



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Hipertensão Arterial e Gravidez - mecanismo fisiopatológico e particularidades da abordagem terapêutica

Ana Manuel Castelo Lanhoso Ferreira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Manuel de Carvalho Rodrigues

Covilhã, Abril de 2018

Dedicatória

Aos meus pais.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Manuel de Carvalho Rodrigues, pela disponibilidade que manteve, incansavelmente, ao longo deste último ano para me acompanhar na elaboração desta revisão bibliográfica, por aceitar o pedido de ser meu orientador, e, conseqüentemente me ter dado o desmedido privilégio de ser orientada por um dos melhores profissionais com quem me cruzei ao longo deste percurso como estudante de Medicina.

Ao Professor Dr. Miguel Castelo Branco, a pessoa mais humana que já conheci.

Aos meus pais, por me terem feito chegar aqui. Por serem os grandes responsáveis por tudo o que alcancei, por cada passo que dei. Por terem tido sempre um objetivo maior: investirem na minha formação e educação. Pela garra e pela capacidade de não desistir que deles herdei.

Ao Gonçalo que assumiu ao longo de 6 anos, na perfeição, o papel de namorado de uma estudante de medicina. Por toda a paciência e por sempre me ter dado força nos momentos que mais precisei. Por acreditar e me fazer acreditar nas minhas aptidões e cuidar de mim como ninguém.

Resumo

Introdução: A hipertensão arterial é uma das patologias mais comuns na gravidez, tendo repercussões tanto para a saúde materna como para o desenvolvimento do feto. Com uma prevalência, aproximada, de 10% em todas as gestações, torna-se imperativo o seu diagnóstico precoce, bem como a eficácia dos procedimentos terapêuticos.

Definida pelo Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) como a pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou a diastólica ≥ 90 mmHg, esta, pode dividir-se em 4 grandes grupos: pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional, hipertensão crónica e hipertensão crónica com sobreposição de eclâmpsia.

Distintas e até então, escassamente cónicas, alterações fisiopatológicas como diminuição do fluxo materno-fetal, aspetos imunogenéticos, uma provável presença do gene da produção do óxido nítrico e do sistema HLA, alterações endoteliais e, conseqüente má adaptação placentária estarão associadas a esta intercorrência na gravidez.

As medidas terapêuticas empregues deverão acordar a eficácia medicamentosa com as mínimas conseqüências exequíveis para o feto. Sabe-se também que apesar de alguns fármacos conseguirem efetivamente diminuir a pressão arterial, a única solução efetiva em síndromes hipertensivas como a pré-eclâmpsia e a hipertensão induzida pela gravidez é o parto.

Objetivos: Investigar e analisar, de forma crítica, a literatura sobre diversos mecanismos fisiopatológicos que têm vindo a ser estudados como causas que despoletam a hipertensão durante a gravidez, bem como as particularidades terapêuticas associadas a esta patologia, incluindo os benefícios e riscos de determinados fármacos. Pretende-se ainda enfatizar o exercício do profissional de saúde como impulsionador fundamental no aconselhamento de adoção de estilos de vida saudáveis, havendo um foco na prevenção da hipertensão.

Métodos: Para esta revisão, foi efetuada uma vasta pesquisa bibliográfica cujas fontes se fundamentaram, maioritariamente na *PubMed*, *ScienceDirect*, as *guidelines* da *Sociedade Portuguesa de Hipertensão* em www.sphta.org.pt e as *normas da Direção Geral de Saúde* em <https://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006254.pdf>.

Conclusão: A hipertensão arterial requer indubitavelmente uma atenção contínua atendendo às conseqüências que poderá acarretar não só para a mãe, mas também para o feto. A deteção de uma mulher com patologia hipertensiva que esteja grávida faz com que esta seja imediatamente referenciada para Consulta de Alto Risco Obstétrico.

Palavras-chave

Hipertensão; Gravidez; Pré-eclâmpsia; Anti-hipertensores; Fisiopatologia

Abstract

Introduction: Hypertension is one of the most common pathologies in pregnancy, with repercussions for both maternal health and fetal development. With an approximate prevalence of 10% in all pregnancies, it becomes imperative to have a prior diagnosis as well efficient therapeutic procedures.

Defined by the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) as systolic blood pressure > 140 mmHg and / or diastolic > 90 mmHg, it can be divided into 4 main groups: preeclampsia, gestational hypertension, chronic hypertension and hypertension with overlapping eclampsia.

Distinct and until then, scarcely known, respiratory fistulae such as decreased maternal-fetal flow, immunogenetic aspects, a probable presence of the gene for the production of nitric oxide and HLA, endothelial system and consequently placental maladaptation will be associated with this intercurrent in the pregnancy.

The therapeutic measures should be employed according to the drug efficacy with the least achievable consequences for the fetus. It is also known that although some drugs can effectively lower blood pressure, a single effective solution in hypertensive syndromes such as preeclampsia and pregnancy-induced hypertension is childbirth.

Objectives: To investigate and critically analyze a literature on several physiopathological mechanisms that have been studied as causes that trigger hypertension during pregnancy, as well as therapeutic specialties associated with this pathology, including the benefits and risks of certain drugs. It is also intended to emphasize the exercise of the health professional as a fundamental impeller in the counseling of adoption of healthy lifestyles, with a focus on the prevention of hypertension.

Methods: For this review, a large bibliographical research was carried out which sources were based mainly on PubMed, ScienceDirect, as guidelines of the Portuguese Society of Hypertension in www.sphta.org.pt and as norms of the General Directorate of Health at <https://www.dgs.pt/upload/member.id/files/i006254.pdf>.

Conclusion: Hypertension undoubtedly requires continuous attention given the consequences for the mother, but also for the fetus. A detection of a woman with hypertensive pathology should be referred to High Obstetric Risk Consultation.

Keywords

Hypertension; Pregnancy; Pre-eclampsia; Antihypertensives; Pathophysiology

Índice

Dedicatória.....	II
Agradecimentos	III
Resumo	IV
Palavras-chave	V
Abstract	VI
Keywords	VII
Índice	VIII
Lista de Tabelas.....	IX
Lista de Acrónimos.....	X
Capítulo 1. Introdução	1
Capítulo 1.1 Objetivo	4
Capítulo 2. Materiais e Métodos	5
Capítulo 3. Mecanismos fisiopatológicos	6
3.1. Considerações gerais.....	6
3.2. Mecanismo fisiopatológico	10
Capítulo 4. Abordagem terapêutica.....	14
4.1. Considerações gerais.....	14
4.2. Particularidades da Abordagem Terapêutica.....	17
Capítulo 5. Conclusão	27
Referências bibliográficas	29

Lista de Tabelas

Diagrama 1: Classificação dos distúrbios hipertensivos	1
Tabela 1: Alterações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez normal	6
Tabela 2: Fatores de risco para a pré-eclâmpsia	7
Tabela 3: DDF de condições médicas com HTA na grávida, por envolvimento orgânico	8
Diagrama 2: Percursos metabólicos da pré-eclâmpsia e as suas interações	9
Quadro 1: Grupos de alto risco a serem monitorizadas na pré-eclâmpsia	12
Diagrama 3: Fisiopatologia da disfunção endotelial que induz distúrbios hipertensivos na gravidez	12
Tabela 4: Limiar de tratamento para a Hipertensão na Gravidez	14
Tabela 5: Hipertensão média vs severa na gravidez	15
Quadro 2: Critérios de aviso maternos	16
Tabela 6: Farmacocinética dos agentes hipertensivos mais usados	17
Tabela 7: Tratamento antihipertensor: contra-indicações absolutas e relativas	19
Quadro 3: Classificação da FDA quanto aos medicamentos utilizados na gravidez	20
Tabela 8: Terapias antihipertensivas mais usadas na gravidez	21
Diagrama 4: Papel potencial da suplementação de sal na manutenção da PA na gravidez	22
Quadro 5: Procedimento de mulheres diagnosticadas com pré-eclâmpsia	23
Diagrama 5: Pré-eclâmpsia intermédia: medidas a tomar	25
Diagrama 6: Pré-eclâmpsia severa: medidas a tomar	26

Lista de Acrónimos

ACOG	Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas
mmHg	Milímetro de mercúrio
HLA	Sistema antígeno leucocitário humano
PA	Pressão arterial
DGS	Direção Geral de Saúde
HTA	Hipertensão arterial
SPC	Sociedade Portuguesa de Cardiologia
WHO	<i>World Health Organization</i>
LOA	Lesão precoce nos órgãos-alvo
DCV	Doença Cardiovascular
CV	Cardiovascular
NaCL	Cloreto de sódio
GFR	<i>Glomerular Filtration</i>
RAS	<i>Renin-Angiotensin system</i>
VCI	Veia cava inferior
Alx	Índice de aumento
IMC	Índice de Massa Corporal
ADMA	<i>Asymmetric dimethylarginine</i>
ART	<i>Antiretroviral therapy</i>
PE	Pré-eclâmpsia
ATF6	<i>Activating transcription fator 6</i>
Ire	<i>Inositol Requiring 1</i>
PERK	<i>PKR like endoplasmatic reticulum kinase</i>
SPE	Pré-eclâmpsia severa
TLR	<i>Toll like receptors</i>
PIGF	Fator de crescimento placentário
miR	Micro RNA
TIMP3	Inibidor da metalopeptidase
ESH	<i>European Society of Hypertension</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
IV	Intravenoso
PO	Peroral
SL	Sublingual
A-V	Auriculoventricular
ECA	Enzima de conversão da angiotensina
ARA	Antagonista dos recetores da angiotensina

FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
TonEBP	<i>Tonicity-responsive enhancer binding protein</i>
CHIPS	<i>Control of Hypertension in Pregnancy Study</i>
SSRI	Inibidores de recaptção de serotonina
DDF	Diagnóstico diferencial
RE	Retículo endoplasmático

Capítulo 1. Introdução

Na sociedade actual, o surgimento do primeiro filho ocorre cada vez mais tarde. A este fator de risco associam-se outros que aumentam a probabilidade de desenvolvimento de patologia hipertensiva durante a idade reprodutiva e, ainda, na gravidez, (1) nomeadamente: PA elevada, dislipidémia, obesidade, história familiar de doenças cardiovasculares, síndrome antifosfolipídico e intolerância à glicose. (2)

Segundo a DGS, a hipertensão na gravidez manifesta-se pela presença da pressão arterial sistólica > 140 mmHg e/ou a diastólica > 90 mmHg. (3) Este valor deverá estar presente em duas ou mais ocasiões, após vigésima semana de gestação, em mulheres normotensas e distanciando-se, pelo menos 4-6h, não excedendo um intervalo superior a 7 dias. (4) A divisão da hipertensão arterial na grávida atualmente aceite, pela Sociedade Portuguesa de Cardiologia (SPC), baseia-se em quatro formas distintas:

Hipertensão arterial crónica/ pré-existente: antecede a gravidez ou é documentada antes das 20 semanas de gestação (1-5% das gravidezes);

Hipertensão gestacional: elevação significativa de pressão arterial após as 20 semanas de gestação em gestantes anteriormente normotensas, atingindo valores cima dos 140/90 mmHg (6-7% das gravidezes);

Pré-eclâmpsia: presença de proteinúria (> 300 mg/24 horas) em gestante com HTA (5-7% das gravidezes);

Hipertensão pré existente/crónica gestacional sobreposta em proteinúria (20-25% das gravidezes com hipertensão crónica). (4,5)

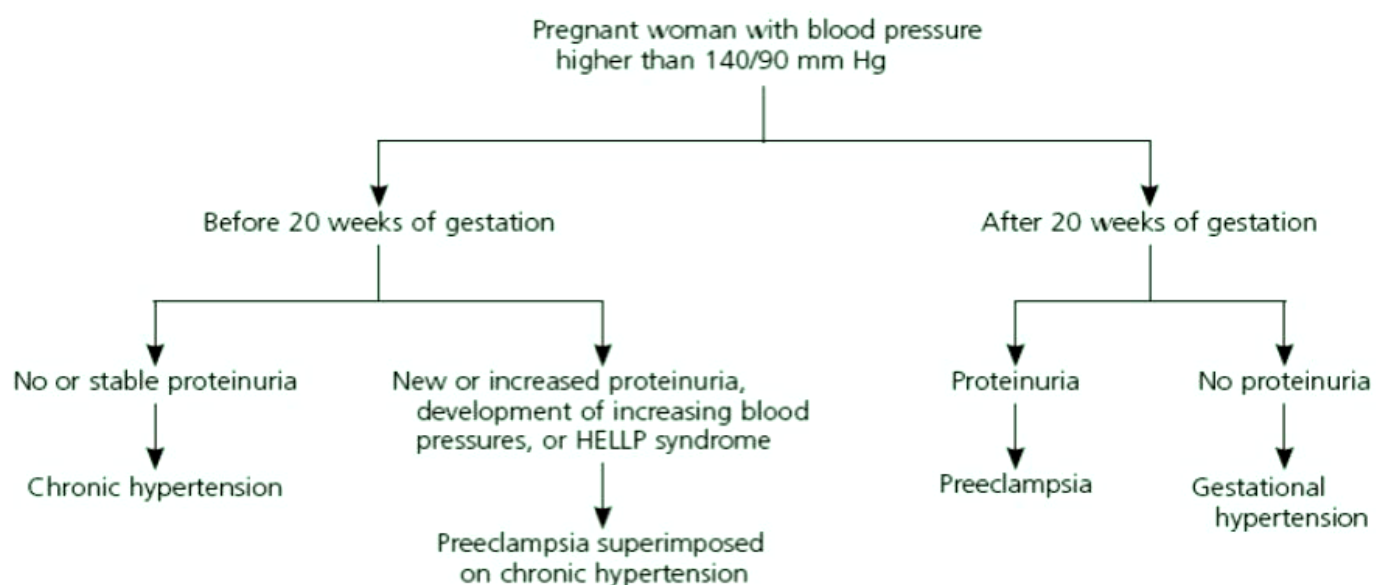


Diagrama 1. Classificação dos distúrbios hipertensivos (5)

Os distúrbios hipertensivos são a segunda causa direta de morte materna no mundo desenvolvido.(5,6)

A hipertensão pode dividir-se em dois grandes grupos: a essencial/primária que consiste no aumento da pressão arterial antes da gravidez sem causa identificável e, secundária cujo aumento da pressão arterial se deve a uma condição como: patologia renal, apneia do sono, síndrome de cushing, feocromocitoma, lúpus, medicação ou drogas, patologia cardíaca ou suprarrenal. (7,8,9)

Segundo a WHO, há cerca de 529000 mortes por ano, de mulheres relacionadas com a gravidez. (10)

Em diversas situações de hipertensão na grávida, os sintomas alongam-se para outros sistemas do organismo, (11) podendo associar-se a perturbações como edema, trombocitopenia, alterações da função do fígado, insuficiência renal, cardíaca e distúrbios cerebrais. (12)

A pré-eclâmpsia, um dos distúrbios hipertensivos na grávida, é a principal responsável pela morbi e mortalidade materna e fetal, com um contributo de cerca de 18% em todas as mortes maternas. (13,14)

A parte fisiopatológica da hipertensão na gravidez tem sido um dos tópicos de maior interesse nesta patologia, (12) embora a etiologia desta doença seja ainda incompreendida. (4) Teorias defendem a existência de um processo inflamatório caracterizado pela libertação de citocinas pró inflamatórias e auto-anticorpos, desenvolvimento de stress oxidativo e disfunção endotelial com libertação de radicais livres oxigénio. (15)

Apesar de uma grande percentagem de mulheres com HTA crónica terem gravidezes saudáveis, é fundamental que haja conhecimento dos riscos, antes de engravidarem, entre os quais, restrição de crescimento, parto prematuro, hipertensão sobreposta com pré-eclâmpsia.(16). Mesmo uma HTA leve pode associar-se a um maior risco de prematuridade. (4)

As medidas terapêuticas devem permanentemente coligar a eficácia medicamentosa aos mínimos efeitos adversos possíveis para o feto (17).

Apesar de alguns fármacos diminuírem efetivamente a pressão arterial, (18) a única solução efetiva em síndromes hipertensivos como a pré-eclâmpsia e a hipertensão induzida pela gravidez é o parto. (12)

A definição e os parâmetros de diagnóstico da hipertensão são semelhantes entre a população não grávida e as grávidas, distinguindo-se pela crise hipertensiva, (7) já que as grávidas necessitam de hospitalização e vigilância contínua, entre outras medidas. (3)

As emergências hipertensivas representam a segunda causa de morte materna durante a gravidez, com prevalência de uma em cada dez grávidas.(19) Apesar de ser indubitável a necessidade de tratamento na HTA grave na grávida (>160/110 mmHg), ainda há carência de ensaios que comprovem claramente o mesmo benefício perante quadros clínicos de HTA moderada ou leve. (20,21)

Diversos valores são propostos tanto em relação aos valores limites, como aos alvos de PA a atingir. Segundo a Sociedade Portuguesa de Hipertensão, um estudo em 2013, confirmou

que se deve ponderar início de tratamento anti-hipertensivo para valores > 140/90 mmHg em grávidas com:

- 1) hipertensão gestacional;
- 2) hipertensão pré-existente com sobreposição de hipertensão gestacional;
- 3) hipertensão com LOA assintomáticas ou sintomas em qualquer momento da gravidez. (21)

Apesar da existência de diversos estudos no âmbito dos fatores de risco que prevalecem nas doenças hipertensivas na gravidez, continua a não haver critério de triagem estabelecido, limitando o desempenho dos profissionais de saúde. (22)

Sendo a pré-eclâmpsia um dos indicadores fundamentais de avaliação precoce do risco de DCV numa mulher, e, envolvendo a gravidez um alto grau de stress metabólico e CV, esta é inquestionavelmente uma ocasião de oportunidade de avaliação do risco que essa mesma mulher terá ao longo da sua vida. (21)

As consequências maternas e fetais resultantes de distúrbios hipertensivos durante a gestação podem ser devastadoras. (19) A nível materno poderemos verificar: aumento do risco de acidente vascular encefálico hemorrágico, edema pulmonar, falência renal, diabetes gestacional, encefalopatia hipertensiva, retinopatia, hemorragia pós-parto, mortalidade materna. Quanto ao feto poderá haver o aumento de risco de restrição crescimento fetal, parto pré-termo, complicações associadas à prematuridade, efeitos secundários à medicação anti-hipertensiva. (7,8,23)

Nesta revisão serão abordados subtemas relativos ao mecanismo fisiopatológico e às particularidades da abordagem terapêutica da hipertensão na gravidez, com intuito de esmiuçar um tema de importância crescente, não só pela sua prevalência, ainda, bastante significativa, mas também por acarretar consigo um vasto impacto na morbi e mortalidade na vida destas pacientes.

Capítulo 1.1 Objetivo

Investigar e analisar, criticamente, a literatura sobre diversos mecanismos fisiopatológicos que têm vindo a ser estudados como causas que despoletam a hipertensão durante a gravidez, bem como as particularidades terapêuticas associadas a esta intercorrência, incluindo os benefícios e riscos de determinados fármacos.

Uma vez que a hipertensão arterial tem vindo a ser alvo de investigação por estar envolta nas mais diversas incertezas, pretendo, ainda, enfatizar o exercício do profissional de saúde, juntamente com a sua equipa multidisciplinar e intersectorial como propulsores cruciais no aconselhamento de um estilo de vida saudável, com destaque para a prevenção desta patologia.

Capítulo 2. Materiais e Métodos

Para realização desta revisão foi realizada uma vasta pesquisa bibliográfica, cujas fontes foram a *PubMed* e a *ScienceDirect*, utilizando para o efeito combinações das palavras e expressões: *Hypertension*; *Pregnancy*; *Pre-eclampsia / Eclampsia*; *Antihypertensives*; *Pathophysiology*. Foram, ainda, utilizadas, as *guidelines* da Sociedade Portuguesa de Hipertensão em www.sphta.org.pt e as normas da DGS em <https://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006254.pdf>.

Os artigos aqui utilizados são preferencialmente elaborados há menos de 5 anos, apesar de não haver limitação temporal e foram restringidos a três idiomas: português, inglês e espanhol.

Capítulo 3. Mecanismos fisiopatológicos

3.1. Considerações gerais

A hipertensão arterial numa grávida é definida quando um dos critérios está presente, em duas observações, intervaladas com um período de tempo superior a 6 horas: pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou PA diastólica ≥ 90 mmHg. (1) A pressão arterial diastólica é mais preditiva da ocorrência de efeitos adversos. (4)

Durante a gravidez, verificam-se diversas alterações, nomeadamente a diminuição da resistência periférica e aumento do débito cardíaco após a décima semana de gestação. (1)

As mulheres habitualmente normotensas, têm, na sua maioria, uma descida da pressão arterial durante o fim do primeiro trimestre. (16) No segundo trimestre, verifica-se uma diminuição da pressão arterial mais notória na PA diastólica (entre 7-10mmHg). (1) Esta diminuição ocorre secundariamente a uma acentuada vasodilatação após aumento de plasma inerente à gravidez. (16). Assim, inúmeras mulheres que sofriam anteriormente de hipertensão crónica tornam-se normotensas durante a gravidez. (16). No 3º trimestre os valores voltam a elevar-se atingindo, progressivamente, os valores do 1º trimestre. (1). Em determinadas situações, valores semelhantes aos anteriores à gravidez, durante o 3º trimestre, podem indicar hipertensão gestacional. (16)

Claas et al. correlacionou positivamente o papel do excesso de sal na dieta (NaCl) e a hipertensão. (24) Contudo, o sal na gravidez facilita uma série de processos fisiológicos que suportam o desenvolvimento da placenta e do feto. (24,25)

Tabela 1. Alterações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez normal (24)

Cardiovascular	Increased cardiac output Increased blood volume Increased resting heart rate Decreased peripheral resistance Decreased blood pressure (second trimester)
Pulmonary	Increased respiratory rate Decreased functional residual capacity Increased tidal volume Increased minute ventilation Respiratory alkalosis
Gastrointestinal	Decreased gastric motility Decreased esophageal sphincter tone
Musculoskeletal	Increased ligament laxity

As alterações hematológicas são fundamentais na resposta da mãe à gravidez. O volume de sangue aumenta até atingir, cerca de 30-50% a mais, aumentado, também, o número de eritrócitos, havendo manutenção de volume sanguíneo, pressão sanguínea e a perfusão útero placentária durante toda a gravidez. (24) Diversas síndromes hipertensivas desenvolvem aqui a sua lacuna de mecanismo de compensação, conduzindo à indesejada reduzida expansão do plasma. (25)

Quanto ao sistema cardiovascular são inúmeras as alterações. Até às oito semanas de gestação, o débito cardíaco aumenta 20%. Inicialmente, há uma vasodilatação periférica, mediada por fatores dependentes do endotélio, como o óxido nítrico. O débito cardíaco aumenta, em média, 40% durante o processo da gravidez (com máximo às 28 semanas), havendo um aumento na frequência cardíaca e da massa muscular da parede ventricular. A pressão sanguínea diminui no primeiro e segundo trimestres, mas aumenta para níveis iguais aos das não grávidas no terceiro trimestre. Após o parto, há um aumento imediato do débito cardíaco de 60-80% com desobstrução da veia cava inferior e contração do útero, atingindo-se valores pré-gravidez, duas semanas pós-parto.(25)

Polónia et al. descreveu, após estudo sobre a dinâmica da pressão arterial em mulheres com antecedentes de patologia hipertensiva, que estas são portadoras de maior risco de hipertensão sustentada e alterações das propriedades circadianas, com aumento da pressão arterial noturna e na atenuação da diminuição fisiológica da mesma, tendo, ainda, uma resistência das artérias periféricas aumentada. (26)

A avaliação de uma grávida com hipertensão deve ser baseada numa história completa dirigida aos sintomas associados à pré-eclâmpsia, procurar estudar fatores de risco envolvidos nos distúrbios hipertensivos (Tabela 3) e avaliar causas secundárias raras de hipertensão. (5)

Tabela 2. Fatores de risco para a pré-eclâmpsia (5)

Maternal	Maternal age >40 y Black ethnicity, compared with other groups Interpregnancy interval less than 2 y or longer than 10 y Mother born small for gestational age Nulliparity
Medical	Preeclampsia or gestational hypertension in a prior pregnancy Chronic hypertension Obesity and/or insulin resistance Pregnancy diabetes (especially with microvascular complications) Chronic kidney disease Thrombophilia Systemic lupus erythematosus History of migraine Use of SSRIs beyond the first trimester Maternal infections (eg, periodontal)
Fetal	Multiparity Gestational trophoblastic disease Hydrops fetalis Triploidy
Paternal	First pregnancy with partner Pregnancies following donor insemination or limited paternal sperm exposure Partner who fathered a preeclamptic pregnancy in another woman

A pré eclâmpsia, síndrome materno sistêmico inflamatório que afeta múltiplos sistemas orgânicos (renais, hepáticos, pulmonares, cerebrais e placentários) (Tabela 3), complica cerca de 3-7% das gestações no mundo inteiro. (14,27) Sendo assim indispensável uma avaliação correta, por haver infindos diagnósticos diferenciais desta patologia. (11)

Tabela.3 DDF de condições médicas com distúrbios hipertensivos na grávida(11)

	Presentation	Differential diagnosis
Central nervous system	Seizures, headache	Epilepsy, subarachnoid haemorrhage, hypoglycaemia, thrombotic thrombocytopenic purpura, hypertensive encephalopathy, central venous sinus thrombosis, local anaesthetic toxicity (epidural), amniotic fluid embolism, cerebral systemic lupus erythematosus, idiopathic intracranial hypertension
Renal	Proteinuria, hypertension, abnormal renal function tests, oliguria	Pyelonephritis, nephrotic syndrome, acute and chronic glomerulonephritis, lupus nephritis, haemolytic uraemic syndrome, interstitial nephritis
Vascular	Severe hypertension	Thyrotoxicosis, pheochromocytoma, Cushing's syndrome, white coat hypertension, hyperaldosteronism
Cardiorespiratory	Chest pain, dyspnoea, low oxygen saturation	Pulmonary oedema, pulmonary embolism, pneumonia, myocardial infarction or ischaemia, peripartum cardiomyopathy
Hepatic	Abnormal liver function tests, epigastric pain, nausea, vomiting	Acute fatty liver of pregnancy, viral hepatitis, drug-induced hepatotoxicity, acute pancreatitis, obstetric cholestasis, gastritis, hyperemesis gravidarum
Ophthalmological	Visual disturbances	Retinal detachment due to injury or eye diseases, retinal arterial or venous thrombosis due to vasculitis, trauma and other causes, retinal ischaemia, central serous retinopathy
Haematological	Bleeding, coagulation abnormality, disseminated intravascular coagulation, shock	Idiopathic thrombocytopenic purpura, thrombotic thrombocytopenic purpura, placental abruption, septic shock, acute fatty liver of pregnancy

Os pontos-chave de diagnóstico da pré-eclâmpsia incluem: proteinúria \geq 300 mg em 24 horas, aumento da proteinúria ou perda de controle de pressão arterial numa mulher com hipertensão preexistente, início de sintomas como cefaleias, visão turva, dor abdominal, trombocitopenia. A eclâmpsia é o desenvolvimento de convulsões numa mulher com pré-eclâmpsia, podendo ocorrer com aumento mínimo da pressão arterial e na ausência de proteinúria. (5)

Bellamy et al. provou que mulheres com história prévia de pré-eclâmpsia têm aproximadamente o dobro do risco de doença isquêmica do coração, até um intervalo de 5-15 anos após a gravidez. (28)

Mulheres que tenham tido história anterior de pré-eclâmpsia têm quatro vezes maior risco de vir a desenvolver hipertensão. (29)

Fatores como obesidade, metabolismo e estado vascular deficitários, além de terem uma forte associação com o desenvolvimento de hipertensão, estão amplamente potenciados quando associados a técnicas reprodutivas medicamente assistidas e a outros fatores de risco como a idade materna. (30)

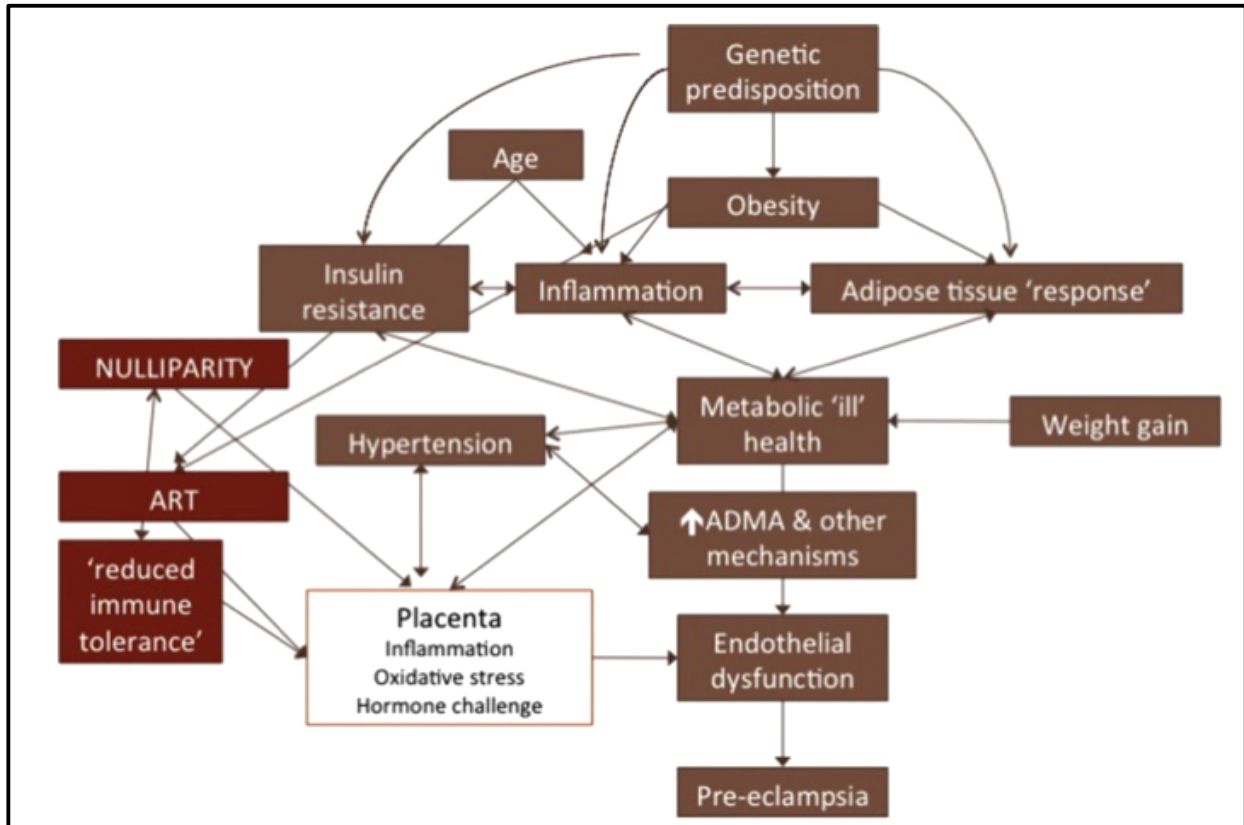


Diagrama. 2 Percursos metabólicos da pré-eclâmpsia e as suas interações. (30)

Fumar foi também apontado como um dos fatores de risco da pré-eclâmpsia. (31)

A hipertensão crónica, por sua vez, é prevalente em cerca de 20% das mulheres em idade fértil, e está intimamente relacionada com fatores como: idade, etnia e comorbilidades, como diabetes e obesidade.(5) Normalmente tanto esta, como a hipertensão gestacional têm bons outcomes, apesar de se poderem associar, também, a comorbilidades. (5)

Alguns distúrbios hipertensivos que ocorrem durante a gravidez podem gerar lesão miocárdica e provocar mesmo, quadros de insuficiência cardíaca. (32,33) O aumento da pré-carga cardíaca pode acarretar consequências como a hipertrofia cardíaca e a eclâmpsia. (33,34)

3.2. Mecanismo fisiopatológico

Os mecanismos associados ao envolvimento da patofisiologia da hipertensão na grávida estão ainda por esclarecer (4), parecendo ser multifatoriais. (22)

Numa gravidez normal encontramos alterações como a resistência à insulina (26,35), dislipidemia (26,36), hipercoagulabilidade (26,37) e circulação hiperdinâmica. (26,38) Nas situações hipertensivas, estas encontram-se evidenciadas. (26)

Na gravidez normal, o citotrofoblasto invade o interior do miométrio em duas etapas: invasão inicial dos segmentos deciduais das artérias espirais às 10 a 12 semanas de gestação, seguida de invasão mais profunda do miométrio às 15 a 16 semanas (5) e as artérias maternas espiraladas são convertidas em baixa resistência devido à perda de endotélio e fibras musculares. Por outro lado, na pré-eclâmpsia a invasão do citotrofoblasto para as artérias espiraladas ocorre em menor extensão, havendo hipoperfusão feto-placentária e hipoxia.

Esta redução do fluxo de sangue (4) resulta de uma sequência de processos que despoletam a produção de espécies reativas de oxigênio e citocinas que geram disfunção endotelial e inflamação. (22) Há estimulação da formação de endotelina e tromboxano com associação a maior sensibilidade vascular de substâncias como angiotensina II e redução da produção de óxido nítrico e prostaciclina. (4,8,39)

O stress oxidativo desempenha, assim, um importante papel na patogénese da hipertensão na gravidez, por não haver remodelação que suprima as novas necessidades da mulher. Consequentemente à hipoxia, há a libertação de neutrófilos, citocinas, adesão de leucócitos surgindo uma resposta inflamatória aumentada, gerando-se um feedback positivo com mais produtos reativos de oxigênio (12) e inoportuna ativação leucocitária e plaquetária que agride os tecidos da grávida. (15) D. Souza et al. concluiu que o aumento do stress oxidativo são resultado do aumento de glutatião e de malonildialdeído, e menor quantidade de superperóxido dismutase. (15,40)

A fisiopatologia da hipertensão gestacional é desconhecida, pensando-se ser semelhante à hipertensão essencial numa mulher não grávida. A hipertensão gestacional e a pré-eclâmpsia são consideradas processos distintos de uma mesma patologia. Algumas evidências apresentadas em estudos apoiam esta teoria por diversos fatores terem diferentes comportamentos num e noutro distúrbio hipertensivo: enquanto a nulidade é um importante fator de risco da pré-eclâmpsia, o mesmo não se verifica na hipertensão gestacional; as alterações histológicas específicas da placenta e dos rins, bem como o aumento de péptidos antiangiogénicos placentários na pré-eclâmpsia, não se verificam na gestacional. (5,40)

A pré-eclâmpsia é maioritariamente vista em dois estádios: um primeiro que envolve o desenvolvimento inadequado das artérias maternas espirais, o segundo envolve disfunção endotelial resultante da hipertensão, edema e proteinúria. (41,42). A hipótese atualmente aceite, baseia-se na evidência do único método de cura definitivo da PE ser o parto, deduzindo-se que então, a origem terá de ser placentária. (14,43,44)

São duas, as propostas mais aceites relativamente ao mecanismo patofisiológico da pré-eclâmpsia: a teoria vascular e a teoria imune,(45) considerando-se esta última a chave da sua patogénese. (46,47) Buéno-Sanchez et al. concluiu que a imunidade inata desenvolve um papel maior comparativamente com a imunidade adaptativa quando equiparadas, por haver um aumento na circulação de monócitos, neutrófilos e células natural-killer na patologia hipertensiva comparativamente a uma gravidez normal. (47-49).

Fu Jinhua et al. concluiu que o stress do retículo endoplasmático na pré-eclâmpsia é caracterizado pela ativação de três diferentes vias de sinalização: PERK-pEIF2a, ATF6 e Ire.(50)

A pré-eclâmpsia pode classificar-se como precoce ou tardia, consoante a presença de sintomatologia antes ou após as 34 semanas de gestação, respetivamente. (51-53) Sibai et al. acrescenta que a fisiopatologia da pré-eclâmpsia precoce pode ser distinta da pré-eclâmpsia tardia, durante ou pós-parto. (54)

Tuten Abdullah et al. refere que a pré-eclâmpsia precoce está associada a disfunção placentária severamente marcada provocando, diversas situações indesejadas como restrição de crescimento, prematuridade, entre outras, (51,55) comparativamente à de início tardio. (50)

A apoptose que ocorre no retículo endoplasmático tem um papel fundamental no desenvolvimento da pré-eclâmpsia, por isso, pesquisas mais aprofundadas sobre os mecanismos de stress do RE podem decifrar a fisiopatologia da SPE e induzir o desenvolvimento de terapias. (50)

Foi correlacionado positivamente o nível de conceptina no sêrum com níveis elevados aumentados de pressão diastólica e sistólica no sangue. O nível de conceptina está também correlacionado com a idade da mãe, aumentando gradualmente com o tempo. (51)

Gilbert et al. demonstrou num estudo a associação entre isquémia placentária e a génese de fator de necrose tumor alfa, autoanticorpos contra o recetor tipo 1 da angiotensina II, interleucina 6 e diversas outras moléculas antiangiogénicas. (56)

Alguns estudos epidemiológicos confirmam, ainda, uma componente genética da pré-eclâmpsia, com diversos genes propostos como sendo relevantes neste processo, nomeadamente: o da trombofilia, da função endotelial, das proteínas vasoativas, do stress oxidativo, do metabolismo dos lípidos e estudos imunogenéticos. (57) A predisposição genética pode resultar do polimorfismo de genes que codificam moduladores inflamatórios ativados pela insuficiência placentária ou pela hipoxia resultante do distúrbio transcripcional das proteínas antiangiogénicos e citocinas.(58) Interações entre polimorfismo de nucleótido único por si só ou com intervenções de fatores de risco ambientais parecem ser os maiores candidatos ao componente genético da hipertensão na grávida. Como atualmente não há testes genéticos que prevejam a pré eclâmpsia, deve monitorizar-se e controlar-se as mulheres em alto risco de desenvolverem esta patologia. (Tabela 7) (57)

Quadro.1 Grupos de alto risco a serem monitorizadas na falta de teste genético preditor de pré-eclâmpsia (57)

At present no genetic test is available to predict pre-eclampsia. The lack of a predictive test can be overcome by careful monitoring and assessment of women, especially those in high-risk groups, including:

- Those at either end of the reproductive age spectrum
- Obesity
- Black ethnicity
- Primiparity
- Previous history of pre-eclampsia
- Multiple pregnancy
- Pre-existing medical conditions: renal disease, insulin-dependent diabetes, autoimmune disease, antiphospholipid syndrome

Gao et al. estudou a correlação entre o micro RNA 18 e o seu envolvimento nos distúrbios hipertensivos da gravidez, concluindo que este pode ser um fator de proteção às células do miocárdio. A diminuição do miR-181b e consequente aumento da expressão de TIMP3, promove a apoptose das células do miocárdio e aumenta a lesão do miocárdio. (33)

Comprovada a ativação de recetores Toll-like na disfunção endotelial, hipertensão e inflamação vascular durante gravidez (12) estudaram-se as vias responsáveis pela produção de fatores vasodilatadores e vasoconstritores que influenciam este mecanismo (Tabela 6). (12,59-61)

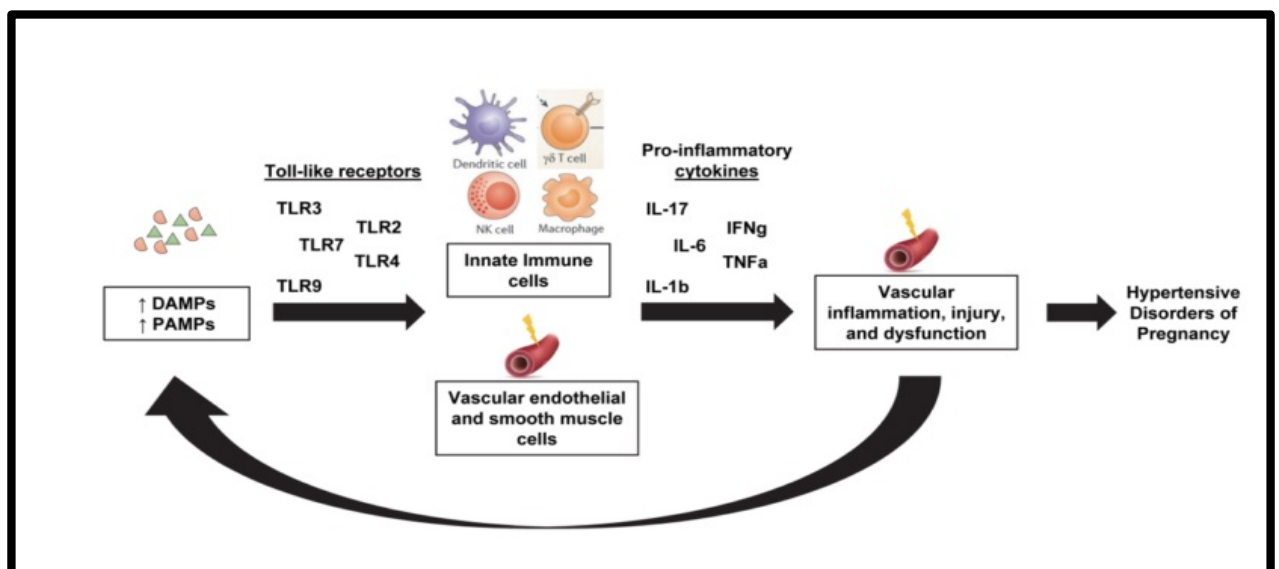


Diagrama.3 Fisiopatologia da disfunção endotelial que induz distúrbios hipertensivos na gravidez (12)

As substâncias vasodilatadoras dependentes do endotélio como o óxido nítrico e a prostaciclina estão diminuídas, havendo também alterações nas junções gap mioendoteliais, reduzindo a atividade de fatores hiperpolarizantes. (12,59-61) Além disto, os vasoconstritores dependentes do endotélio e a sensibilidade de fatores como a endotelina 1, a angiotensina II e o tromboxano A2 aumentam. (12,62) Um endotélio disfuncional é portador de um fenótipo inflamatório com expressão aumentada da atividade pró-inflamatória e por diminuição das citocinas anti- inflamatórias, resultando num aumento das espécies reativas de oxigênio. (12) Enquanto os fatores pró-inflamatórios aumentam, por sua vez, o factor de crescimento placentário (PlGF) diminui mais durante uma patologia hipertensiva do que na gravidez normal. (14,42)

Capítulo 4. Abordagem terapêutica

4.1. Considerações gerais

A abordagem terapêutica de uma mulher grávida em situação de hipertensão exige uma minuciosa consideração acerca das medidas a tomar, já que a maioria das terapêuticas é teratogénica (3) e deve manter-se em segurança, tanto a mãe como o desenvolvimento do feto. (19)

Não há consenso evidente quanto ao momento ideal em que devemos iniciar a terapêutica no caso de patologia hipertensiva na grávida. *Guidelines* internacionais recomendam fortemente o uso de antihipertensores aquando uma situação de hipertensão severa na gravidez. (8,63-66) A maioria das principais organizações estipula este valor entre os 140/90 mmHg e os 170/110 mmHg. (19)

Tabela 4. Limiar de tratamento para a Hipertensão na Gravidez (19)

	Treatment Threshold (mm Hg)
National High Blood Pressure Education Program (US) Working Group Report 2000	150-160 systolic 100-110 diastolic
American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin 2002	>105-110 diastolic
European Society of Cardiology 2011	150/95 or 140/90 if high risk
Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada 2008	160/110
Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand 2008	170/110 or 160/100 if chronic hypertension 140-160/90-100 treatment is reasonable
National Institute for Health and Care Excellence (UK) 2010	150-159/100-109 140/90 if end-organ damage in chronic hypertension

As *Guidelines* da ESH/ESC afirmam desde há vários anos que a terapêutica medicamentosa deve ser iniciada em todas as mulheres grávidas que tenham a sua pressão arterial >150/95, evidência comprovada por estudos recentes que a relacionam com um aumento da taxa de hospitalização relacionada com AVC. (21,67)

A ação terapêutica é definida consoante o estadió da gravidez, focalizando sempre os riscos e benefícios da mãe e do feto. (19)

Quando se trata de uma mulher com hipertensão crónica antes da gravidez devemos iniciar um cuidado pré-natal específico atendendo os riscos da gravidez e otimizar a terapêutica hipertensiva antes da concepção. (16)

Tabela 5. Hipertensão média VS severa na gravidez (7)

Mild	Severe
<p>Systolic blood pressure</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 140- <160 mm Hg <p>Or</p> <p>Diastolic blood pressure</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 90 to <110 mm Hg. <p>Or increase in both</p> <ul style="list-style-type: none"> • At least 2 increased blood pressure measurements • Taken correctly • At least 4 h apart 	<p>Systolic blood pressure</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 160 mm Hg <p>Or</p> <p>Diastolic blood pressure</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 110 mm Hg <p>Or increase of both</p> <ul style="list-style-type: none"> • Two severe blood pressure values taken 15–60 min apart • Taken correctly • Severe values do not need to be consecutive • Persistent hypertension can occur antepartum, intrapartum, or postpartum • Treatment is recommended if severe-range blood pressure lasts more than 15 min

Souza et al. estudaram o aumento da pressão arterial sanguínea como uma consequência, e não como causa da pré-eclâmpsia. Ao haver uma resistência vascular uterina causada pela má-adaptação placentária cujo objetivo é a manutenção de fluxo, gera-se hipertensão. Nestas situações, o tratamento poderá induzir uma restrição de crescimento intra uterina. (68)

O tratamento deve ter em consideração as necessidades e preferências individuais de cada mulher. Deve dar-se a oportunidade de serem proactivas nas decisões a serem tomadas bem como serem informadas sobre cuidados e tratamentos, juntamente com os seus profissionais de saúde. (63)

Nas mulheres já com patologia hipertensiva crónica, deve ponderar-se a manutenção da terapêutica, com exceção da terapêutica que é contraindicada na gravidez. Quando há situações de hipertensão com alto risco de complicações da gravidez a terapia anti-hipertensiva deve ser também considerada. (68)

Durante a gravidez, ou após 6 semanas de pós parto, um valor superior a 160/110 mmHg é considerado uma emergência e necessita de imediata intervenção terapêutica. (7,8,23) A distinção entre urgência e emergência hipertensiva é normalmente feita através dos sintomas e da susceptibilidade de hemorragia intracraniana. Quando perante urgência hipertensiva: os sintomas estão presentes e há envolvimento multissistémico com evidência de lesão de órgãos. (7)

O objetivo do tratamento deverá ser minimizar tanto o risco materno como fetal, mantendo-os seguros, assim, as decisões terapêuticas serão baseadas nos seguintes fatores: tipo de distúrbio hipertensivo e causa subjacente, idade gestacional, severidade da doença, estado clínico materno e fetal, resposta materna à intervenção e comorbilidades maternas. (7,8,23,69)

Quadro.2 Critérios de aviso maternos (7)

- Systolic blood pressure of less than 90 or greater than 160 mm Hg
- Diastolic blood pressure of greater than 100 mm Hg
- Heart rate less than 50 or greater than 130 beats per minute
- Oxygen saturation on room air, at sea level less than 95%
- Oliguria (<35 mL/h for 2 hours or more)
- Maternal agitation, confusion, or unresponsiveness (changed mental status)
- Nonremitting headache in patients with hypertensive disease of pregnancy
- Shortness of breath

Deve sugerir-se às mulheres com hipertensão crónica a redução da ingestão dietética de sódio ou substituição do sal de sódio, com objetivo de reduzir a pressão arterial. (64)

A prevenção dos distúrbios hipertensivos simboliza um passo primordial no cuidado pré-natal. (70)

4.2. Particularidades da Abordagem Terapêutica

Os fármacos hipertensores mais utilizados são: labetalol, hidralazina, metildopa, nicardipina ou nifedipina. (19)

Tabela 6. Farmacocinética dos Agentes Hipertensivos mais usados (19)

	Route	Onset	Time to Peak	Duration	Half Life
hydralazine	IV	5-15 min	10-80 min	1-4 h	3-7 h
labetalol	IV	2-5 min	< 5 min	16-17 h *	5.5 h
	PO	2-4 h	1-4 h	8-12 h	6-8 h
methyldopa	IV/PO	3-6 h	3-6 h	12-24 h	75-80 min
nicardipine	IV	10 min	-	< 8 h	2-4 h
	PO	0.5-1 h	-	IR <8h, SR 8-12 h	2-4 h
Nifedipine	PO	20 min	-	4-8 h	2-4 h
	SL	1-5 min	20-30 min	4-5 h	-

*Duration is dose dependent
- None listed

É fundamental que se considere cada caso individualmente, quanto à severidade da doença, ao estado da mãe, do feto, e da gravidez, aos efeitos secundários possíveis, às dosagens, farmacocinética, bem como às contra-indicações. (19)

Em caso de pré-eclâmpsia leve e/ou hipertensão gestacional não se deve recorrer à terapia anti-hipertensiva de manutenção (nível de evidência: 1a; grau de recomendação: A). Quando a pré-eclâmpsia é grave a atitude correta permanece incerta, havendo apenas consenso nas emergências hipertensivas. (nível de evidência: 1a; grau de recomendação: A). Recomenda-se a menor dose possível de cada fármaco e a α -metildopa é vista como a droga anti-hipertensiva mais segura, eficaz no tratamento da hipertensão na gravidez. Relativamente ao tratamento da emergência hipertensiva a hidralazina é a mais utilizada no mundo, apesar de não haver estudos suficientes que demonstrem que é a mais vantajosa. (68)

Na gravidez, independentemente da causa subjacente, um valor superior ou igual a 160/110mmHg que se prolongue por mais de 15 minutos é considerada uma emergência obstétrica e, requer imediatamente terapêutica para um controlo eficaz. (7,8,54,72)

Em situações de emergência o fármaco de eleição é o labetalol intravenoso.(21) No seguimento do controlo imediato da pressão sanguínea, a primeira linha terapêutica usada na

gravidez pode incluir ainda: hidralazina (IV) e nifedipina (oral). (7,8,23,71) Como segunda linha deverá usar-se: esmolol, nifedipina (infusão 'pump'), labetalol (infusão 'pump') e nitroprussido de sódio, apesar deste ser o último recurso devido à sua toxicidade. (7,23) A emergência hipertensiva materna é a razão mais comum de uso de hidralazina parenteral durante a gravidez, tendo como efeitos secundários: vômitos, náuseas, dores de cabeça, taquicardia. (19)

Para controlo a longo termo a primeira linha usada pode ser baseada em: metildopa (oral), labetalol (oral), nifedipina (oral). Labetalol e a metildopa são consideradas terapias de primeira escolha para aquelas mulheres que necessitam de continuar terapia hipertensiva durante a gravidez.(16) A segunda linha poderá envolver diuréticos tiazídicos, apesar do risco de depleção de volume intravascular e hipocaliémia. (7,8)

Doses repetidas de nifedipina, hidralazina intravenosa ou labetalol a cada 15-30 min conseguem controlar a pressão arterial em cerca de 80% das mulheres.(11,72-74)

Efeitos como hipotensão, bradicardia e hipoglicemia podem ser efeitos adversos dos B bloqueadores. (19,75) O labetalol é o favorito entre esta classe farmacológica por dilatar as arteríolas, diminuindo a resistência vascular, sem baixar excessivamente o débito cardíaco. (19,76) Um estudo da *Early Human Development* comprovou hipotensão em 29.1% em bebés cuja presença de labetalol se confirmou durante a gravidez, comparativamente a 7.4% dos bebés que não estiveram expostos, durante a gravidez, ao fármaco. (19,75)

Molvi et al. durante um estudo comparativo entre o labetalol e a metildopa nas grávidas hipertensas concluíram que a ocorrência de hipertensão severa reduziu em ambos os grupos, apesar de ter continuado em 16.3% das mulheres que utilizavam metildopa e apenas 4% nas grávidas com labetalol. A metildopa foi ainda associada a maior número de hospitalizações. (19,76)

Segundo as normas da DGS, há contraindicações relativas e absolutas em relação ao tratamento antihipertensor, em relação às primeiras temos o exemplo do diurético tiazídico, absolutas existem alguns fármacos como os inibidores da enzima de conversão angiotensina e antagonistas do recetor da angiotensina. (77)

Tabela 7. Tratamento antihipertensor contra indicações absolutas e relativas(77)

NORMA DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE		
Tratamento anti-hipertensor: contra indicações absolutas e relativas		
Grupo fármaco / terapêutico	Contra indicações	
	Absolutas	Relativas
Diurético tiazídico	Gota	Síndrome metabólico; Intolerância à glicose; Gravidez
Diurético anticaliurético	Hipercaliemia	
Bloqueador adrenérgico beta	Asma; Bloqueio A-V (2º e 3º grau)	Doença arterial periférica; Intolerância à glicose; Doença pulmonar crônica; Atletas e desportistas
Bloqueador da entrada do cálcio (dihidropiridínico)		Taquiarritmias; Insuficiência cardíaca
Bloqueador da entrada do cálcio (verapamil, diltiazem)	Bloqueio A-V (2º e 3º grau); Insuficiência cardíaca	
Inibidor da enzima de conversão da angiotensina	Gravidez; Edema angioneurótico; Hipercaliemia; Estenose bilateral da artéria renal	
Antagonista do recetor da angiotensina	Gravidez; Hipercaliemia; Estenose bilateral da artéria renal	

Siglas:
Bloqueio A-V: bloqueio aurículo-ventricular

O uso de metildopa, de labetalol e de nifedipina, como único antagonista de cálcio, na gravidez fazem parte das recomendações testadas.(21,67,78)

Os beta bloqueadores, uma vez que interferem no crescimento fetal, quando utilizados numa fase inicial da gravidez, devem ser utilizados com a devida precaução, o mesmo se recomenda relativamente aos diuréticos, já que acarretam complicações aquando a existência de redução de volume plasmático. (21,67,78) Alguns beta-bloqueadores, como o atenolol e metoprolol associam-se, mesmo, a um risco aumentado de restrição intrauterina devendo evitar-se. (5,19)

Os agentes que alteram o sistema renina angiotensina, nomeadamente os inibidores de ECA, ARA, inibidores da renina são contraindicados (21) devido aos efeitos adversos para o feto. (16) Além de terem sido associados a defeitos de crescimento, no primeiro trimestre foram associados a maior risco de malformações cardiovasculares e do sistema nervoso central. Oligohidrânio, hipotensão, falência renal, morte e, mais uma vez, malformações cardíacas e cerebrais, foram relatadas durante o segundo e terceiro trimestre. (5,19)

Os diuréticos que, normalmente, são o fármaco eleito no tratamento da hipertensão, não têm demonstrado o mesmo papel na gravidez, pela diminuição de volume. (5,19)

Segundo a *US Food and Drug Administration*, não há atualmente nenhum medicamento com categoria A, que corresponderia a uma segurança comprovada. (16,79)

Quadro 3. Classificação da FDA quanto aos medicamentos utilizados na gravidez (79)

FDA PREGNANCY CATEGORIES

The FDA-assigned pregnancy categories as used in the Drug Formulary are as follows:

Category A
Adequate and well-controlled studies have failed to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester of pregnancy (and there is no evidence of risk in later trimesters).

Category B
Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.

Category C
Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

Category D
There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

Category X
Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities and/or there is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience, and the risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits.

Os antihipertensores mais usados são classificados como classe B como é exemplo da α metildopa ou classe C, como o labetalol, bloqueadores β , bloqueadores de canais de cálcio e diuréticos tiazídicos. Os inibidores da enzima conversora angiotensina são classe C no primeiro trimestre e nos restantes trimestre são classe D, havendo risco humano. (16)

Tabela 8. Terapias antihipertensivas mais usadas na gravidez (80)

Agent	Indication	Dose Range	FDA Classification	Potential Side Effects	Comments
α -Methyldopa	Often used as first line	250 mg–1.5 g orally twice a day	B	Lethargy	Data on offspring up to 7.5 y of age demonstrating long-term safety
Labetalol	Often used as first line	100–1200 mg orally twice a day	C	Exacerbation of asthma	Widely used in pregnancy
Calcium channel blockers	Second line or alternative first line (nifedipine)	Varies according to drug used	C	Concern for synergy with magnesium sulfate for neuromuscular depression	
β -Blockers	Second line	Varies according to drug used	C	Exacerbation of asthma	Some recommend avoiding atenolol during pregnancy and lactation
Thiazide diuretics	Second line	12.5–50 mg orally once a day	C	Volume depletion and hypokalemia	

FDA indicates Food and Drug Administration.
 *Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers are contraindicated in the second and third trimesters of pregnancy and are class D. Safety in the first trimester is controversial; in this trimester, they are class C.

O sulfato de magnésio não está associado à morbidade materna ou fetal, embora reduza e previna o aparecimento de convulsões em situação de eclâmpsia. (5,19)

A utilização de aspirina ainda gera bastante controvérsia(21). Como agente antiplaquetário inibe a produção de prostaciclina (vasodilatador) e do tromboxano (vasoconstritor), ambos presentes na circulação placentária e uterina. Quando dada em baixas doses, a aspirina seletivamente inibe apenas a produção do tromboxano e não da prostaciclina, havendo menos vasoconstrição e maior aporte de fluxo sanguíneo. (81)

Duley et al. demonstrou algum benefício da aspirina enquanto fator preventivo de determinadas síndromes hipertensivas. (82) Por sua vez, Rossi et al. após um ensaio clínico que envolvia tanto mulheres de alto, como de baixo risco para pré-eclâmpsia não constataram nenhuma alteração quando introduzida a aspirina. (83)

Bujold et al. demonstrou que as grávidas com <16 semanas de gestação que iniciaram o tratamento obtiveram um menor risco relativo de desenvolver pré-eclâmpsia. (84). Conclui-se assim, que mulheres com alto risco de desenvolver pré-eclâmpsia: distúrbio hipertensivo após gravidez anterior, doença renal crónica, doença autoimune como lúpus eritematoso sistémico ou síndrome antifosfolipídico, diabetes tipo 1 ou tipo 2, hipertensão crónica e mulheres com mais de um fator de risco moderado: primeira gravidez ≥ 40 anos, índice de massa corporal (IMC) ≥ 35 kg / m² ou, história familiar da pré-eclâmpsia ou gravidez múltipla

para a pré-eclâmpsia devem tomar 75 mg de aspirina diariamente de 12 semanas até o nascimento do bebê (63), excepto se apresentarem risco de hemorragia gastrointestinal. (21)

Estudos mais recentes comprovaram ainda que a relação dose-resposta às 150 mg de aspirina pode conferir maior benefício em patologia mais precoce. (85) Contudo não há dados consistentes que evoquem benefícios para outros outcomes e efeitos fetais. (22,86)

Anticoagulantes como a heparina têm propriedades anti-inflamatórias e promotoras da angiogênese. (81) Apesar dos efeitos promissores nas mulheres em risco de desenvolvimento de hipertensão na gravidez, os estudos atualmente desenvolvidos são ainda escassos. (11,87-89)

O cálcio como fator preventivo foi demonstrado, em diversos estudos, como redutor do risco de hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia, apesar destes benefícios não se estenderem à prevenção da mortalidade pré-natal nem de co-morbilidades como restrição de crescimento intrauterino. O cálcio é visto desde 1980 como importante substância a ser estudada quando em contexto de hipertensão e gravidez. (81) Dietas com baixo nível de cálcio foram associadas em diversos estudos a patologia hipertensiva na grávida. (11,90) O seu mecanismo permanece desconhecido apesar de se pensar que estará correlacionado à possibilidade doses insuficientes de cálcio aumentarem a renina, a hormona paratiroide e induzirem a vasoconstrição. (81) Cochrane et al. conclui num estudo que a suplementação de cálcio reduziu em 50% a hipertensão gestacional ou a pré-eclâmpsia em mulheres de alto risco de desenvolverem distúrbios hipertensivos durante a gravidez. (81)

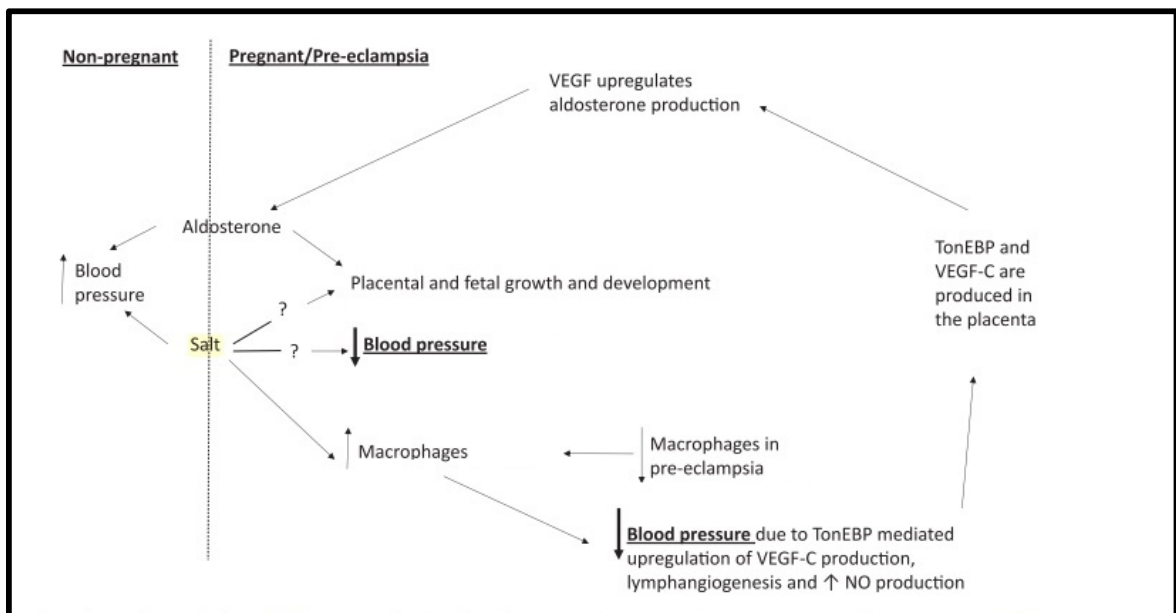


Diagrama 4. Papel potencial de suplementação de sal na manutenção de pressão arterial durante a gravidez. (24)

Menezes de Oliveira et al., assumindo a ideia que o stress oxidativo exerce um papel determinante na gênese da hipertensão na gravidez, estudaram como a suplementação de nutrientes oxidantes poderiam colmatar este déficit e concluíram não haver evidências que demonstrem que os antioxidantes assegurem uma etiopatogenia saudável que não envolva stress oxidativo (15,91,92), podendo provocar dores abdominais durante a gravidez. (81)

O controlo da pressão arterial da mãe desenvolve um papel crucial no tratamento materno, embora a resolução definitiva de alguns distúrbios hipertensivos na gravidez seja o parto, como é o exemplo da pré-eclâmpsia, (22,93)

Quadro 5. Procedimento de mulheres diagnosticadas com pré eclâmpsia (11)

Ante partum (irrespective of gestational age) and post partum (unless otherwise specified)

Place of care²⁴

- Inpatient care of patients with severe hypertension or maternal symptoms, signs, or abnormal laboratory tests
- Outpatient care can be considered, recognising that many women are not eligible and hospital readmission rates are high after home care

Subspecialty consultation²⁴

- Obstetrics to ensure that pre-eclampsia risk is recognised and appropriate maternal and fetal surveillance is implemented
- Obstetric medicine (where available) to aid in management of hypertension and end-organ complications
- Anaesthesia to advise on monitoring of the woman and plan neuraxial analgesia or anaesthesia in labour to assist with blood pressure control and facilitate delivery by caesarean section (should it be necessary)

Fluid management²⁴

- Restrict to a maximum of 80 mL/h when an intravenous drip is inserted

Antihypertensive therapy²⁵⁻⁴³

- For severe hypertension ($\geq 160/110$ mm Hg), consider oral or parenteral agents that can be repeated in 30 min if blood pressure remains at ≥ 160 mm Hg systolic or ≥ 110 mm Hg diastolic: nifedipine capsule (10 mg orally without biting to a maximum of 30 mg); nifedipine tablet (10 mg orally to a maximum of 30 mg); hydralazine (5 mg intravenous bolus then 5–10 mg intravenous to a maximum of 45 mg if needed); labetalol (20 mg intravenous then, if needed, 40 mg then 80 mg to a maximum of 300 mg). Alternative oral drugs that can be repeated in 1 h (supported by less evidence in pregnancy): labetalol (200 mg orally); clonidine (0.1–0.2 mg orally);*† captopril (only post partum 6.25–12.5 mg orally)*

- For non-severe hypertension: methyldopa (500–2000 mg/dose in three or four divided doses); labetalol (300–2400 mg/dose in three or four divided doses); nifedipine (20–120 mg/dose once daily)

Magnesium sulphate (MgSO₄)^{24,44}

- Eclampsia treatment: 4 g intravenous (over 5 min), then 1 g/h intravenous; if patient is already receiving MgSO₄, give additional 2–4 g intravenous (over 5 min) and increase infusion to 2 g/h intravenous
- Eclampsia prevention in women with pre-eclampsia: 4 g intravenous (over 5 min), then 1 g/h intravenous
- Fetal neuroprotection: 4 g intravenous (with or without 1 g/h until delivery or 24 h maximum) for women with imminent delivery at less than 34 weeks 0 days who do not otherwise qualify for eclampsia prevention or treatment

Corticosteroids⁴⁵

- Antenatally only, to promote fetal pulmonary maturity when delivery is anticipated within the next 7 days and at less than 34 weeks 0 days
- HELLP syndrome (10 mg dexamethasone intravenous every 12 h for 48 h) if improvement in laboratory parameters alone will change management, such as eligibility for neuraxial anaesthesia or analgesia or platelet transfusion

Platelet transfusion for HELLP syndrome⁴⁴

- Recommended for platelet counts $< 20 \times 10^9$ per L, 20×10^9 – 49×10^9 per L before caesarean, or $\geq 50 \times 10^9$ per L (with or without packed erythrocytes) if patient is showing excessive active bleeding, platelet dysfunction, a rapidly diminishing platelet count, or coagulopathy

HELLP=haemolysis, elevated liver enzyme, low platelet. *Captopril (25 mg) and clonidine (0.1 mg) are being compared in a post-partum randomised controlled trial (ClinicalTrials.gov, number NCT01761916) based on the effectiveness of these drugs in severe hypertension treatment outside pregnancy. †Clonidine therapy is not recommended during breast-feeding (<http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>).

O momento ideal do parto deve ser ponderado, já que pode ser necessário recurso a terapêuticas, como betametasona e sulfato de magnésio, para preparar o feto, para o parto ou estabilizar a mãe. (7,8) Os corticosteroides são diversas vezes necessários para maturação pulmonar fetal.(63)

As manifestações maternas relacionadas com distúrbios hipertensivos que são indicações para parto são: pressão arterial descontrolada, mesmo com anti hipertensivos apropriados; deterioração do fígado, rim ou funções de coagulação; eclâmpsia; síndrome HELLP (hemólise, enzimas do fígado aumentadas e baixas plaquetas); complicações severas de outros órgãos; ruptura da placenta com mãe em comprometimento hemodinâmico.

As manifestações fetais hipertensivas que indicam parto prematuro estão relacionadas com a restrição de crescimento fetal. (22)

Alterações no ducto venoso e na veia umbilical, detetadas através de Doppler são considerados suficientes para indução de parto. (22,94) As *Guidelines* do Colégio de Obstetrícias e Ginecologistas referem que na presença de restrição fetal antes das 32 semanas ou alterações venosas, deve partir-se para o parto, após verificar a viabilidade do feto e dose de corticoides.(22,95)

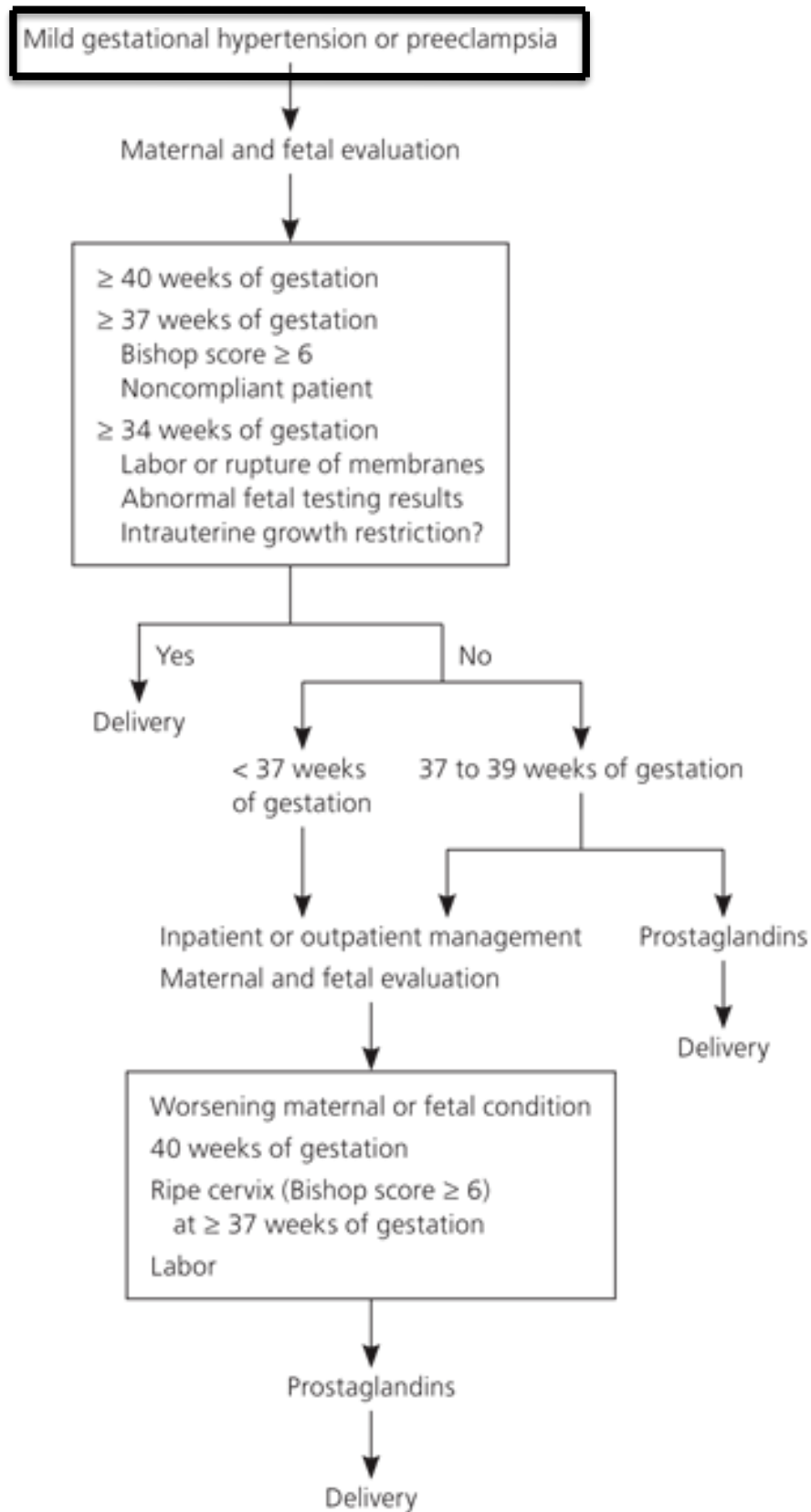


Diagrama 5. Pré-eclâmpsia intermédia: medidas a tomar(5)

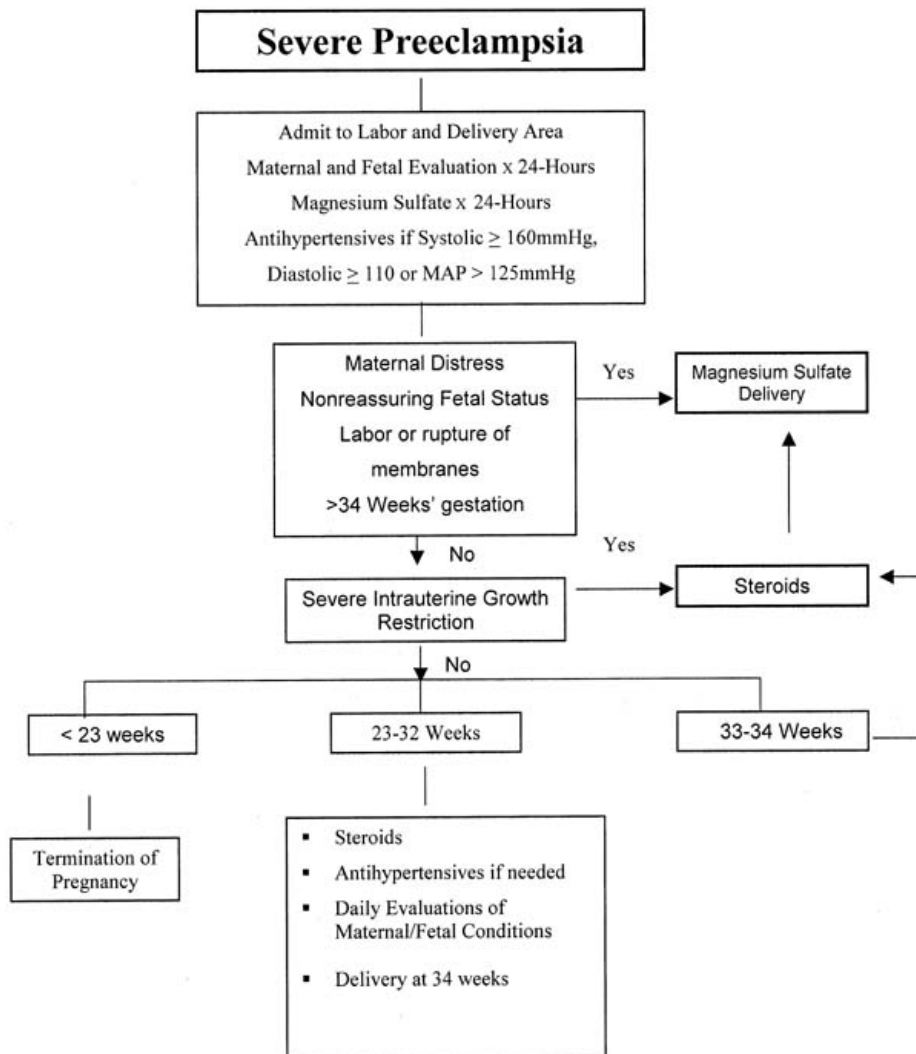


Diagrama 6. Pré-eclâmpsia severa: medidas a tomar (5)

O controlo adequado da PA reduz o risco de eventos cerebrovasculares, associados à hipertensão sistólica e pode prolongar a gravidez para uma gestação viável. (22,93)

Magee et al. no estudo CHIPS provou que mulheres com hipertensão na gravidez que são abordadas e seguidas através de um controlo rigoroso (pressão diastólica cerca de 85 mmHg) quando equiparadas com mulheres com a mesma patologia cujo controlo não é tao rigoroso (100 mmHg) têm menor incidência de hipertensão materna. (22,93)

Os distúrbios hipertensivos tornam-se um verdadeiro desafio para os profissionais de saúde que cuidam destes pacientes. (19)

Capítulo 5. Conclusão

Nos últimos anos, com as diversas alterações da sociedade, novos focos de investigação têm vindo a surgir. Os mais recentes e pouco saudáveis hábitos da população fazem emergir difíceis situações clínicas como é o caso da hipertensão na gravidez.

Esta comorbilidade é uma das maiores causas de morbi e mortalidade durante a gravidez no nosso país.(3) Identificar e conhecer as alterações fisiológicas inerentes à gestação permite um diagnóstico correto de HTA na gravidez. (1)

A hipertensão crónica e a gestacional têm normalmente bons *outcomes* apesar de se poderem associar também a comorbilidades. (5)

A hipertensão gestacional e a pré-eclâmpsia têm distintos mecanismos. Diversos fatores têm influências distintas num e noutro distúrbio. O mecanismo da hipertensão gestacional permanece desconhecido. (5,40) Na pré-eclâmpsia há uma insuficiente invasão pelas células trofoblásticas resultando numa hipoperfusão da placenta, acumulação de toxinas e generalizada disfunção endotelial. (41,96) A ativação dos recetores imunes inatos locais induz uma ativação da cascata inflamatória e conseqüente hipertensão e lesão de órgãos. O foco principal da terapêutica deverá ser atuar nesta sucessão de processos inflamatórios, retomando o equilíbrio. (12)

Embora algumas vias e mecanismos estejam dotados de grande plausibilidade científica a hipertensão na gravidez continua a ser um autêntico enigma etiológico. (14)

Fatores como a obesidade, metabolismo alterado e estado vascular são fatores que podem estar fortemente correlacionados com o desenvolvimento da pré-eclâmpsia, e, têm vindo a ser estudados os mecanismos que ocorrem nestes grupos de risco e a interação que os fatores de risco podem ter no progresso da patologia hipertensiva.(30)

O desafio atual incide numa decisão terapêutica baseada no equilíbrio dos sintomas maternos, prevenindo a progressão da patologia com prolongamento da gestação o máximo de tempo possível, aperfeiçoando os *outcomes* fetais. (19)

É consensual que o tratamento da emergência hipertensiva deve ser instituído, apesar de ainda não haver opiniões uniformes quanto ao valor a partir do qual o devem fazer e qual melhor fármaco, (68) apesar de se considerar que uma pressão arterial \geq a 160/110 mmHg que dure pelo menos 15 minutos, sintomas maternos, como a oligúria, a taquicardia, entre outros necessitam de imediata terapia médica.(7) Na emergência hipertensiva é crucial o tempo de iniciação da terapia, pois pode alterar, integralmente, o desfecho do quadro clínico.(7)

A terapêutica deve ser decidida pelo profissional de saúde através do conhecimento da severidade da doença materna, da fase da gravidez, das características individuais da mãe e da medicação, bem como das contraindicações possíveis. (19)

Diversos estudos validaram a eficácia da hidralazina, labetalol, metildopa, nicardipina e nifedipina na alteração da pressão arterial da mulher com distúrbios hipertensivos na gravidez, mas nenhum comprovado como não tendo riscos. (19) O labetalol, a hidralazina e

nifedipina consideram-se primeiras linhas de tratamento para redução emergente de pressão arterial. (7) Labetelol e metildopa são considerados quando uma mulher hipertensiva tem de continuar terapêutica durante a gravidez. (16)

Os beta bloqueadores e os diuréticos são fármacos que devem ser utilizados com cuidado podendo acarretar consequências graves. (21,67,78) Há outros estritamente contraindicados, como os inibidores de ECA, ARA, inibidores da renina, (21,67,78) sobretudo, no segundo e terceiro trimestre (16) devido às suas propriedades de depleção do volume e efeitos teratogénicos. (19) A aspirina pode reduzir até 10% o risco de distúrbios hipertensivos como a pré-eclampsia. (81)

Os procedimentos terapêuticos devem ter em conta a tríade fundamental: controlo da pressão arterial sanguínea, bem-estar materno, bem-estar fetal, não descurando a preparação adequada para o parto. (7)

Apesar da única cura efetiva da pré-eclampsia ser o parto, o controlo da pressão arterial da mãe é o *gold-standard* do tratamento. (22,93)

O conhecimento do profissional de saúde relativamente aos fatores de risco é fundamental para deteção de mulheres grávidas que possam ser potenciais candidatas a desenvolver patologia hipertensiva durante a gravidez. A prevenção é a chave de controlo das doenças hipertensivas, tornando-se a arma imprescindível já que a hipertensão durante a gravidez potencia o risco de hipertensão e de outras doenças cardiovasculares, no futuro, na vida da mulher. (5)

No fundo, compete-nos a nós, profissionais de saúde que somos ou seremos, aprimorar os *outcomes* de saúde das mulheres com hipertensão arterial durante os seus anos reprodutivos. (16) É fundamental uma eficaz comunicação entre profissionais de saúde e estas mulheres, dadas todas as informações necessárias e adaptadas à individualidade de cada uma. (63)

Deverá haver foco numa intervenção multidisciplinar e interdisciplinar acerca de estilos de vida e fatores de risco, agindo desta forma com intuito de reabilitar, prevenir e evitar o máximo de riscos não só para a grávida, mas também para o feto. (3)

Só assim poderão surgir oportunidades para um avanço significativo e real na medicina obstétrica e cardiológica. Deverá adoptar-se uma atitude que incentive a capacitação da mulher e, simultaneamente não negligencie, nunca, as suas vontades, preferências e necessidades. A prevenção e diagnóstico da hipertensão da gravidez são os passos chave para se combater eficazmente, e estudar mais aprofundadamente a principal causa de morte materna.

Referências bibliográficas

1. Carnide C, Branquinho M, Almeida J, Barata C, Silva I. Hipertensão arterial na gravidez: considerações para o seu diagnóstico. *Acta Obs e Ginecológica Port.* 2008;2(1):34-7.
2. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: A Guideline from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(11):1243-62.
3. Direcção-Geral da Saúde. Diagnóstico, Tratamento e Controlo da Hipertensão Arterial. *Circ Norm.* 2004;(Nº: 2/DGCG):1-21.
4. Barra S, Cachulo MDC, Providência R, Leitão-Marques A. Hipertensão arterial na grávida: O atual estado da arte. *Rev Port Cardiol [Internet].* 2012;31(6):425-32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2012.04.006>
5. Vest AR, Cho LS. Hypertension in Pregnancy. *Cardiol Clin [Internet].* 2012;30(3):407-23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccl.2012.04.005>
6. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *Bjog [Internet].* 2011;118 Suppl(March):1-203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21356004>
7. ElFarra J, Bean C, Martin JN. Management of Hypertensive Crisis for the Obstetrician/Gynecologist. *Obstet Gynecol Clin North Am [Internet].* 2016;43(4):623-37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2016.07.005>
8. Roberts JM, Druzin M, August PA, Gaiser RR, Bakris G, Granger JP, et al. ACOG Guidelines: Hypertension in pregnancy. *American College of Obstetricians and Gynecologists.* 2012. 1-100 p.
9. Viera AJ, Neutze DM. Diagnosis of secondary hypertension: An age-based approach. *Am Fam Physician.* 2010;82(12):1471-8.
10. Melo WF, Oliveira BA de, Saldanha HGACS, Sousa J da S, Maracaja PB. A hipertensão gestacional e o risco de pré-eclâmpsia: revisão bibliográfica Hypertension and pregnancy pre-eclampsia risk: literature review. *Rev Bras Educ E Saúde.* 2015;5(3):7-11.
11. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet [Internet].* 2016;387(10022):999-1011. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615000707>
12. D. B, C.A.L. G, B.M. M. Toll-like receptor activation, vascular endothelial function, and hypertensive disorders of pregnancy. *Pharmacol Res [Internet].* 2017;121:14-21. Available from: <http://www.elsevier.com/inca/publications/store/6/2/2/9/3/1/index.htm%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emex&NEWS=N&AN=615508734>
13. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP, et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG.* 2014;121 Suppl:14-24.
14. Sawchuck DJ, Wittmann BK. Pre-eclampsia renamed and reframed: Intra-abdominal hypertension in pregnancy. *Med Hypotheses [Internet].* 2014;83(5):619-32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2014.08.001>
15. Polónia J. Pré-eclâmpsia: uma síndrome fascinante com stress oxidativo, mas não só. *Rev Port Cardiol [Internet].* 2016;35(9):477-8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0870255116301044>
16. Seely EW, Ecker J. Chronic hypertension in pregnancy. *Circulation.* 2014;129(11):1254-61.
17. Pascoal IF. Hipertensão e gravidez. *Rev Bras Hipertens.* 2002;9(3):256-61.
18. Williamson RD, McCarthy C, McCarthy FP, Kenny LC. Oxidative stress in pre-eclampsia; have we been looking in the wrong place? *Pregnancy Hypertens [Internet].* 2017;8:1-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2017.01.004>
19. Anderson NR, Undeberg M, Bastianelli KMS. Pregnancy-Induced Hypertension and

- Preeclampsia : A Review of Current Antihypertensive Pharmacologic Treatment Options. 2013;1(1):1-8.
20. Abalos E, Duley L, Dw S. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Collab*. 2014;(2).
 21. Sociedade Portuguesa de Hipertensão. Guias de Bolso de HTA da SPH. *Rev Port Hipertens e Risco Cardiovasc*. 2014;39:2-5.
 22. Story L, Chappell LC. Preterm pre-eclampsia: What every neonatologist should know. *Early Hum Dev* [Internet]. 2017;(xxxx):0-1. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378378217304565>
 23. Nicolaides KH. C ommittee opinion. *Obstet*. 2016;128(654):1-4.
 24. Scaife PJ, Mohaupt MG. Salt, aldosterone and extrarenal Na⁺ - sensitive responses in pregnancy. *Placenta* [Internet]. 2017;56:53-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2017.01.100>
 25. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr* [Internet]. 2016;27(2):89-94. Available from: http://cvja.co.za/onlinejournal/vol27/vol27_issue2/#35/z
 26. Pol?nia J, Olival C, Ribeiro S, Silva JA, Barbosaa L. Avalia???o das propriedades din?micas da press??o arterial em mulheres com antecedentes de pr??-ecl??mpsia. *Rev Port Cardiol* [Internet]. 2014;33(6):345-51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2013.11.006>
 27. Surapaneni T, Patil Bada V, Praveen Kumar Nirmalan C. Risk for recurrence of pre-eclampsia in the subsequent pregnancy. *J Clin Diagnostic Res*. 2013;7(12):2889-91.
 28. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *Bmj* [Internet]. 2007;335(7627):974-974. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.39335.385301.BE>
 29. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: A systematic review and meta-analyses. *Am Heart J*. 2008;156(5):918-30.
 30. Myers JE. What are the metabolic precursors which increase the risk of pre-eclampsia and how could these be investigated further. *Placenta* [Internet]. 2017;8-12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2017.08.011>
 31. Eiland E, Nzerue C, Faulkner M. Preeclampsia 2012. *J Pregnancy*. 2012;2012.
 32. Bi G-L, Chen F-L, Huang W-M. The association between hypertensive disorders in pregnancy and bronchopulmonary dysplasia: a systematic review. *World J Pediatr* [Internet]. 2013;9(4):300-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24235063>
 33. Gao Z, Wang L, Wang J, Yang F, Qu J. Molecular mechanism of miR-181b in heart disease due to pregnancy-induced hypertension syndrome. *Exp Ther Med* [Internet]. 2017;(1):2953-9. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2017.4882>
 34. Schoenaker DAJM, Soedamah-Muthu SS, Callaway LK, Mishra GD. Prepregnancy dietary patterns and risk of developing hypertensive disorders of pregnancy: results from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2015;102(1):94-101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26040639>
 35. Seely EW, Solomon CG. Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2393-8.
 36. Ray JG, Diamond P, Singh G, Bell CM. Brief overview of maternal triglycerides as a risk factor for pre-eclampsia. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2006;113(4):379-86.
 37. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: Maternal and fetal issues. *Lancet*. 1999;353(9160):1258-65.
 38. Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R, O'Herlihy C. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1999;94(6):978-84.
 39. Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens*. 2001;14(6 Pt 2):178S-185S.
 40. Silver HM, Seebeck M, Carlson R. Comparison of total blood volume in normal, preeclamptic, and nonproteinuric gestational hypertensive pregnancy by simultaneous measurement of red blood cell and plasma volumes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1998;179(1):87-93. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=97>

- 04770
41. Chen CW, Jaffe IZ, Karumanchi SA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2014;101(4):579-86.
 42. Redman CW, Sargent IL, Staff AC. IFPA senior award lecture: Making sense of pre-eclampsia - Two placental causes of preeclampsia? *Placenta* [Internet]. 2014;35(SUPPL):S20-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2013.12.008>
 43. Li J, LaMarca B, Reckelhoff JF. A model of preeclampsia in rats: the reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model. *AJP Hear Circ Physiol* [Internet]. 2012;303(1):H1-8. Available from: <http://ajpheart.physiology.org/cgi/doi/10.1152/ajpheart.00117.2012>
 44. Makris A, Thornton C, Thompson J, Thomson S, Martin R, Ogle R, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int* [Internet]. 2007;71(10):977-84. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815522473>
 45. Franco GM, Amaral WN Do. Maternal cerebral centralization of blood flow in pregnant women with specific gestational hypertension. *Reprod e Clim* [Internet]. 2015;30(1):19-24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recli.2015.03.003>
 46. Liu F, Wang Y, Wang X, Zheng Y, Jin Z, Zhi J. Role of agonistic autoantibodies against type-1 angiotensin II receptor in the pathogenesis of retinopathy in preeclampsia. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(June):29036. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep29036>
 47. Hashemi V, Dolati S, Hosseini A, Gharibi T, Danaii S, Yousefi M. Natural killer T cells in Preeclampsia: An updated review. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2017;95(April):412-8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332217320474>
 48. Bueno-Sánchez JC, Agudelo-Jaramillo B, Escobar-Aguilerae LF, Lopera A, Cadavid-Jaramillo AP, Chaouat G, et al. Cytokine production by non-stimulated peripheral blood NK cells and lymphocytes in early-onset severe pre-eclampsia without HELLP. *J Reprod Immunol* [Internet]. 2013;97(2):223-31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2012.11.007>
 49. Leik CE, Walsh SW. Neutrophils infiltrate resistance-sized vessels of subcutaneous fat in women with preeclampsia. *Hypertension*. 2004;44(1):72-7.
 50. Fu J, Zhao L, Wang L, Zhu X. Expression of markers of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in the placenta of women with early and late onset severe pre-eclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;54(1):19-23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2014.11.002>
 51. Tuten A, Oncul M, Kucur M, Imamoglu M, Ekmekci OB, Acikgoz AS, et al. Maternal serum copeptin concentrations in early- and late-onset pre-eclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;54(4):350-4.
 52. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* [Internet]. 2003;22(2):143-8. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1081/PRG-120021060>
 53. Eastabrook G, Brown M, Sargent I. The origins and end-organ consequence of pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2011;25(4):435-47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.01.005>
 54. Sibai B, Dekker G, Kupfermanc M. Pre-eclampsia. *Lancet* [Internet]. 2005;365(9461):785-99. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673605179872%5Cnhttp://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673605179872>
 55. Kovo M, Schreiber L, Ben-Haroush A, Gold E, Golan A, Bar J. The placental component in early-onset and late-onset preeclampsia in relation to fetal growth restriction. *Prenat Diagn*. 2012;32(7):632-7.
 56. Gilbert JS, Nijland MJ, Knoblich P. Placental ischemia and cardiovascular dysfunction in preeclampsia and beyond: making the connections. *Expert Rev Cardiovasc Ther* [Internet]. 2008;6(10):1367-77. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2650232&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 57. Williams PJ, Broughton Pipkin F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2011;25(4):405-17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.02.007>

58. Hakim J, Senterman MK, Hakim AM. Preeclampsia is a biomarker for vascular disease in both mother and child: the need for a medical alert system. *Int J Pediatr* [Internet]. 2013;2013:953150. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3652204&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
59. Stead R, Musa MG, Bryant CL, Lanham SA, Johnston DA, Reynolds R, et al. Developmental conditioning of endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated vasorelaxation. *J Hypertens* [Internet]. 2016;34(3):452-63. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004872-201603000-00014>
60. Johal T, Lees CC, Everett TR, Wilkinson IB. The nitric oxide pathway and possible therapeutic options in pre-eclampsia. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(2):244-57.
61. Majed BH, Khalil RA. Molecular Mechanisms Regulating the Vascular Prostacyclin Pathways and Their Adaptation during Pregnancy and in the Newborn. *Pharmacol Rev* [Internet]. 2012;64(3):540-82. Available from: <http://pharmrev.aspetjournals.org/cgi/doi/10.1124/pr.111.004770>
62. Ali SM, Khalil RA. Genetic, immune and vasoactive factors in the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy. *Expert Opin Ther Targets*. 2015;8222(May):1-21.
63. National Collaborating Center for Women's and Children. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy the management of hypertensive disorders. *R Coll Obstet Gynaecol*. 2011;107(August):47.
64. NICE. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE Guidel. 2011;(January).
65. Brown MA, Roberts L, Davis G, Mangos G. Can We Use the Omron T9P Automated Blood Pressure Monitor in Pregnancy? *Hypertens Pregnancy* [Internet]. 2011;30(2):188-93. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10641955.2010.507854>
66. Magee L a, Pels a, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Hypertension Guideline C, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obs Gynaecol Can* [Internet]. 2014;36(5):416-38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24927294>
67. 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). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
68. Treatment A, Pregnancy IN. *Na Gravidez*. 2010;77-84.
69. Martin JN. Severe systolic hypertension and the search for safer motherhood. *Semin Perinatol* [Internet]. 2016;40(2):119-23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2015.11.018>
70. Dalmáz CA, Santos KG dos, Botton MR, Roisenberg I. Risk factors for hypertensive disorders of pregnancy in Southern Brazil. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2011;57(6):692-6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0104423011704134>
71. Rezaei Z, Sharbaf FR, Pourmojib M, Youefzadeh-Fard Y, Motevalian M, Khazaeipour Z, et al. Comparison of the efficacy of nifedipine and hydralazine in hypertensive crisis in pregnancy. *Acta Med Iran*. 2011;49(11):701-6.
72. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7).
73. Dhananjaya BS, Jamuna R. Oral nifedipine versus intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy: A randomised trial. *Res J Pharm Biol Chem Sci*. 2015;6(2):1673-81.
74. Saudan P, Billieux MH, Pechere A, Irion O, Savoldelli G, Boulvain M. OS014. Which first-line drug to control severe hypertension in pregnancy? A pilot study. *Pregnancy Hypertens* [Internet]. 2012;2(3):182. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221077891200044X>
75. Heida KY, Zeeman GG, Van Veen TR, Hulzebos C V. Neonatal side effects of maternal labetalol treatment in severe preeclampsia. *Early Hum Dev* [Internet]. 2012;88(7):503-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.12.012>
76. Molvi SN, Mir S, Rana VS, Jabeen F, Rauoof Malik A. Role of antihypertensive therapy in mild to moderate pregnancy-induced hypertension: A prospective randomized study

- comparing labetalol with alpha methyldopa. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(6):1553-62.
77. Direção Geral de Saúde. Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial. Norma da Direção Geral Saúde [Internet]. 2011;026/2011:1-14. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0262011-de-29092011-atualizada-a-19032013-jpg.aspx>
 78. Mancia G, Backer G De, Uk AD, Cifkova R, Republic C, Grassi G, et al. 2007 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). *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.
 79. Brown CM, Garovic VD. Drug treatment of hypertension in pregnancy. *Drugs*. 2014;74(3):283-96.
 80. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2011;32(24):3147-97.
 81. Oyston C, Baker PN. Therapeutic strategies for the prevention and treatment of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Obstet Gynaecol Reprod Med* [Internet]. 2013;23(12):375-80. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1751721413002030>
 82. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2).
 83. Rossi AC, Mullin PM. Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin or vitamins C and e in women at high or low risk: A systematic review with meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;158(1):9-16.
 84. Bujold, Emmanuel MD, MSc, Roberge, Stéphanie, MSc, Yves Lacasse, MD, MSc, Marc Bureau, MD, Francois Audibert, MD, MSc, Sylvie Marcoux, MD, PhD, Jean-Claude Forest, MD, PhD, and Yves Giguère, MD P. Prevention of Preeclampsia and Intrauterine. *Obstet Gynecol*. 2010;116(2):402-14.
 85. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):110-120.e6.
 86. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, Syngelaki A, Gorman NO, Matallana CDP, et al. No Title. 2013;
 87. Jm D, Mcleod a, Rc W, Kingdom J, Dodd JM, Mcleod A, et al. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction (Review) Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfun. *Library (Lond)*. 2010;(6).
 88. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, Kahn SR, Karovitch A, Sermer M, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): A multinational open-label randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2014;384(9955):1673-83. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60793-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60793-5)
 89. de Vries JIP, Hague WM, van Pampus MG. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: The FRUIT-RCT: A reply to a rebuttal. *J Thromb Haemost*. 2012;10(6):1196.
 90. Ephraim RKD, Osakunor DNM, Denkyira SW, Eshun H, Amoah S, Anto EO. Serum calcium and magnesium levels in women presenting with pre-eclampsia and pregnancy-induced hypertension: a case-control study in the Cape Coast metropolis, Ghana. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2014;14(1):390. Available from: <http://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-014-0390-2>
 91. Salles AMR, Galvao TF, Silva MT, Motta LCD, Pereira MG. Antioxidants for Preventing Preeclampsia: A Systematic Review. *Sci World J* [Internet]. 2012;2012:1-10. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2012/243476/>
 92. Cabral A, Oliveira M De, Santos AA, Bezerra AR, Cicyanne M, Tavares M, et al. *Cardiologia*. 2016;35(9).
 93. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, et al. Less-Tight versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med* [Internet].

- 2015;372(5):407-17. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1404595>
94. Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2017;38:48-58. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521693416301109>
95. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus. RCOG Green-top Guidel No 31. 2002;(31):1-34.
96. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 2005;308(5728):1592-4.