. Deutsches Ärzteblatt international [Internet]. 2009 Nov [cited 2014 Feb 3];106(45):733–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2788901&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Rocha F, Lopes J, Pereira AP, Pinto F. Tratamento da HTA na Grávida - Abordagem Atual. Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular. 2014;39:12,13.
19. Macdonald-Wallis C, Lawlor D a, Fraser A, May M, Nelson SM, Tilling K. Blood pressure change in normotensive, gestational hypertensive, preeclamptic, and essential hypertensive pregnancies. Hypertension [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 Feb 3];59(6):1241–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3378662&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
20. Souza AR, Amorim MR, Costa AAR, Neto CN. Tratamento Anti-Hipertensivo na Gravidez. Acta Médica Portuguesa. 2010;23:77–84.
21. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu a M, Van Look PF a. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2014 May 28];367(9516):1066–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16581405>
22. Magee LA, Ornstein MP, Dadelszen P Von. Clinical review Fortnightly review Management of hypertension in pregnancy. 1999;318(May).
23. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. Journal of the American Society of Hypertension : JASH [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 [cited 2014 Mar 10];4(2):68–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20400051>
24. Magee L a, Helewa M, Moutquin J-M, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d’obstétrique et gynécologie du Canada : JOGC

- [Internet]. 2008 Mar;30(3 Suppl):S1–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19126280>
25. Excellence NI for H and C. Hypertension in pregnancy - The management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE clinical guideline 107. 2011;107(January).
 26. Saúde DG, Saúde M. Circular Normativa - Diagnóstico, Tratamento e Controlo da Hipertensão Arterial. 2004. p. 1–21.
 27. Magee L a. Drugs in pregnancy. Antihypertensives. Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology [Internet]. 2001 Dec [cited 2014 Mar 10];15(6):827–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11800527>
 28. Podymow T, August P. Update on the use of antihypertensive drugs in pregnancy. Hypertension [Internet]. 2008 Apr [cited 2014 Jan 26];51(4):960–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18259046>
 29. Livingston JC, Maxwell BD, Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. Minerva ginecologica [Internet]. 2003 Feb;55(1):1–13. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3645999&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 30. Robalo R, Ribeiro F, Pedroso C, Figueiredo A, Martins I, Martins AT, et al. Restrição do crescimento fetal – Casuística de 4 anos. Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa. 2013;7(2):78–82.
 31. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. 2003;1–7.
 32. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal [Internet]. 2013 Jul [cited 2014 May 23];34(28):2159–219. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23771844>
 33. Hibbard JU, Korcarz CE, Nendaz GG, Lindheimer MD, Lang RM, Shroff SG. The arterial system in pre-eclampsia and chronic hypertension with superimposed pre-eclampsia. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology [Internet]. 2005 Jul;112(7):897–903. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15957989>
 34. Vigil-De Gracia P, Lasso M, Montufar-Rueda C. Perinatal outcome in women with severe chronic hypertension during the second half of pregnancy. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics [Internet]. 2004 May [cited 2014 Mar 10];85(2):139–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15099775>

35. Seely EW, Maxwell C. Chronic hypertension in pregnancy. *Journal of The American Heart Association* [Internet]. 2007 Feb 20 [cited 2014 Jan 20];115(7):e188–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17309919>
36. Soydemir F, Kenny L. Hypertension in pregnancy. *Current Obstetrics & Gynaecology* [Internet]. 2006 Dec [cited 2014 Mar 10];16(6):315–20. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0957584706001247>
37. Zetterström K, Lindeberg SN, Haglund B, Hanson U. Maternal complications in women with chronic hypertension: a population-based cohort study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* [Internet]. 2005 May;84(5):419–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15842204>
38. Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. *Hypertension* [Internet]. 2008 Apr [cited 2014 Mar 10];51(4):1002–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18259010>
39. Vanek M, Sheiner E, Levy a, Mazor M. Chronic hypertension and the risk for adverse pregnancy outcome after superimposed pre-eclampsia. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* [Internet]. 2004 Jul [cited 2014 Jan 25];86(1):7–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15207662>
40. Ananth C V, Peltier MR, Kinzler WL, Smulian JC, Vintzileos AM. Chronic hypertension and risk of placental abruption: is the association modified by ischemic placental disease? *American journal of obstetrics and gynecology* [Internet]. 2007 Sep [cited 2014 Mar 10];197(3):273.e1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17826417>
41. Zetterström K, Lindeberg SN, Haglund B, Hanson U. Chronic hypertension as a risk factor for offspring to be born small for gestational age. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* [Internet]. 2006 Jan [cited 2014 Mar 10];85(9):1046–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16929408>
42. Allen VM, Joseph K, Murphy KE, Magee L a, Ohlsson A. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. *BMC pregnancy and childbirth* [Internet]. 2004 Aug 6 [cited 2014 Mar 10];4(1):17. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=515178&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
43. Sibai B, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M, et al. Risk Factors For Preeclampsia, Abruption Placentae, And Adverse Neonatal Outcomes Among Women With Chronic Hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 1998;339(10):667–71.
44. Guimarães S, Moura D, Silva PS da. *Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas - Manual de Farmacologia e Farmacoterapia*. 5en ed. Editora P, editor. Porto; 2006. p. 428–42, 890–905.

45. Infarmed. Gravidez e Utilização Segura de Fármacos 1ª Parte: Intercorrências Agudas. Boletim de Farmacovigilância. 2001;5(2):1-4.
46. Ministério da Saúde G de P, Infarmed. Prontuário Terapêutico-11. Ministério da Saúde G de P, Infarmed, editors. Tipografia Rainho & Neves, Lda; 2012.
47. Goodman, Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11ª Ed. Kaball, editor. 2006.
48. Khedun SM, Moodley J, Naicker T, Maharaj B. Drug management of hypertensive disorders of pregnancy. Pharmacology & therapeutics [Internet]. 1997 Jan;74(2):221-58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9336024>
49. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento - Nifedipina. 2012.
50. Sibai BM, M.D. Treatment of Hypertension in Pregnant Women. Massachussets Medical Society. 1996;335:257-65.
51. Von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan a G, Koren G, Magee L a. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. Lancet [Internet]. 2000 Jan 8;355(9198):87-92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10675164>
52. Tinoco R. Manual - Acompanhamento de Grávidas e Puérperas pelo Farmacêutico. Mepha. Silva M, editor. 2010.
53. Infarmed. Gravidez e Utilização Segura de Fármacos 2ª Parte : Problemas Crônicos. Boletim de Farmacovigilância. 2001;5(3):1-4.
54. Magee L a, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. BMJ (Clinical research ed.) [Internet]. 2003 Oct 25;327(7421):955-60. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=259162&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
55. Vest AR, Cho LS, Australia G. Complications of Pregnancy - Hypertension in pregnancy. Clinical Guidelines Section B: Obstetrics and Midwifery Guidelines [Internet]. 2011 Mar;16(3):395. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24591344>
56. Duley L, Dj H, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy (Review). 2007;(4).
57. Brown M a., Buddle ML, Farrell T, Davis GK. Efficacy and safety of nifedipine tablets for the acute treatment of severe hypertension in pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology [Internet]. 2002 Oct [cited 2014 Mar 10];187(4):1046-50. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937802002946>
58. Magee L a, Schick B, Donnerfeld a E, Sage SR, Conover B, Cook L, et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort

- study. American journal of obstetrics and gynecology [Internet]. 1996 Mar;174(3):823–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8633650>
59. Papatsonis DN, Lok C a, Bos JM, Geijn HP, Dekker G a. Calcium channel blockers in the management of preterm labor and hypertension in pregnancy. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology [Internet]. 2001 Aug;97(2):122–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11451537>
60. Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M. Administration time-dependent influence of aspirin on blood pressure in pregnant women. Hypertension [Internet]. 2003 Mar [cited 2014 Feb 3];41(3 Pt 2):651–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12623974>
61. ANF D de P de CF, CEDIME. Fluxograma de Intervenção Farmacêutica - Hipertensão Arterial. Lisboa: Associação Nacional de Farmácias; 2009.
62. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento - Nifedipina de Ação Prolongada. Lisboa: Infarmed; 2012.
63. Soares MA. Medicamentos Não Prescritos - Aconselhamento Farmacêutico (Volume I). 2^a Ed. Publicações Farmácia Portuguesa A, editor. Lisboa: Printer Portuguesa - Indústria Gráfica, Lda.; 2002. p. 65–153.