

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE  
VITÓRIA – EMESCAM

FLÁVIA TEDESCO MOTTA

GIOVANA TREVISANI DIAS

INÊS DEL CARO DAHER

**DOENÇA HIPERTENSIVA ESPECÍFICA DA GESTAÇÃO: UMA REVISÃO  
BIBLIOGRÁFICA SOBRE A ABORDAGEM TERAPÊUTICA.**

VITÓRIA-ES

2013

FLÁVIA TEDESCO MOTTA

GIOVANA TREVISANI DIAS

INÊS DEL CARO DAHER

**DOENÇA HIPERTENSIVA ESPECÍFICA DA GESTAÇÃO: UMA REVISÃO  
BIBLIOGRÁFICA SOBRE A ABORDAGEM TERAPÊUTICA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito  
parcial para obtenção do grau de médico.

Orientador: Jutes White Soares Souza

VITÓRIA-ES

2013

FLÁVIA TEDESCO MOTTA

GIOVANA TREVISANI DIAS

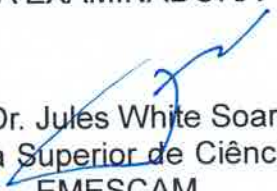
INÊS DEL CARO DAHER


**DOENÇA HIPERTENSIVA ESPECÍFICA DA GESTAÇÃO: UMA REVISÃO  
BIBLIOGRÁFICA SOBRE A ABORDAGEM TERAPÊUTICA.**

Trabalho de Conclusão do Curso de Medicina apresentado a Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovada em 08 de maio de 20 13

**BANCA EXAMINADORA**

  
Prof. Dr. Jules White Soares Souza  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de  
Vitória – EMESCAM  
Orientador.

  
Prof. Dr. Jair Luiz Fava  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de  
Vitória – EMESCAM

  
Dr. Juliano Flores Paz  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de  
Vitória – EMESCAM

VITÓRIA-ES

2013

Dedicamos este trabalho aos nossos amigos que presenciaram cada dia da nossa árdua e sublime rotina e contribuíram de forma inquestionável para nossa formação acadêmica. Aos nossos pais e demais familiares, por nos apoiarem incondicionalmente e pela compreensão nos momentos de nossa ausência justificada pela dedicação à carreira médica.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao professor e doutor Jules White Soares Souza que nos inspirou e ajudou nessa jornada e à professora, doutora e mestra Maria das Graças Silva Mattede que nos forneceu o conhecimento necessário para a realização e elaboração deste projeto.

"Há três métodos para ganhar sabedoria: primeiro, por reflexão, que é o mais nobre; segundo, por imitação, que é o mais fácil; e terceiro, por experiência, que é o mais amargo".

*Confúcio*

## RESUMO

**Introdução:** Síndromes hipertensivas na gestação atualmente são a terceira causa de mortalidade materna no mundo e a primeira no Brasil, podendo chegar a 10% dos casos. Tais doenças são um grande problema de saúde pública, que pode ocasionar graves complicações maternas, repercutindo nas altas taxas de mortalidade. Em países desenvolvidos, aproximadamente 2 a 8 em cada 100 gestantes vão desenvolver o evento.

**Objetivo:** Promover uma revisão bibliográfica para descrever as peculiaridades do tratamento da Doença Hipertensiva Específica na Gestação, analisando as opções terapêuticas disponíveis e as evidências científicas sobre a efetividade e segurança da sua utilização.

**Materiais e Métodos:** Trata-se de um estudo com delineamento de pesquisa não experimental, descritivo, do tipo revisão de literatura.

**Conclusão:** Monitorização materna e fetal, controle da hipertensão aguda e a prevenção de complicações fazem parte do manejo adequado da doença. Porém, atualmente, mantém-se como consenso na literatura mundial que o único tratamento definitivo da Doença Hipertensiva Específica da Gestação, determinando a cura do processo, é a resolução da gravidez.

**Palavras-chave:** Hipertensão induzida pela gravidez. Eclâmpsia. Pré-eclâmpsia. Síndrome HELLP.



## LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACOG	American College of Obstetrics and Gynecology
BIREME	Biblioteca Virtual em Saúde
CIUR	Restrição de Crescimento Intra-uterino
DHEG	Doença Hipertensiva Específica da Gestação
DHL	Desidrogenase Láctica
EAS	Elementos Anormais e Sedimentos Urinários
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
FEBRASGO	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
g	Gramas
HAC	Hipertensão Arterial Crônica
HYPITAT	Hypertension and Pre-eclampsia Intervention Trial At Term
IECA	Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
IRPM	Incursões Respiratórias por Minuto
mg	Miligramas
mmHg	Milímetros de mercúrio
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PIG	Pequeno para a Idade Gestacional
PUBMED	Public Medline
RCF	Restrição de Crescimento Fetal
SCIELO	Scientific Electronic Library Online
UTI	Unidade de Terapia Intensiva



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	13
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	14
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	15
<b>5</b>	<b>DOENÇA HIPERTENSIVA ESPECÍFICA DA GESTAÇÃO</b> .....	16
5.1	DEFINIÇÃO.....	16
5.2	PATOGÊNESE.....	17
5.3	FATORES DE RISCO.....	17
5.4	DIAGNÓSTICO.....	18
5.5	TRATAMENTO.....	19
5.5.1	Hipertensão gestacional.....	19
5.5.2	Pré-eclâmpsia.....	21
5.5.2.1	Pré-eclâmpsia leve.....	21
5.5.2.1.1	Manejo expectante.....	21
5.5.2.1.1.1	Corticoterapia.....	23
5.5.2.1.2	Resolução do parto.....	24
5.5.2.1.3	Manejo no pós-parto.....	26
5.5.2.2	Pré-eclâmpsia severa.....	26
5.5.2.2.1	Manejo expectante.....	26
5.5.2.2.1.1	Corticoterapia.....	29
5.5.2.2.2	Resolução do parto.....	30
5.5.2.2.3	Manejo no pós-parto.....	31
5.5.2.3	Pré-eclâmpsia superajuntada.....	31
5.5.2.4	Novas perspectivas.....	32
5.5.2.4.1	Aspirina.....	32
5.5.2.4.2	Eculizumab.....	33
5.5.2.4.3	Pravastatina.....	33
5.5.2.4.4	Suplementação de arginina.....	34
5.5.2.5	Complicações da pré-eclâmpsia.....	35
5.5.3	Eclâmpsia.....	35
5.5.4	Síndrome HELLP.....	39
<b>6</b>	<b>HIPERTENSÃO ARTERIAL CRÔNICA</b> .....	41
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	42
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	44

## 1 INTRODUÇÃO

Síndromes hipertensivas na gestação atualmente são a terceira causa de mortalidade materna no mundo e a primeira no Brasil, podendo chegar a 10% dos casos.<sup>1</sup> São um grande problema de saúde pública, que pode ocasionar graves complicações maternas, repercutindo nas altas taxas de mortalidade.<sup>2</sup> Em países desenvolvidos, aproximadamente 2 a 8 em cada 100 gestantes vão desenvolver o evento.<sup>1</sup>

A Doença Hipertensiva Específica da Gravidez (DHEG) é uma entidade clínica própria da gestação humana que surge em geral na segunda metade do ciclo gestacional e acomete principalmente primigestas, com incidência neste grupo entre 26-29%.<sup>1,21</sup> Caracteriza-se pelo aparecimento da hipertensão e proteinúria (Pré-eclâmpsia), podendo ter desfecho em convulsão e/ou coma (Eclâmpsia). De um modo geral a incidência de DHEG varia entre 5 e 10%.<sup>7</sup>

Estima-se que todos os anos a Eclâmpsia esteja associada à cerca de 50.000 mortes maternas em todo o mundo, a maioria das quais em países em vias de desenvolvimento.<sup>5</sup> A incidência de Eclâmpsia varia em cada país, de 1/100 a 1/1700 nos países com baixa e média renda, e 1/2000 nascimentos nos de alta renda. Globalmente, é estimado que 60.000 mulheres morram a cada ano devido à causas relacionadas a gravidez, sendo que 99% dessas ocorrem nos países em desenvolvimento.<sup>24,29</sup>

Na América Latina e no Caribe, as desordens hipertensivas são responsáveis por quase 26% das mortes maternas, enquanto que na África e Ásia elas representam apenas 9%. Apesar de a mortalidade materna ser bem menor nos países com alta renda se comparado aos países em desenvolvimento, as desordens hipertensivas representam 16% do total.<sup>12</sup>

Em locais onde a mortalidade materna é alta, a maior proporção de mortes associa-se com a Eclâmpsia. Em contraste, onde a mortalidade materna é baixa, a maioria das mortes se deve à Pré-eclâmpsia. No Reino Unido a Pré-eclâmpsia e a Eclâmpsia juntas representam 15% das causas diretas de morte materna, e dois terços delas estão relacionadas à Pré-eclâmpsia.<sup>29</sup>



Estudos da Organização Mundial de Saúde (OMS) apontam que apenas 40% dos nascimentos em países em desenvolvimento ocorrem em unidades de saúde e isso, associado à baixa utilização de cuidados pré-natais e durante o parto faz com que a oportunidade de detectar as mulheres na fase da Pré-eclâmpsia seja muitas vezes perdida.<sup>5</sup> Hipertensão leve encontra-se associada a 33% de partos prematuros e a 11% de neonatos pequenos para a idade gestacional (PIG). Enquanto que a hipertensão grave tem sido associada de 62-70% de partos prematuros e a 40% de neonatos PIGs.<sup>8</sup>

Normalmente, tais gestações são consideradas de alto custo devido à necessidade de múltiplas consultas médicas, realização de exames laboratoriais e testes para avaliação fetal de rotina, hospitalizações frequentes e prolongadas, maior taxa de parto cesáreo e manejo de recém-nascido prematuro.<sup>30</sup>

O National High Blood Pressure in Pregnancy (2006) classifica as doenças hipertensivas da gestação em hipertensão gestacional, hipertensão arterial crônica, Pré-eclâmpsia isolada ou superposta e Eclâmpsia, segundo a época de surgimento, os níveis/presença de proteinúria e a gravidade do quadro.<sup>1</sup>

A melhor terapêutica para estas pacientes é a adoção de medidas individualizadas, visando sempre à redução dos altos índices de morbi-mortalidade materna e fetal por prevenção de complicações, particularmente durante o puerpério.<sup>1</sup>

Na Pré-eclâmpsia leve é consenso que o tratamento anti-hipertensivo deva ser postergado, já que a utilização desses medicamentos não reduz o risco de Pré-eclâmpsia ou melhora os resultados perinatais, enquanto que o tratamento anti-hipertensivo de manutenção na hipertensão grave é realizado.<sup>8</sup> Deve-se analisar sempre o benefício para a mãe a curto prazo e os riscos e benefícios para o feto à curto e longo prazo, antes de prescrever estas medicações.<sup>30</sup>

As complicações fetais incluem restrição de crescimento intra-uterino, parto prematuro e morte fetal intrauterina. A incidência de parto prematuro e morte neonatal nas gestações com Eclâmpsia no Reino Unido foi de 22,2/1.000 e 34,1/1.000, respectivamente. Uma incidência maior é encontrada nos países em desenvolvimento.<sup>13</sup>

Infarto cerebral e hemorragia ainda representam as causas de mortes materna

majoritárias na Eclâmpsia e Pré-eclâmpsia.<sup>25</sup>

## 2 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é promover uma revisão bibliográfica para descrever as peculiaridades do tratamento da Doença Hipertensiva Específica na Gestação, analisando as opções terapêuticas disponíveis e as evidências científicas sobre a efetividade e segurança da sua utilização.

### 3 JUSTIFICATIVA

O acompanhamento pré-natal periódico é necessário para que a gravidez evolua com segurança. Assim, atenção básica à mulher no ciclo gravídico e puerperal compreende medidas de prevenção e promoção à saúde, além de detectar e tratar precocemente intercorrências que propiciem evolução desfavorável para a mãe ou para o feto.<sup>16</sup>

Estudos apontam que a Pré-eclâmpsia e a Eclâmpsia podem gerar repercussões tanto maternas (descolamento prematuro de placenta, aumento da frequência de cesáreas, insuficiência renal e insuficiência ou ruptura hepática) quanto fetais (retardo no crescimento intra-uterino, prematuridade e suas consequências).<sup>16</sup> Acredita-se que 40% dos filhos de mães com DHEG apresentem alguma destas complicações.<sup>18</sup>

Estas repercussões têm efeitos desfavoráveis nas gestações e em seus desfechos, motivando o estudo das opções terapêuticas para determinar um tratamento ideal na tentativa de reduzir seu impacto sobre a morbidade e mortalidade materna e neonatal.



#### 4 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo com delineamento de pesquisa não experimental, descritivo, do tipo revisão de literatura.

Foi realizada uma pesquisa eletrônica nas bases de dados BIREME, SCIELO e PUBMED procurando artigos completos desde 1994 até 2013, que apresentavam como tema principal, ou secundário, a Doença Hipertensiva Específica da Gestação.

A busca por artigos científicos se estendeu à biblioteca da Escola Superior de Ciências da Saúde da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, durante setembro de 2012 a março de 2013.

Foram testadas as seguintes palavras para pesquisa bibliográfica: 1- Pre-eclampsia Treatment, 2- Hypertension in Pregnancy, 3- Management Severe Pre-eclampsia, 4- Pre-eclampsia Diagnosis, 5- Eclampsia Magnesium, 6- Pre-eclampsia Neonatal Outcome, 7- Preeclampsia Eclampsia, 8- Preeclampsia Epidemiology, 9- Treatment Hypertension Pregnancy, 10- Tratamento de Pré-eclâmpsia, 11- Sulfato de magnésio e Eclâmpsia.

Os dados coletados e as conclusões referentes ao assunto foram analisados e redigidos, respectivamente, no período de março a abril de 2013, pelos autores.



## 5 DOENÇA HIPERTENSIVA ESPECÍFICA DA GESTAÇÃO

A discussão sobre a Doença Hipertensiva Específica da Gravidez será dividida em: definição, patogênese, fatores de risco, diagnóstico e tratamento, sendo que este envolverá a Hipertensão Gestacional, Pré-eclâmpsia (leve e severa), Hipertensão Arterial Crônica com Pré-eclâmpsia Superajuntada e Eclâmpsia. Ao final, uma das complicações da DHEG será abordada de forma breve: a Síndrome HELLP.

### 5.1 DEFINIÇÃO

As desordens hipertensivas da gestação podem ser divididas em 5 grupos principais:

Hipertensão gestacional: é a hipertensão com pressão arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg em duas ocasiões diferentes, que surge após 20 semanas de gestação.<sup>11</sup>

Pré-eclâmpsia: é a hipertensão gestacional associada à proteinúria ( $\geq 300$  mg/24 horas) em gestante com níveis pressóricos prévios normais.<sup>12</sup>

Eclâmpsia: são convulsões tônico-clônicas generalizadas, com ou sem aumento da pressão arterial e proteinúria, que ocorrem durante ou após a gestação sem outra causa identificada. As convulsões podem ocorrer antes do parto (38-53%), intraparto (18-36%) ou no pós-parto (11-44%).<sup>13</sup> Apesar de ser considerada por muitos autores como progressão da Pré-eclâmpsia, Deak et al mostraram que um terço das pacientes com Eclâmpsia não eram hipertensas antes das convulsões.<sup>22</sup>

Hipertensão Arterial Crônica (HAC): Hipertensão presente antes de 20 semanas de gestação ou documentada antes da gestação.<sup>14</sup>

Hipertensão Arterial Crônica (HAC) com Pré-eclâmpsia Superajuntada: mulher com diagnóstico prévio de hipertensão que desenvolve qualquer alteração sistêmica de Pré-eclâmpsia após 20 semanas de gestação.<sup>14</sup>

## 5.2 PATOGÊNESE

A etiologia da DHEG permanece desconhecida, o que dificulta sua prevenção primária. Algumas teorias são consideradas, como a dos fatores imunológicos, da lesão endotelial e alterações inflamatórias, da predisposição genética, dos fatores nutricionais, do estresse e a da deficiência da invasão trofoblástica, que é a teoria mais aceita.<sup>15</sup>

Na gestação ocorre diminuição da resistência vascular sistêmica, devido aos altos níveis de progesterona, o que resulta em queda dos níveis pressóricos durante as primeiras 16 a 18 semanas. Na 36ª semana gestacional é esperado que a pressão arterial se eleve até atingir os níveis pressóricos pré-gestacionais.<sup>22</sup>

A teoria da deficiência da invasão trofoblástica baseia-se na invasão incompleta do trofoblasto no endométrio, o que causaria implantação placentária inadequada. Tal fato seria capaz de promover queda do fator de crescimento vascular e aumento de debris placentários na circulação materna, resultando em inflamação endotelial e do sistema cardiovascular da mãe. A inflamação endotelial aumenta a reatividade vascular e desequilibra a homeostase<sup>22</sup>, o que leva a uma gama de mudanças na interface sangue-tecido, incluindo agregação plaquetária, ativação do sistema de coagulação, aumento da permeabilidade da parede do vaso e aumento da reatividade e do tônus do músculo liso vascular<sup>1</sup>, revertendo as alterações cardiovasculares fisiológicas da gestação.<sup>22</sup> Como consequência final, ocorre vasoespasmto arteriolar generalizado, levando a alterações funcionais e morfológicas em vários órgãos.<sup>1</sup> O baixo débito cardíaco e a baixa compacência arterial resultam em hipertensão.

O estresse oxidativo foi demonstrado como peça chave no desenvolvimento de disfunção endotelial e pré-eclâmpsia.<sup>11</sup>

## 5.3 FATORES DE RISCO

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento da DHEG e de suas complicações,



destacam-se o nível socioeconômico desfavorável, extremos de idade materna, história familiar, obesidade, gestação gemelar, nuliparidade ou multiparidade<sup>15</sup>, doença trofoblástica gestacional, isoimunização ao fator Rh, DHEG em gestação prévia, doença cardíaca, doença renal, Diabetes Mellitus e trombofilias.<sup>22</sup>

#### 5.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da Hipertensão Gestacional é dado pelas medidas da pressão arterial  $\geq 140/90$  mmHg em duas ocasiões diferentes em gestação superior a 20 semanas.<sup>22</sup> O achado de pressão arterial sistólica  $\geq 170$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica  $\geq 110$  mmHg caracteriza a Hipertensão Gestacional Severa.<sup>14</sup>

Após a confirmação da Hipertensão gestacional, é necessário realizar testes para a triagem de Pré-eclâmpsia. São eles: hemograma completo, eletrólitos, ureia, creatinina, proteinúria de 24 horas, DHL, EAS e fita reagente em amostra isolada de urina.<sup>22</sup>

Na Pré-eclâmpsia o padrão-ouro para o diagnóstico é o achado de pressão arterial  $\geq 140/90$  mmHg e proteinúria de 24 h  $\geq 300$  mg ou fita reagente em amostra isolada de urina com 1+ de proteína.<sup>22</sup>

O diagnóstico de Pré- eclâmpsia severa é dado a partir da presença de pressão arterial  $\geq 160/110$  mmHg com proteinúria. Outras formas de diagnosticá-la são o achado de proteinúria  $> 5$  g em 24 horas ou  $> 3+$  de proteína em 2 ocasiões (diferença de 3 horas entre elas) ou oligúria ( $< 500$  ml em 24 horas). Trombocitopenia, alteração de função hepática, restrição de crescimento intra-uterino (CIUR) e edema pulmonar também são indicativos de doença severa. Dor epigástrica, dor no hipocôndrio direito do abdome, sintomas visuais ou neurológicos são indicadores adicionais de severidade.<sup>22</sup>

Eclâmpsia é diagnosticada a partir da presença de convulsões tônico-clônicas generalizadas em gestantes ou puérperas, sem outras causas identificadas.<sup>13</sup>

## 5.5 TRATAMENTO

O manejo adequado da doença inclui monitorização materna e fetal, manejo da hipertensão aguda e prevenção de complicações nas mulheres hipertensas, como a ocorrência de convulsões na Pré-eclâmpsia e sua recorrência na Eclâmpsia. Porém, o tratamento definitivo da Doença Hipertensiva Específica da Gestação é a resolução da gravidez.<sup>20</sup>

### 5.5.1 HIPERTENSÃO GESTACIONAL

O tratamento hipotensor é iniciado na gravidez, em geral, quando a pressão arterial sistólica for  $> 160$  mmHg e/ou a diastólica  $> 110$  mmHg. A recomendação é de se iniciar pela dose mínima de medicação até o nível máximo, mantendo a pressão sistólica entre 130 a 149 mmHg e a diastólica entre 80 a 90 mmHg.<sup>8</sup> Porém, alguns autores afirmam que o objetivo da terapia anti-hipertensiva deva ser manter a PAS entre 140 mmHg e 155 mmHg, e a diastólica entre 90 e 105 mmHg.<sup>1,22</sup>

A  $\alpha$ -metildopa constitui a droga anti-hipertensiva mais bem estudada, segura, efetiva e considerada de primeira linha para o tratamento da hipertensão na gravidez. É um agente  $\alpha$ -agonista central que diminui a resistência vascular sem diminuir o débito cardíaco. A dose inicialmente utilizada é 750 miligramas/dia, com dose máxima de 3 gramas/dia.<sup>1</sup> Em gestantes hipertensas, seu uso reduz o risco de picos hipertensivos, porém, não tem sido observada diminuição da incidência de restrição de crescimento fetal (RCF), prematuridade, cesarianas ou morte perinatal.<sup>8</sup>

Os  $\beta$ -bloqueadores orais são medicações capazes de diminuir o risco de picos hipertensivos e a necessidade de drogas anti-hipertensivas adicionais, admissões hospitalares maternas e síndrome de desconforto respiratório do recém-nascido. Porém, permanecem associados ao aumento da incidência de neonatos pequenos para a idade gestacional, da frequência de bradicardia e hipoglicemia neonatal, quando utilizado em altas doses.<sup>8,19</sup> O Atenolol é o  $\beta$ -bloqueador que apresenta melhores resultados, pois diminui a frequência de picos hipertensivos e de partos prematuros. Entretanto, associa-se ao baixo peso ao nascer quando iniciado no



primeiro trimestre da gestação. Em países desenvolvidos, o Labetalol, um alfa e beta bloqueador adrenérgico, aparece como droga de primeira linha para o tratamento da hipertensão na gestação, com eficácia e segurança similar à alfa-metildopa, porém ainda não encontra-se disponível no Brasil.<sup>1,13</sup>

A Nifedipina, um bloqueador do canal de cálcio, aparece também como alternativa terapêutica. Pode ser prescrita dose inicial de 10 mg 2 vezes ao dia, com dose máxima diária de 120 mg.<sup>22</sup> Alguns trabalhos mostraram associação entre uso de bloqueadores de canais de cálcio com prematuridade e baixo peso ao nascer.<sup>8</sup>

A Hidralazina, droga vasodilatadora, acarreta alto risco de hipotensão materna e efeitos adversos na frequência cardíaca fetal, logo não é prescrita ambulatorialmente de rotina.<sup>22</sup>

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina e os bloqueadores do receptor de angiotensina II estão contra-indicados na gestação, devido a maior risco de alterações fetais, como defeitos cardíacos, oligodrâmnio, CIUR, agenesia e falência renal, hipoplasia pulmonar e deformidades esqueléticas.<sup>1,19</sup> Portanto, devem ser evitados tanto na crise hipertensiva como no tratamento de manutenção em gestantes.<sup>1</sup>

A Hidroclorotiazida, um diurético tiazídico, pode ser mantida durante a gestação e, seu uso em baixas doses (12,5 a 25 mg/dia) minimiza os efeitos metabólicos indesejados, como intolerância à glicose e hipocalcemia. Porém, quando administrada em altas doses pode levar a distúrbios eletrolíticos e depleção de volume. Aparece em alguns demonstram sua utilidade quando em associação com Metildopa ou vasodilatadores para atenuar a retenção hídrica compensatória.<sup>19</sup>

Em contraste, revisão sistemática presente na biblioteca Cochrane que incluiu 24 ensaios clínicos randomizados, comparou o uso de drogas anti-hipertensivas com o não uso delas ou com placebo em mulheres com hipertensão gestacional. Não houve evidência de diferença no risco de pré-eclâmpsia nem efeito significativo sobre o risco de morte perinatal, prematuridade ou fetos PIGs. Adicionalmente, outros 17 estudos compararam o uso das diferentes drogas anti-hipertensivas, e não houve diferença significativa entre tais drogas no risco de desenvolver hipertensão severa, proteinúria ou Pré-eclâmpsia.<sup>12</sup>

## 5.5.2 PRÉ-ECLÂMPسيا

A Pré-eclâmpسيا pode ser dividida em leve e severa, de acordo com parâmetros clínicos e laboratoriais.

### 5.5.2.1 PRÉ-ECLÂMPسيا LEVE

A apresentação leve da Pré-eclâmpسيا pode ser conduzida de forma expectante, através do tratamento medicamentoso associado à monitorização materna e fetal, ou de forma ativa, com resolução imediata do parto.

#### 5.5.2.1.1 MANEJO EXPECTANTE

No passado, quando se considerava a interrupção da gravidez como a melhor forma de tratamento da Pré-eclâmpسيا, muitos partos foram antecipados visando apenas o bem estar da gestante. Em contrapartida, o nascimento de um grande número de conceptos prematuros aumentava as taxas de morbimortalidade neonatal. Com o tempo, houve progressiva mudança nos conceitos, favorecendo a conduta conservadora que passou a ser empregada em determinados casos de Pré-eclâmpسيا pré-termo.<sup>1</sup>

A decisão entre resolução do parto e tratamento expectante depende da idade gestacional, status do feto e da severidade da condição materna no momento da avaliação.<sup>12</sup> Alguns estudos sugerem que pacientes com idade gestacional menor que 34 semanas recebam manejo expectante na tentativa de prolongar a gravidez ou para proteger a mãe de complicações da hipertensão severa.<sup>30</sup>

Revisão sistemática presente na Biblioteca Cochrane que envolveu dois ensaios clínicos com 133 mulheres, comparou a conduta expectante com a intervencionista (parto imediato) e evidenciou que os recém-nascidos de mães alocadas no grupo da conduta intervencionista tiveram maior incidência de síndrome do desconforto



respiratório, enterocolite necrosante e necessidade de internação em unidade de terapia intensiva neonatal quando comparados aos de mães do grupo da conduta expectante. Os autores concluíram que ainda não há dados suficientes para a recomendação segura da conduta expectante nesses casos, porém, o aparente acréscimo da morbidade neonatal associado à conduta intervencionista sugere que a interrupção precoce da gravidez só se justifica se houver risco materno elevado, caso a gravidez continue.<sup>1</sup>

Recentemente, investigadores do HYPITAT, em um estudo randomizado que incluiu 756 mulheres com gestação única entre 36 e 40 semanas, avaliaram as possíveis complicações maternas e neonatais decorrentes da conduta expectante se comparada com a indução do parto. As pacientes analisadas tinham o diagnóstico de Hipertensão Gestacional leve ou Pré-eclâmpsia leve. A indução do parto em gestação  $\geq 37$  semanas esteve relacionada a menores taxas de complicações maternas, sem aumentar as taxas de cesarianas ou complicações neonatais. O estudo concluiu que a resolução do parto está indicada nas gestações complicadas com Hipertensão Gestacional ou Pré-eclâmpsia leves ocorridas com 37 semanas ou mais. Porém, o manejo adequado nos casos de Hipertensão Gestacional leve ou Pré-eclâmpsia com 34 a 37 semanas e condições maternas e fetais estáveis, permaneceu incerto.<sup>21</sup>

A partir do diagnóstico de Pré-eclâmpsia, a melhor prática é oferecer internação hospitalar inicial para avaliar a condição materna e formular estratégias de acompanhamento. Aferição da pressão arterial deve ser realizada a cada 4-6 horas, além de medidas diárias de proteinúria e monitorização hematológica e bioquímica.<sup>13</sup>

A pressão arterial deve ser controlada através do uso de anti-hipertensivos. Em países desenvolvidos, a primeira linha de tratamento é o Labetalol. Porém, em países em desenvolvimento, como o Brasil, onde esta droga ainda permanece indisponível, a primeira linha é a  $\alpha$ -metildopa.<sup>1</sup> O tratamento hospitalar é indicado até a estabilização da pressão arterial.

Após a alta, a pressão arterial deve ser aferida 2 a 3 vezes por semana. Nova dosagem da proteinúria não é necessária após a primeira avaliação. Entretanto, hemograma completo, funções renal e hepática devem ser repetidos pelo menos 2



vezes por semana (3 vezes em casos de hipertensão moderada ou severa). Aumento de ácido úrico é comum e está associado a desfecho materno e fetal desfavoráveis, mas não há evidências de que sua dosagem seriada possa interferir no manejo clínico.<sup>13</sup>

Avaliação ultrassonográfica do crescimento fetal e do volume do líquido amniótico juntamente com a dopplervelocimetria da artéria umbilical devem ser realizadas no momento do diagnóstico da Pré-eclâmpsia para excluir CIUR e depois a cada 2 semanas, se a gestação for manejada de forma conservadora.<sup>13</sup>

#### 5.5.2.1.1.1 CORTICOTERAPIA

Os corticosteróides começaram a ser utilizados em Obstetrícia com o objetivo de auxiliar o amadurecimento do pulmão fetal em gestações prematuras. A partir de estudos em animais, comprovou-se atuação da droga em pneumócitos tipo II, responsáveis pela produção de surfactante com possível utilização em humanos. O desenvolvimento incompleto da árvore brônquica, associado à imaturidade de outros órgãos e à deficiência de surfactante, responde pelos quadros de insuficiência respiratória por que passam recém-nascidos prematuros.<sup>1</sup>

A Biblioteca Cochrane apresenta 21 ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliaram o uso de corticóides para a aceleração da maturidade pulmonar fetal, em gestações abaixo da 34ª semana. Nestes estudos, houve significativa redução da mortalidade neonatal, síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido, hemorragia cerebroventricular neonatal e enterocolite necrosante.<sup>1</sup>

Outra revisão sistemática presente na Biblioteca Cochrane, envolvendo 18 ensaios clínicos randomizados, comparou o uso de corticóide ao placebo em gestantes de risco para parto prematuro. Os grupos que utilizaram o corticóide apresentaram redução da mortalidade perinatal, desconforto respiratório e hemorragia intraventricular no recém-nascido. Esses benefícios foram evidenciados em período superior a 24 horas do início da administração da droga. Não foram identificados efeitos adversos relacionados ao uso do corticóide, como também não houve

evidências que aprovassem ou condenassem a repetição da terapia em mulheres com manutenção do risco de parto prematuro.<sup>1</sup>

A utilização de corticoterapia representa importante terapêutica, não só pela ausência de aumento na mortalidade materna, corioamnionite ou sepse puerperal, como também pela diminuição de riscos provenientes da prematuridade, devendo ser administrada em gestantes com Pré-eclâmpsia.<sup>1</sup>

#### 5.5.2.1.2 RESOLUÇÃO DO PARTO

O único tratamento efetivo da Pré-eclâmpsia, determinando a “cura” do processo patológico, é o parto. Todas as outras modalidades terapêuticas destinam-se a manter estável o quadro clínico materno e a vigiar a vitalidade fetal enquanto se aguarda a maturação pulmonar do concepto (permitindo melhores taxas de sobrevivência neonatal) e, algumas vezes, o preparo cervical.<sup>1</sup>

A indicação da antecipação do parto depende da forma clínica do distúrbio hipertensivo, da idade gestacional, da condição clínica materna e do bem-estar fetal.<sup>1</sup>

Em pacientes com Pré-eclâmpsia leve, mantendo-se vigilância do bem-estar materno e fetal, a gravidez pode prosseguir até o termo.<sup>1</sup> Na Pré-eclâmpsia leve, em idade gestacional entre 34 e 37 semanas, na ausência de alterações maternas e fetais, preconiza-se a conduta expectante a fim de melhorar os desfechos perinatais.<sup>13</sup>

Em resumo, na Pré-eclâmpsia leve, o objetivo principal é postergar a resolução do parto para idade gestacional superior a 37 semanas.<sup>13</sup>

O National High Blood Pressure Education Program, no ano de 2000, determinou fatores maternos e fetais que indicam a realização do parto de forma imediata. Os fatores maternos incluem idade gestacional acima da 38ª semana de gravidez, contagem de plaquetas abaixo de 100.000 células/mm<sup>3</sup>, declínio progressivo das funções hepática ou renal, sinais de descolamento prematuro da placenta ou presença de sintomas persistentes de cefaléia grave, alterações visuais, dor epigástrica grave, náusea ou vômitos. Já os fatores fetais incluem a presença de



cardiotocografia alterada, suspeita ultrassonográfica de restrição de crescimento grave, perfil biofísico alterado ou oligodrâmnio.<sup>1</sup>

O American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) recomenda o parto vaginal para essa classe de gestantes devido aos benefícios maternos e à alta probabilidade de sucesso com a indução. O parto vaginal é mais seguro que a cesárea em mulheres com Pré-eclâmpsia e deve ser tentado, a não ser que existam outras indicações de cesariana.<sup>1</sup>

O risco de complicações maternas provenientes da cesariana é maior quando esta é realizada em pacientes com Pré-eclâmpsia severa.<sup>1</sup>

Habli et al compararam os desfechos neonatais das gestações de mulheres com Hipertensão Gestacional e Pré-eclâmpsia entre 35 e 37 semanas de gestação, com as de mulheres normotensas. Os recém-nascidos de mulheres hipertensas com idade gestacional entre 35 e 36 semanas, apresentaram maiores taxas de admissão em unidades de terapia intensiva. Além disso, aqueles de gestantes entre 36 e 37 semanas tiveram maior duração de internação hospitalar e maiores taxas de síndrome da angústia respiratória. As razões para tais diferenças, podem estar relacionadas às maiores taxas de recém-nascidos PIG e indução do parto entre as gestantes hipertensas.<sup>21</sup>

Durante o trabalho de parto, o ideal é que se realize aferições da pressão arterial a cada hora nas gestantes com hipertensão leve ou moderada. O tratamento antihipertensivo antenatal deve ser continuado, com o objetivo de manter a pressão sistólica abaixo de 150 mmHg, e a diastólica entre 80-100 mmHg. Se as medicações orais falharem em controlar a pressão, então os antihipertensivos intravenosos estão indicados.<sup>13</sup>

A restrição de fluidos é a prática usual, com exceção dos casos de hemorragia materna, para reduzir a chance de sobrecarga volumétrica e edema pulmonar.<sup>13</sup>

A anestesia regional nas pacientes com Pré-eclâmpsia é considerada segura e deve ser indicada. Porém, a anestesia geral pode ser necessária quando essa estiver contraindicada, assim como em casos de emergência, onde o parto deve acontecer o mais precocemente possível. A anestesia geral aumenta o risco de hipertensão durante a indução e emergência, a perda da via aérea devido ao edema de laringe,

aspiração e depressão neonatal transitória.<sup>13</sup>

### 5.5.2.1.3 MANEJO NO PÓS-PARTO

Em geral, a Pré-eclâmpsia é curada com a dequitação da placenta. Entretanto, em algumas mulheres a doença pode piorar nas primeiras 48 horas após o parto. Essas pacientes estão sob risco de desenvolver edema pulmonar, falência renal, síndrome HELLP, Eclâmpsia no pós-parto e acidente vascular encefálico. Portanto, gestantes com diagnóstico de hipertensão, Pré-eclâmpsia ou ambos, necessitam de monitorização da pressão arterial, dos sintomas maternos e de controle da administração de fluidos e do débito urinário.<sup>12</sup>

### 5.5.2.2 PRÉ-ECLÂMPسيا SEVERA

Da mesma forma que a Pré-eclâmpsia leve, a apresentação severa pode ser conduzida de maneira expectante, caso bem-estar materno e fetal estejam preservados.

#### 5.5.2.2.1 MANEJO EXPECTANTE

Gestantes com suspeita de Pré-eclâmpsia severa devem ser hospitalizadas para confirmação do diagnóstico, avaliação das condições maternas e fetais, e monitorização para a rápida progressão da doença. Controle contínuo da frequência cardíaca fetal e de contrações uterinas deve ser iniciado, se houver intenção de intervenção para o benefício fetal. A avaliação materna deve incluir os sinais vitais e o exame físico, com especial atenção aos sinais de Pré-eclâmpsia e suas complicações. Exames laboratoriais devem ser solicitados e, caso a contagem de plaquetas seja menor que 100.000 células/mm<sup>3</sup>, enzimas hepáticas estejam



elevadas ou haja sinais sugestivos de descolamento prematuro de placenta, deve-se dosar o fibrinogênio sérico, solicitar coagulograma e exames para avaliação de hemólise (bilirrubinas totais e frações, DHL e/ou esfregaço periférico). A ultrassonografia deve ser realizada para avaliar a apresentação fetal, evidência de CIUR e/ou oligodramnia. Durante essa avaliação inicial a profilaxia contra convulsões com sulfato de magnésio intravenoso é sugerida por alguns autores, e deve ser considerada.<sup>23</sup>

Revisão presente na Biblioteca Cochrane, com 6 ensaios clínicos randomizados sobre o uso profilático do sulfato de magnésio mostrou importante redução do risco de convulsões, tanto em pacientes com Pré-eclâmpsia grave como não-grave. Em contrapartida, não há evidências suficientes demonstrando redução do risco de morbidade materna grave e morte perinatal. Os autores concluíram que a decisão de administrar sulfato de magnésio para mulheres com Pré-eclâmpsia não-grave deve ser individualizado de acordo com a condição clínica e a experiência do serviço. A administração em todos os casos de Pré-eclâmpsia grave é recomendada.<sup>1</sup>

Sibai et al, em 2007, realizaram um estudo observacional, prospectivo, envolvendo 239 gestantes com Pré-eclâmpsia grave para avaliar os riscos maternos inerentes à adoção da conduta conservadora. A conduta expectante foi relacionada ao prolongamento da gravidez com melhor prognóstico perinatal e mínimo risco materno. Concluiu-se que esta pode ser recomendada em casos selecionados, sendo que haja monitorização rigorosa do binômio mãe-feto.<sup>1</sup>

Novo estudo realizado por Sibai para comparar a conduta expectante com a intervencionista, incluiu 95 gestantes com Pré-eclâmpsia severa entre 28 e 32 semanas de gestação e sem comorbidades ou complicações obstétricas adicionais. As pacientes que foram randomizadas para o tratamento expectante, apresentaram resolução do parto com idades gestacionais mais avançadas (32,9 versus 30,8 semanas) e recém-nascidos com pesos maiores (1622 versus 1233 g), os quais necessitaram de admissão em unidades de tratamento intensivo com menos frequência (76% versus 100%). Os recém-nascidos do grupo de manejo expectante tiveram síndrome da angústia respiratória (22,4% versus 50%) e enterocolite necrosante (0% vs 10,9%) com menos frequência, porém, houve maior frequência de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (30,1 versus 10,9).<sup>23</sup>

Se as condições maternas e fetais se mantiverem estáveis durante a monitorização hospitalar inicial, o manejo expectante para mulheres com < 34 semanas de gestação é apropriado. Nesses casos, a monitorização fetal contínua e a profilaxia com sulfato de magnésio, se iniciada, podem ser suspensas.<sup>23</sup>

A hipertensão arterial na Pré-eclâmpsia severa deve ser tratada devido ao risco aumentado de hemorragia cerebral e morte materna.<sup>24</sup> Os anti-hipertensivos se mantêm como a melhor opção para o controle da pressão arterial nestas pacientes.

Fenakel et al estudaram 49 mulheres com Pré-eclâmpsia severa, entre 26 e 36 semanas de gestação, que foram designadas randomicamente para receber Nifedipina oral e sublingual ou Hidralazina oral e intravenosa durante seu tratamento expectante. Aquelas que receberam a terapia com Nifedipina tiveram a resolução do parto frequentemente com idade gestacional  $\geq$  36 semanas, foram menos diagnosticadas com sofrimento fetal agudo e seus neonatos tiveram duração menor de internação na unidade de terapia intensiva do que aquelas que receberam tratamento com Hidralazina. No entanto, não houve melhora da média de idade gestacional no parto nem prolongamento da gestação.<sup>23</sup>

Em comparação multicêntrica da terapia anti-hipertensiva isolada versus terapia anti-hipertensiva associada à expansão com plasma, Ganzevoort et al evidenciaram que a expansão com plasma não trouxe nenhum benefício adicional entre as mulheres com Pré-eclâmpsia severa que receberam manejo expectante entre 24 e 33 semanas incompletas.<sup>23</sup>

A presença de proteinúria grave em gestantes com Pré-eclâmpsia severa em tratamento expectante não está associada a piores desfechos.<sup>23</sup>

Estudo com 42 gestantes com proteinúria grave (definida como  $\geq$  5 g/24 h) que receberam tratamento expectante, mostrou prolongamento significativo da gestação. Não houve aumento de complicações maternas e a melhora da disfunção renal ocorreu em todas as mulheres em três meses de pós-parto. Um segundo estudo caracterizou gestantes com Pré-eclâmpsia severa de acordo com a gravidade da proteinúria em leve (< 5 g/24 h), severa (5-9,9 g/24 h), ou massiva (> 10 g/24 h). Não houve diferença nas taxas de Eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta,



edema pulmonar, síndrome HELLP, morte ou morbidade neonatal entre esses grupos. Baseado nesses dados, a proteinúria grave isolada ou o grau de mudança na proteinúria não devem ser considerados como critérios para evitar ou findar o manejo expectante.<sup>23</sup>

#### 5.5.2.2.1.1 CORTICOTERAPIA

Gestantes com suspeita de CIUR e/ou oligodramnia não são tipicamente candidatas ao manejo expectante após a finalização da terapia com corticóides antenatal, devido ao risco aumentado de efeitos adversos. O manejo nesses casos deve ser individualizado e baseado na severidade da CIUR, na presença de oligodramnia coexistente e nos resultados da monitorização fetal.<sup>23</sup>

Estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego, incluiu 218 mulheres portadoras de Pré-eclâmpsia severa com idade gestacional entre 26 e 34 semanas que foram designadas a receber Betametasona ou placebo. Houve significativa redução na taxa de síndrome da angústia respiratória no grupo tratado com corticóides, assim como redução do risco de hemorragia intraventricular neonatal, infecção e morte neonatal. Não houve diferença em relação às complicações maternas entre os dois grupos.<sup>12</sup>

Odendaal et al estudaram 38 gestantes com Pré-eclâmpsia severa com idade gestacional entre 28 e 34 semanas e peso fetal estimado entre 650 e 1500 g. Dezoito mulheres receberam corticóide pré-natal para maturação fetal e tiveram conduta expectante, com parto apenas por indicações específicas maternas e fetais. Outras 20 pacientes foram designadas a receber corticóide pré-natal e resolução da gestação após 48 horas. A latência para o parto e idade gestacional no parto foram melhores com o manejo expectante, enquanto o total de complicações neonatais foi reduzido comparado ao do parto planejado.<sup>23</sup>

Revisão sistemática presente na Biblioteca Cochrane avaliou a utilização de corticóide na situação específica de mulheres com Pré-eclâmpsia severa,



considerando-se os resultados de um ECR desenhado especificamente com essa finalidade. Os recém-nascidos de mães com Pré-eclâmpsia severa tiveram os mesmos benefícios com o uso de corticóide entre a 24<sup>a</sup> e a 34<sup>a</sup> semana que outros recém-nascidos prematuros, e não houve aumento da morbidade materna nem risco elevado de morte fetal.<sup>1</sup>

Conclui-se então que em pacientes que não fizeram uso prévio de corticóides e estão em tempo hábil para seu uso no benefício fetal, sua administração antenatal deve ser considerada independente de um plano de manejo expectante.<sup>23</sup>

#### 5.5.2.2 RESOLUÇÃO DO PARTO

Pacientes que apresentem Pré-eclâmpsia grave antes da 34<sup>a</sup> semana com condição materna estável e vitalidade fetal satisfatória devem receber conduta conservadora até que haja melhora do prognóstico perinatal, reduzindo a morbimortalidade neonatal. Posterga-se, portanto, o parto para depois da 34<sup>a</sup> semana.<sup>1</sup>

Gestantes com sintomas persistentes de Pré-eclâmpsia severa, hipertensão severa incontrolável, Eclâmpsia, edema pulmonar, descolamento prematuro de placenta, coagulação intravascular disseminada, disfunção renal aguda (creatinina  $\geq$  1,5 mg/dL), síndrome HELLP e com alteração da vitalidade fetal devem ter indução do parto após a estabilização materna.<sup>23</sup>

O risco de complicações maternas é maior quando se realiza cesariana, destacando-se maior risco de manifestações hemorrágicas, infecção, picos hipertensivos e maior duração da hospitalização.<sup>1</sup> Nestes casos, em condições maternas e fetais favoráveis, o parto por via vaginal será a opção terapêutica mais indicada, com monitorização contínua para avaliar a necessidade de cesária de emergência.<sup>23</sup>

Durante o trabalho de parto, o ideal é que a monitorização da pressão arterial seja contínua nas mulheres com hipertensão grave. De acordo com o guideline NICE, a restrição de fluidos é a prática usual, devendo o total restringir-se a 80 ml/h nas

mulheres com Pré-eclâmpsia severa. O controle rigoroso da administração de fluidos e débito urinário deve ser feito e tal regime deve ser mantido até o início da diurese no pós-parto.<sup>13</sup>

#### 5.5.2.2.3 MANEJO NO PÓS-PARTO

A monitorização da pressão arterial em intervalos de 4-6 horas está indicada, assim como a contagem de plaquetas, transaminases e creatinina a fim de detectar alguma mudança. O objetivo é manter a pressão arterial < 160/110 mmHg, para prevenir que lesões cerebrais ocorram. A fim de alcançar tal meta, betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio e os IECA podem ser utilizados. O uso de metildopa deve ser evitado devido ao potencial de causar depressão e psicose no pós-parto.<sup>13</sup>

As mulheres poderão receber alta hospitalar quando encontrarem-se assintomáticas, com pressão arterial com ou sem tratamento  $\leq$  149/99 mmHg e com resultados dos testes laboratoriais estáveis ou em melhora. A pressão arterial deve ser aferida diariamente ou em dias alternados até 2 semanas de pós-parto. Os anti-hipertensivos devem ser continuados até que essa esteja < 130/80 mmHg e a dose não necessite ser ajustada. Se a pressão arterial se tornar incontrolável, então a paciente deve retornar de forma urgente ao hospital.<sup>13</sup>

Na maioria dos casos, a hipertensão e/ou proteinúria se resolvem com 6 semanas de pós-parto.<sup>13</sup>

#### 5.5.2.3 PRÉ-ECLÂMPسيا SUPERAJUNTADA

Atualmente não há consenso na literatura a respeito do tratamento da Pré-eclâmpsia superajuntada. Porém, o Projeto Diretrizes da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), no ano de 2002, orientou que tais pacientes devem ser tratadas da mesma forma que aquelas com Pré-eclâmpsia



severa.<sup>26</sup>

#### 5.5.2.4 NOVAS PERSPECTIVAS

Novas alternativas terapêuticas surgiram ao longo dos anos. Abordaremos o uso de Aspirina, Eculizumab, Pravastatina e Arginina, no manejo da Pré-eclâmpsia.

##### 5.5.2.4.1 ASPIRINA

A Pré-eclâmpsia é associada à deficiência intravascular da produção de prostaciclina e à produção excessiva de tromboxano. Isso, associado às evidências de ativação do sistema de coagulação, tem levado à utilização de agentes antiplaquetários (geralmente aspirina em baixas doses) na tentativa de prevenir ou melhorar a condição. Na Pré-eclâmpsia a aspirina pode, em certa medida, corrigir o desequilíbrio intravascular entre tromboxano e prostaciclina.<sup>9</sup>

O CLASP Collaborative Group, em 1994, fez um estudo randomizado, controlado por placebo, para avaliar a segurança global de baixas doses de aspirina na gravidez, observando se o tratamento realmente produz efeitos na morbimortalidade fetal e neonatal, seja em geral ou em subgrupos selecionados de grávidas consideradas de alto risco de Pré-eclâmpsia grave ou de RCIU. 9364 mulheres foram incluídas no estudo, de 213 centros, em 16 países. A terapia antiplaquetária foi associada à redução de cerca de um quarto da incidência de Pré-eclâmpsia, assim como redução da probabilidade de parto antes de 37 semanas (14% menos de parto pré-termo) e à proporção ligeiramente menor de RCIU. Os autores concluíram que mulheres com risco aumentado de início precoce de Pré-eclâmpsia (antes de 32 semanas), como aquelas que tiveram em gestação prévia, seriam as mais beneficiadas do uso da aspirina e que os benefícios restritos da terapia antiplaquetária são importantes em relação aos possíveis efeitos adversos, o mais provável sendo a hemorragia materna, fetal ou no recém-nascido.<sup>9</sup>

#### 5.5.2.4.2 ECULIZUMAB

A liberação de debris feto-placentários na circulação materna age contribuindo para a resposta inflamatória sistêmica na Pré-eclâmpsia, e as proteínas do complemento atuam como mediadores fundamentais para esta resposta. A inibição do complemento surge como alternativa para atenuar a resposta inflamatória em curso na Pré-eclâmpsia.<sup>4</sup>

Burwick et al em 2013, fizeram um relato de caso sobre o uso do Eculizumab, um anticorpo monoclonal que se liga e inibe C5, para tratamento da Pré-eclâmpsia severa. Foi observado que a gravidez poderia ser prolongada por 17 dias, permitindo melhor maturação e crescimento fetal o que resulta em diminuição da morbidade neonatal e dos custos em saúde a longo prazo. Os autores concluíram que o uso do Eculizumab poderia ter um possível benefício da inibição do C5 na Pré-eclâmpsia grave, particularmente em mulheres que tem mutação das proteínas reguladoras do complemento. Porém, uma grande limitação ao seu uso é, atualmente, o alto custo da medicação.<sup>4</sup>

#### 5.5.2.4.3 PRAVASTATINA

Uma área de intensa investigação no tratamento da DHEG é a identificação de estratégias terapêuticas potenciais que podem ser direcionadas ao combate da inflamação, estresse oxidativo, e disfunção endotelial, o que melhorará a hipertensão e permitirá que a gestação se prolongue até o termo.<sup>27</sup>

Com essa finalidade, um grande interesse surgiu a respeito do potencial papel das estatinas na melhora da função endotelial vascular e na atenuação das manifestações da pré-eclâmpsia.<sup>27</sup>

Estudos recentes revelaram que essa classe de drogas pode ter um número de efeitos pleiotrópicos que são independentes da modificação do metabolismo do colesterol, incluindo efeito antioxidante, antiinflamatório, e antiapoptótico ambos in



vivo e in vitro.<sup>27</sup>

Um estudo americano utilizou estatinas em ratas grávidas e não mostrou efeito deletério sobre seus fetos. Entretanto, o uso dessas drogas permanece contraindicado na gestação devido ao efeito desconhecido sobre o feto humano. Os achados desse estudo corroboram com estudos antigos, ao mostrar que o tratamento com pravastatina tem benefícios em relação à pressão arterial (apenas em ratas hipertensas). Essa é uma consideração importante, uma vez que a pressão arterial elevada é a principal preocupação no tratamento e manejo da pré-eclâmpsia.<sup>27</sup>

Com isso, conclui-se que as estatinas poderão fazer parte do arsenal terapêutico contra a DHEG no futuro, após a realização de novos estudos com a droga.<sup>27</sup>

#### 5.5.2.4.4 SUPLEMENTAÇÃO DE ARGININA

Sabe-se que a gravidez é um estado de deficiência relativa de arginina. A arginina é um aminoácido, fisiologicamente ativo na forma levógiro (L), que é sintetizado pelas células endoteliais e excretado na urina. A L-arginina é o substrato do óxido nítrico (NO), um potente vasodilatador, que pode ter grande função na regulação da pressão arterial. Estudos em modelos animais mostram que o sistema L-arginina-NO é suprarregulado durante a gestação, e hipertensão, proteinúria, restrição de crescimento fetal e lesão glomerular podem ser induzidas pelo bloqueio da síntese de NO, enquanto que a hipertensão induzida pela inibição da síntese de NO pode ser revertida através da suplementação de L-arginina.<sup>11</sup>

Uma meta-análise foi realizada para avaliar se a suplementação de arginina poderia reduzir incidência de pré-eclâmpsia e eclâmpsia e melhorar o desfecho das doenças hipertensivas na gestação, e para avaliar a segurança da suplementação de L-arginina.<sup>11</sup>

De acordo com essa metanálise, a suplementação de L-arginina apresentou-se eficaz em diminuir a pressão arterial diastólica e prolongar a gestação, em pacientes com hipertensão gestacional com ou sem proteinúria, mas o efeito de diminuir a pressão arterial sistólica e ganho de peso neonatal não foi estatisticamente

significante. Ainda existe evidência insuficiente para desenhar uma conclusão. A significância clínica da suplementação de L-arginina permanece desconhecida. A excelente redução na incidência de pré-eclâmpsia em grupo de alto risco após uso de suplementação de L-arginina, fornece evidência para oferecer recomendações preventivas.<sup>11</sup>

#### 5.5.2.5 COMPLICAÇÕES DA PRÉ-ECLÂMPسيا

Gestantes com Pré-eclâmpsia, sem diferenciar a gravidade da doença, estão predispostas a desenvolver complicações como descolamento prematuro da placenta, coagulação intravascular disseminada, complicações cardiopulmonares (edema agudo de pulmão), hemorragia cerebral, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, hipertensão, ruptura hepática, insuficiência hepática e renal e morte. Dentre as complicações fetais, encontram-se a redução do suprimento de oxigênio e nutrientes levando à restrição de crescimento fetal, baixo peso ao nascer ou recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, prematuridade, maior risco de desenvolver doenças pulmonares agudas e crônicas do nascimento até a morte fetal ou neonatal, além de hipertensão e dislipidemias precoces na idade adulta.<sup>1,23</sup>

#### 5.5.3 ECLÂMPسيا

Crise convulsiva de características tônico-clônicas que pode aparecer em gestantes ou puérperas, sendo precedida pelo agravamento do quadro hipertensivo e por sintomas próprios da iminência de Eclâmpsia: cefaléia, diplopia, visão turva, escotomas, epigastria e dor em hipocôndrio direito. Portanto, trata-se de complicação que pode ser prevenida pelo clínico. Pode, com frequência, estar acompanhada de alterações funcionais no sistema cardiovascular, sistema nervoso central, rins e fígado. Acomete mulheres no último trimestre de gestação e/ou



puerpério imediato, com raros episódios nos dois primeiros trimestres e no puerpério tardio.<sup>26</sup>

As convulsões iniciam em torno da boca com contrações faciais que evoluem para contração rígida e generalizada de todos os músculos do corpo, acompanhada de breve parada respiratória. Após cerca de 20 segundos, iniciam-se movimentos tônicos e clônicos de toda musculatura com abertura e fechamento da mandíbula e flexão e extensão dos membros. O episódio dura cerca de 1 minuto e tende a regredir de forma espontânea. Episódios recorrentes podem levar a complicações como o coma, quadro em que não devemos afastar a possibilidade dos acidentes hemorrágicos encefálicos.<sup>26</sup>

O manejo de gestantes com Eclâmpsia deve basear-se em 3 aspectos principais, sendo eles a prevenção de novas convulsões, o controle da hipertensão e o parto.<sup>22</sup>

Garantir vias aéreas, suporte de oxigênio, admissão em Unidade de terapia Intensiva (UTI) e cuidados na administração de fluidos, a fim de evitar edema agudo de pulmão, são medidas iniciais no manejo da Eclâmpsia.<sup>22</sup>

A droga de escolha para a prevenção de convulsões recorrentes é o sulfato de magnésio.<sup>22</sup>

No início do século XIX, o sulfato de magnésio era usado para o controle de convulsões tetânicas.<sup>17</sup> Alguns anos mais tarde, Lazard descreveu o uso do sulfato de magnésio para o tratamento da Eclâmpsia que, posteriormente, veio a ser recomendado também para a prevenção da crise convulsiva em gestantes com Pré-Eclâmpsia grave, o que reduziu de 30 para 5,8% a mortalidade materna.<sup>1,17</sup>

A terapia com o sulfato de magnésio para o tratamento da Eclâmpsia é citada como uma das 56 intervenções essenciais baseadas em evidência que, juntas, poderiam potencialmente eliminar as mortes prematuras de 358.000 mulheres e 7,6 milhões de crianças nos países com baixa e média renda.<sup>20</sup>

Diversos serviços adotam protocolos baseados no uso intramuscular ou intravenoso da medicação, conforme descritos por Pritchard em 1954, Zuspan em 1966 e Sibai em 1982. Embora não existam ensaios clínicos randomizados demonstrando a superioridade de uma ou outra via de administração, descreve-se que a



administração venosa, tanto para ataque como para manutenção, tem maiores vantagens por ser menos dolorosa e facilmente interrompida em casos de manifestações de toxicidade da droga.<sup>1</sup>

O esquema Pritchard orienta a utilização de um bolus inicial de 4 gramas de sulfato de magnésio, lentamente, via intravenosa por 5 a 10 minutos, seguido de 10 gramas por via intramuscular (5 gramas em cada nádega). Posteriormente, 5 gramas são administrados por via intramuscular, em nádegas alternadas a cada 4 horas.<sup>5</sup> Uma desvantagem a ser considerada é o fato de este esquema ser muito doloroso, e tal situação é indesejada em pacientes em que se pretende evitar o aumento da pressão arterial.<sup>5</sup>

Pritchard mostrou que a concentração sérica necessária de magnésio para a prevenção ou tratamento da eclâmpsia deve ser mais alta que os níveis séricos normais, e sugeriu que a concentração terapêutica deve estar entre 4 e 7 mEq/L.<sup>20</sup>

Naz T et al, em 2012, estudaram os efeitos da terapia prolongada do sulfato de magnésio em gestantes com Eclâmpsia, e observaram que o esquema Pritchard foi eficaz no tratamento da Eclâmpsia e na profilaxia de recorrência, assim como foi associado à redução da mortalidade materna.<sup>6</sup>

O esquema Zuspan orienta realizar dose de ataque de 4 gramas lentamente durante 5 a 10 minutos, seguido de manutenção de 1 a 2 gramas por hora dada em bomba de infusão<sup>5</sup>. Em caso de recorrência de convulsão, repetir uma dose de 2 gramas por via endovenosa.<sup>22</sup>

O esquema Sibai, orienta administrar 4 ml de sulfato de magnésio a 50% diluídos em 56 ml de soro glicosado. Infundir a 60 ml/hora (2 gramas por hora).<sup>26</sup>

A droga deve ser administrada até 12 a 24 horas após o parto e a escolha de qual esquema utilizar vai depender da experiência do profissional que acompanha a paciente.<sup>5,13,28</sup> Porém, alguns estudos sugerem que a droga deve ser mantida até 24 horas após o último episódio convulsivo.<sup>13</sup>

O sulfato de magnésio pode atuar por meio de bloqueio neuronal dos canais de cálcio, reduzindo a isquemia cerebral. Além disso, esta substância pode induzir um aumento na produção e liberação de prostaciclina, inibir a agregação plaquetária e

proteger o endotélio de danos mediados por radicais livres.<sup>7</sup>

Por ser também um relaxante de músculo liso, o sulfato de magnésio está associado com diversos efeitos colaterais leves, como sensação de calor, rubor, náuseas e vômitos, fraqueza muscular, sonolência, tonturas e irritação no local da injeção.<sup>20,24</sup> Os efeitos colaterais mais sérios incluem tempo de sangramento prolongado, aumento de perda sanguínea durante o parto e no pós parto, atonia uterina, aumento da duração do parto e morte materna por overdose.<sup>7,30</sup>

Monitorização deve ser constante durante a administração da droga, e os sinais clínicos de toxicidade devem sempre ser avaliados, dentre eles a ausência de reflexo patelar (tipicamente ocorrendo com concentração sérica de 8-10 mEq/L), bradipnéia (frequência respiratória <16 IRPM), paralisia respiratória (tende a ocorrer com concentração sérica > 13 mEq/L) , produção de urina < 25 ml/minuto e bradicardia até parada cardíaca (com concentração sérica > 15 mEq/L). Se a toxicidade for detectada, o antídoto a ser utilizado é o Gluconato de Cálcio a 10%, 01 grama, via intravenosa, lentamente por 10 minutos.<sup>5,20,24</sup>

Amorim et al, em 2000, fizeram um estudo de coorte prospectivo no intuito de determinar a frequência de recorrência da Eclâmpsia após terapia anticonvulsivante com Sulfato de Magnésio. 10% das pacientes envolvidas no estudo apresentaram recorrência das convulsões sendo que, destas, 25% ocorreram no período anteparto, 8,3% durante o parto (período expulsivo) e 75% no pós-parto. Concluiu-se que a recorrência parece constituir um marcador de gravidade, quer por refletir um sério processo já instalado, como a hemorragia cerebral, quer porque, na repetição das crises, advêm outras complicações igualmente sérias, como o coma e a acidose metabólica persistente. Acreditam que o sulfato de magnésio é droga eficaz para tratamento de convulsões, mesmo quando estas ocorram após sua administração, além de se apresentar como droga inequivocamente mais segura que a Fenitoína e o Diazepam.<sup>10</sup>

O Ensaio Magpie (Collaborative Eclampsia Trial), ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, foi um estudo sobre a utilização do sulfato de magnésio para prevenção das convulsões em mulheres com Pré-eclâmpsia.<sup>1</sup> Realizado em 1995, contou com 10.000 mulheres em 33 países com uma grande variedade de situações clínicas.<sup>5</sup> Neste estudo, a utilização do sulfato de magnésio nas pacientes com Pré-



eclâmpsia reduziu a progressão para Eclâmpsia em mais da metade das pacientes, assim como a mortalidade materna.<sup>5</sup> As mulheres tratadas com sulfato de magnésio tiveram 52% e 67% menos recorrência das convulsões que aquelas tratadas com Diazepam e Fenitoína respectivamente.<sup>6</sup>

Neto V. et al, no ano de 2000, realizaram um estudo sobre o tratamento da Eclâmpsia, comparando o efeitos do sulfato de magnésio e da Fenitoína, um anticonvulsivante amplamente usado no controle da Epilepsia na década de 80 e que não tem efeito sedativo.<sup>7</sup> Avaliou-se, de forma prospectiva, randomizada e controlada, a eficácia destas medicações no manejo e prevenção de recidivas de convulsões em pacientes com Eclâmpsia, bem como seu efeito sobre o prognóstico materno imediato e resultados perinatais. Após instituído o tratamento, 80,5% das pacientes tratadas com sulfato de magnésio não apresentaram crises convulsivas, ao passo que no grupo que recebeu Fenitoína foram 63,9%. Fenitoína esteve relacionada com 36,1% de recidivas de convulsões enquanto o sulfato de magnésio com apenas 19,5%. Os autores concluíram que o sulfato de magnésio apresenta-se como droga mais eficaz que a Fenitoína no controle e prevenção da recidiva de convulsões em pacientes com Eclâmpsia.<sup>7</sup>

O controle severo da hipertensão deve ser realizado através de terapia parenteral com medicações de ação rápida a fim de manter níveis inferiores a 160/100 mmHg.<sup>26,14</sup>

Em relação ao parto, a decisão da via ou do seu momento adequado, é feita após estabilização da paciente. Enquanto isso monitoramento fetal contínuo deve ser realizado. Se os sintomas cerebrais persistirem após a administração de dose máxima de anti-hipertensivos e de sulfato de magnésio, o parto é mandatário entre 24 e 48 horas, independentemente da idade gestacional.<sup>14,23</sup>

#### 5.5.4 SÍNDROME HELLP

A Síndrome HELLP é definida pela presença de hemólise, plaquetopenia e aumento de transaminases. Pode ocorrer como uma complicação em mulheres portadoras de



*Pré-eclâmpsia ou Eclâmpsia. A sintomatologia inclui queixas abdominais, dor em hipocôndrio direito e epigástrio, náuseas, vômitos e icterícia. Cefaléia e alteração visual também podem estar presentes.*<sup>22</sup>

Edema agudo de pulmão, insuficiência renal aguda, falência hepática, sepse e acidente vascular encefálico são possíveis complicações dessa síndrome.<sup>22</sup>

Em caso de sangramento materno significativo, contagem de plaquetas < 20.000 ou < 40.000 em paciente que realizará cesárea, a transfusão de plaquetas está indicada.<sup>22</sup>

## 6 HIPERTENSÃO ARTERIAL CRÔNICA

Pacientes com hipertensão arterial crônica grave devem ser acompanhadas antes da gestação, para que se possa determinar o adequado controle dos níveis pressóricos.<sup>8</sup> Se já vinham recebendo terapia anti-hipertensiva, esta deve ser mantida durante a gravidez. Excetuam-se os casos em que a droga administrada tenha alguma contraindicação para o feto, como os inibidores da enzima conversora da angiotensina, devendo ser substituída por outra droga melhor tolerada.<sup>8</sup>

## 7 CONCLUSÃO

Algumas incertezas em relação à melhor forma de tratar a Doença Hipertensiva Específica da Gestação ainda persistem, mesmo após tantos anos de estudo. Admite-se que alguns fatores são importantes na decisão terapêutica, como o tipo de síndrome hipertensiva, a gravidade da doença, o período gestacional de surgimento do quadro e a manutenção da homeostase mãe-feto.<sup>1</sup>

Monitorização materna e fetal, controle da hipertensão aguda e a prevenção de complicações fazem parte do manejo adequado da doença. Porém, atualmente, mantém-se como consenso na literatura mundial que o único tratamento definitivo da DHEG, determinando a cura do processo, é a resolução da gravidez.<sup>13,1</sup> O parto vaginal é opção mais segura para essas gestantes e deve ser tentado, excetuando-se os casos em que há outras indicações de realizar a cesária.<sup>1</sup>

Vários estudos afirmam que a conduta expectante em pacientes com DHEG possa ser adotada em casos selecionados, com grande potencial de efeitos benéficos sobre o prognóstico materno e fetal, contanto que exista monitorização rigorosa de ambas as partes. Porém, deixam claro que ainda não há dados suficientes para a recomendação segura da conduta expectante nesses casos, e que há necessidade de novos estudos para determinar se essa apresenta benefícios ou riscos para a mãe e o feto.

A hipertensão arterial deve ser controlada com uso de anti-hipertensivos, em todas as formas da doença. A  $\alpha$ -metildopa, uma alfa-agonista central, constitui a droga anti-hipertensiva mais bem estudada, segura, efetiva e considerada de primeira linha para o tratamento da hipertensão na gravidez em nosso país. Em contrapartida, nos países desenvolvidos, onde há disponibilidade do Labetalol, este  $\beta$ -bloqueador desponta como droga de primeira linha. Outras classes de medicações anti-hipertensivas como os Bloqueadores dos Canais de Cálcio e os Diuréticos Tiazídicos (Hidroclorotiazida) também podem ser utilizados no controle pressórico na gestação, dando-se atenção especial aos seus potenciais efeitos deletérios sobre a mãe e o



feto. IECA, Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina II e Vasodilatadores (Hidralazina) permanecem como drogas contra-indicadas na gestação devido aos seus efeitos colaterais.

O uso do sulfato de magnésio é recomendado em todas as formas graves da doença para o tratamento e prevenção das crises convulsivas. É usualmente iniciado após a decisão do parto ou no pós-parto imediato e sua administração deve ser individualizada de acordo com a condição clínica da paciente e a experiência do serviço.<sup>20</sup>

Corticoterapia antenatal está indicada sempre que existir risco iminente de parto em pacientes com idade gestacional inferior a 34 semanas. Dentre os benefícios fetais do uso dos corticoides podemos citar a redução da mortalidade neonatal, da síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido, de hemorragia cerebroventricular neonatal e de enterocolite necrosante.

Ainda não dispomos de evidências suficientes para recomendar a administração de expansores plasmáticos. Logo, de acordo com a literatura atual, a restrição de fluidos deve ser realizada.

Nos últimos anos, novas modalidades terapêuticas surgiram, no intuito de aprimorar o tratamento de pacientes com DHEG. Porém, em sua grande maioria, ainda apresentam como limitações o número reduzido de pacientes estudadas, sendo necessários novos ensaios clínicos randomizados para determinar sua real segurança e eficácia no tratamento de tais pacientes.

## REFERÊNCIAS

- 1 NETO, C.N.; SOUZA, A.S.R.; AMORIM, M.M.R. Tratamento da pré-eclâmpsia baseado em evidências. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Recife, v. 32, n. 9, p. 459-68, out. 2010.
- 2 SOUZA, A.R.; AMORIM, M.R.; COSTA, A.R. Efeitos da nifedipina no tratamento anti-hipertensivo da pré-eclâmpsia. **Acta Médica Portuguesa**, Recife, v. 21, n. 4, p. 351-8, fev. 2008.
- 3 AYA, A.G.M. et al. Intravenous nicardipine for severe hypertension in pre-eclampsia – effects of an acute treatment on mother and foetus. **Intensive Care Medicine**, França, v. 25, p. 1277-81, Aug. 1999.
- 4 BURWICK, R.M.; FEINBERG, B.B. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. **Placenta**, Boston, v. 34, p. 201-203, Feb. 2013.
- 5 TUKUR, J. The use of magnesium sulphate for the treatment of severe pre-eclampsia and eclâmpsia. **Anal of African Medicine**, Kano, v. 8, n. 2, p. 76-80, Apr-Jun. 2009.
- 6 NAZ, T.; HASSAN, L.; RAFIQUE, I. Magnesium sulphate therapy in eclampsia: a 5 years experience at a teaching hospital. **Journal of Postgraduate Medical Institute**, Paquistão, v. 26, n. 1, p. 84-90, Oct. 2012.
- 7 NETO, J.D.V. et al. Tratamento da eclâmpsia: estudo comparativo entre sulfato de magnésio e fenitoína. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Recife, v. 22, n. 9, p. 543-9, out. 2000.
- 8 SOUZA, A.R. et al. Tratamento anti-hipertensivo na gravidez. **Acta Médica Portuguesa**, Piauí, v. 23, n. 1, p. 77-84, jan. 2008.
- 9 CLASP COLLABORATIVE GROUP (Collaborative Low Dose Aspirin Study in Pregnancy). **The Lancet**, Reino Unido, v. 343, p. 619-29, Mar. 1994.
- 10 AMORIM, M.M.R. et al. Recorrência da crise convulsiva após terapia anticonvulsivante com sulfato de magnésio em pacientes com eclâmpsia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Recife, v. 22, n. 3, p. 159-65, abr. 2000.



- 11 GUI, S. et al. Arginine supplementation for improving maternal and neonatal outcomes in hypertensive disorder of pregnancy: A systematic review. **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, China, Feb. 2013.
- 12 SIBAI, B.; DEKKER, G.; KUPFERMINC, M. Pre-eclampsia. **The Lancet**, Cincinnati v. 365, n. 9461, p.785-99, Mar. 2005.
- 13 PALLAB, R. et al. Recent advances in management of pre-eclampsia. **British Journal of Medical Practitioners**, Cambridge, v. 4, n. 3, p. 433-42, Sep. 2011.
- 14 LOWE, S.A. et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. **The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology**, Sydney, v. 49, n. 3, p. 242-6, Jun. 2009.
- 15 MARTINS, C.A.; REZENDE, L.P.R.; VINHAS, D.C.S. Gestação de alto risco e baixo peso ao nascer em Goiânia. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 5, n. 1, 2003.
- 16 PORTAL, Y.S. et al. Morbilidad y mortalidad en neonatos hijos de madres toxémicas. **Revista Cubana de Pediatría**, Ciudad de La Habana, v. 81, n. 3, jun-set. 2009.
- 17 WITLING, A.G.; SIBAI, B.M. Magnesium sulfate therapy in preeclampsia and eclâmpsia. **Obstetrics & Gynecology**, Galveston, v. 92, n. 5, p. 883-9, Nov. 1998.
- 18 SOUZA, N.L. et al. Percepção materna com o nascimento prematuro e vivência da gravidez com pré-eclampsia. **Revista Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, n. 5, p 119-25, out. 2007.
- 19 PODYMOW, T.; AUGUST, P. Update on the use of antihypertensive drugs in pregnancy. **Hypertension**, Montreal, v. 51, n. 4, p. 960-9, Apr. 2008.
- 20 SMITH, J. M. et al. An integrative review of the side effects related to the use of magnesium sulfate for pre-eclampsia and eclampsia management. **BMC Pregnancy and Childbirth**, Washington, v. 13, n. 34, p. 1-11, Feb. 2013.
- 21 SIBAI, B. M. Management of late preterm and early-term pregnancies complicated by mild gestational hypertension/pre-eclampsia. **Seminars in perinatology**, Cincinnati, v. 35, n. 5, p. 292-6, Oct. 2011.



- 22 DEAK, T.M.; MOSKOVITZ, J.B. Hypertension and pregnancy. **Emergency Medicine Clinics of North America**, Manhasset, v. 30, n. 4, p. 903-17, Nov. 2012.
- 23 SIBAI, B.M. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Cincinnati, v. 205, n. 3, p. 191-8, Sep. 2011.
- 24 MCDONALD, S. D. et al. A systematic review of maternal and infant outcomes following magnesium sulfate for pre-eclampsia/eclampsia in real-world use. **International Journal of Gynaecology and Obstetrics**, Hamilton, v. 118, n. 2, p. 90-6, Jun. 2012.
- 25 BELFORT, M. A. et al. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclâmpsia. **The New England Journal of Medicine**, Massachussets, v. 348, p. 304-11, Jan. 2003.
- 26 Projeto Diretrizes AMB/CFM: Hipertensão na Gravidez. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, 2002.
- 27 BAUER, A.J. et al. Pravastatin attenuates hypertension oxidative stress, and angiogenic imbalance in rat model of placental ischemia-induced hypertension. **Hypertension**, Duluth, Mar. 2013.
- 28 WITLIN, A.G.; FRIEDMAN, S.A.; SIBAI, B.M. The effect of magnesium sulfate therapy on the duration of labor in women with mild preeclampsia at term: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, Memphis, v. 176, n. 3, p. 623-7, Mar. 1997.
- 29 ALTMAN, D. et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie trial: a randomised placebo-controlled trial. **The Lancet**, Bethesda, v. 359, n. 9321, p.1877-90, Jun. 2002.
- 30 SIBAI, B.M. Antihypertensive drugs during pregnancy. **Seminars in Perinatology**, Cincinnati, v. 25, n. 3, p. 159-64, Jun. 2000.