

TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO NA GRAVIDEZ

Alex R. SOUZA, Melania R. AMORIM, Aurélio A. R. COSTA, Carlos N. NETO

RESUMO

As síndromes hipertensivas representam uma das alterações que ocorrem com maior frequência na gravidez, encontrando-se entre as principais causas de morte materna e com elevada taxa de morbimortalidade perinatal no mundo. A terapêutica anti-hipertensiva neste grupo de pacientes faz parte do vasto arsenal terapêutico utilizado na prevenção de suas graves complicações. Entretanto, apesar de vários estudos sua utilização permanece incerta. Realizou-se uma revisão da literatura com o objetivo de descrever as peculiaridades do tratamento anti-hipertensivo nesse grupo de gestantes, analisando a farmacologia das drogas e as evidências científicas correntemente disponíveis sobre efetividade e segurança de sua utilização. É consenso que o tratamento da emergência hipertensiva deva ser instituído, entretanto a melhor droga utilizada para essa finalidade não está clara. Da mesma forma, não está estabelecida a real necessidade do tratamento anti-hipertensivo de manutenção, ou seja, diário, nas gestantes com hipertensão grave, em termos de efeitos benéficos para o binômio mãe-feto.

SUMMARY

ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT IN PREGNANCY

Pregnancy hypertensive disorders represent a frequent gestational pathology. It is one of the most important causes of maternal demise and perinatal morbidity/mortality in the world. Antihypertensive treatment is part of a vast therapeutic arsenal used for prevention of severe complications. However, data from literature research have been controversial about benefits of antihypertensive treatment. We performed a literature review about antihypertensive treatment in severe pre-eclampsia, describing drugs' pharmacological particularities and scientific evidences about their efficacy and safety. It is not controversial that treatment of hypertensive emergency must be instituted. The ideal medication used in those cases is not defined, therefore the real benefits of maintenance antihypertensive treatment in pre-eclampsia remains unclear.

A.R.S., M.R.A., A.A.R.C.,
C.N.N.: Serviço de Ginecologia e Obstetrícia. Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira. Recife. Brasil

© 2010 CELOM

INTRODUÇÃO

As síndromes hipertensivas da gravidez, nos países desenvolvidos, ocorrem entre dois e 8% das gestações¹, podendo, no Brasil, chegar a 10% ou mais², representando a terceira causa de morte materna no mundo e a principal causa de morte materna no Brasil^{1,2}. Estes altos índices de mortalidade são devidos a uma grande quantidade de complicações, como a progressão da hipertensão, a pré-eclâmpsia superposta, eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta normoinserida, síndrome HELLP, tromboembolismo, edema pulmonar, hemorragia cerebral, encefalopatia, coagulação intravascular disseminada, insuficiência renal e hepática até a morte³.

As síndromes hipertensivas também apresentam elevada taxa de morbimortalidade perinatal, oscilando entre 5 e 20%⁴, devido principalmente à insuficiência uteroplacentária, que ocasiona restrição de crescimento intra-útero (RCIU) e as complicações secundárias a prematuridade. A 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 a 70% de partos prematuros e a 40% de neonatos PIGs⁵.

A despeito de todo o conhecimento acumulado sobre a fisiopatologia, a pré-eclâmpsia continua sendo uma síndrome que leva a graves repercussões materno-fetais e a sua etiologia ainda persiste por ser desvendada. A elevação da pressão arterial, principal sinal clínico da pré-eclâmpsia, pode ser considerada como consequência da doença e não a causa, já que parece ter como função compensar a diminuição do fluxo sanguíneo materno-fetal⁶. Estudos sugerem que existem alguns aspectos imunogenéticos de grande importância na fisiopatologia da pré-eclâmpsia. Aventa-se uma possível implicação do gene da síntese do óxido nítrico e do sistema HLA na sua gênese. Desta forma, a resposta imunológica materna anormal ao trofoblasto determinará a má adaptação placentária, desencadeando lesões endoteliais. Esses fatores e o endotélio também podem ser influenciados pelas modificações ocasionadas pela gestação, como a ativação da cascata inflamatória normal na gravidez^{6,7}.

Atualmente existe um grande questionamento quanto ao benefício do tratamento da hipertensão na gravidez. Sabe-se que o tratamento da hipertensão nas pacientes não gestantes é de fundamental importância para o prognóstico do paciente. Entretanto, nas gestantes existe a necessidade de avaliar o resultado desse tratamento também sobre o concepto.

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 perinatais⁸. Enquanto, que o tratamento anti-hipertensivo de manutenção na hipertensão grave é realizado baseado em opiniões de especialistas. Assim, realizou-se essa revisão com o objetivo de descrever as peculiaridades do tratamento anti-hipertensivo em gestantes com hipertensão grave, analisando a farmacologia das drogas e as evidências científicas correntemente disponíveis sobre efetividade e segurança de sua utilização.

Foram pesquisados os bancos de dados Medline/Pubmed, LILACS/SciELO e Biblioteca Cochrane para pesquisa das evidências científicas disponíveis. Utilizaram-se os seguintes descritores para pesquisa, na língua portuguesa e inglesa: pré-eclâmpsia, eclâmpsia, hipertensão, pré-eclâmpsia/prevenção, ensaios clínicos e metanálise. Para análise dos níveis de evidências e dos graus de recomendação foram utilizados os critérios do *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*, de 2001⁹.

Tratamento Anti-hipertensivo nas Gestantes

Atualmente o tratamento anti-hipertensivo em pacientes não gestantes já é consagrado na literatura, pelos efeitos benéficos comprovados para as pacientes, como redução dos níveis pressóricos e da morbimortalidade cardiovascular e renal¹⁰ (Nível de evidência: 1a; Grau de recomendação: A). Entretanto, esta terapêutica não pode ser extrapolada para as mulheres grávidas^{11,12}. O tratamento anti-hipertensivo de gestantes com hipertensão/pré-eclâmpsia é controverso na literatura¹¹⁻¹³. Alguns autores recomendam o tratamento anti-hipertensivo neste grupo de pacientes, por reduzir a incidência da hipertensão grave, à custa de efeitos colaterais potencialmente iatrogênicos sobre a mãe e o feto, com base na redução do número de dias de hospitalização materna durante a gravidez, melhora do prognóstico fetal e da função renal materna^{12,14}. Entretanto, não tem sido demonstrado que esse tratamento reduza a incidência de complicações da gravidez, como descolamento prematuro de placenta, perda fetal no segundo trimestre, pré-eclâmpsia superposta, parto prematuro ou ainda que melhora o prognóstico materno ou perinatal^{8,15,16}.

Frequentemente, durante a investigação clínica e laboratorial da hipertensão grave descobrem-se outras doenças ou fatores de riscos associados que aumentam os riscos maternos e perinatais, como idade materna avançada, lúpus eritematoso sistêmico, doença renal crônica, diabetes mellitus, doença arterial coronária, coarctação da aorta, trombofilias, antecedente de pré-eclâmpsia grave ou

eclâmpsia em gestação anterior e outras colagenoses. Assim, as pacientes com hipertensão grave, que apresentam alto risco de desenvolver complicações durante a gravidez, são candidatas à terapia anti-hipertensiva aguda e de manutenção^{3,11,17} (Grau de recomendação: C).

O ideal é que a paciente com hipertensão crônica grave venha sendo acompanhada antes da gestação, para se determinar o adequado controle dos níveis pressóricos. Desta forma, nas pacientes que já vinham recebendo terapia anti-hipertensiva, esta deve ser mantida durante a gravidez, particularmente se há algum fator de risco ou doença associada. Exceção-se os casos em que a droga administrada tem alguma contra-indicação para o feto, como os inibidores da enzima conversora da angiotensina, devendo ser substituída por outra droga melhor tolerada pelo feto¹¹.

Contudo, em um grande número de pacientes, o diagnóstico e a decisão pelo início da terapia anti-hipertensiva são feitos durante a gravidez¹¹. Em geral, o tratamento hipotensor é iniciado na gravidez quando a pressão arterial sistólica for maior que 160 mmHg e/ou a diastólica maior que 110 mmHg^{3,8,11,15,17}. A recomendação é de se iniciar pela dose mínima até o nível máximo, mantendo a pressão sistólica entre 130 a 149 mmHg e a diastólica entre 80 a 90 mmHg¹¹.

De forma semelhante às pacientes com hipertensão crônica, não têm sido observados benefícios da terapia anti-hipertensiva na pré-eclâmpsia^{8,11,15,16}. Entretanto, na pré-eclâmpsia grave que se inicia em idade gestacional precoce, sendo a conduta conservadora indicada¹⁸, o tratamento agudo dos picos hipertensivos deve ser realizado por reduzir a morbidade neonatal¹⁷. A terapia anti-hipertensiva foi proposta na expectativa de adiar o parto e melhorar o prognóstico materno e fetal, a qual não foi con-

firmada^{8,11,15}. Entretanto, a conduta conservadora, não altera o curso natural da doença, mas previne complicações neonatais decorrentes principalmente da prematuridade¹⁸ (Nível de evidência: 1a; Grau de recomendação: A). Assim, pode-se sugerir que os benefícios, em melhorar o prognóstico perinatal, sejam decorrentes da conduta conservadora quando comparada a conduta intervencionista, e não devido ao tratamento anti-hipertensivo utilizado nessas pacientes.

Da mesma forma, nas pacientes com pré-eclâmpsia superposta ou hipertensão gestacional o tratamento farmacológico anti-hipertensivo fica reservado às pacientes que desenvolverem picos hipertensivos¹¹.

O *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG)¹ e o *National High Blood Pressure Education Program*³ recomendam o tratamento apenas dos picos hipertensivos na gestação. Nos níveis pressóricos mais baixos, ambos os comitês, não recomendam o tratamento anti-hipertensivo, pois não melhora o prognóstico perinatal, a menos que a paciente apresente doenças e fatores de risco associados^{1,3,19}. Entretanto, o *Canadian Hypertension Society* recomenda que o tratamento anti-hipertensivo deva ser iniciado em todas as síndromes hipertensivas da gravidez, independentemente do nível pressórico¹⁴.

Drogas Anti-hipertensivas Utilizadas na Gravidez

A principal finalidade do tratamento anti-hipertensivo durante a gravidez é a sua eficácia com segurança para a mãe e o feto¹². Deve-se lembrar do potencial teratogênico, incluindo o impacto dessas medicações sobre o feto^{12,20}, já que todas as drogas anti-hipertensivas ultrapassam a barreira placentária.

Quadro 1 – Terapia anti-hipertensiva utilizada durante a gravidez (adaptado de Rosenthal & Oparil, 2002)²¹

Medicação	Classe	Dose	Comentário
α -Metildopa	Inibidor β -adrenérgico central	750 a 3.000 mg/dia (2 a 4 doses)	Considerada a droga com mais experiência e comumente utilizada
Labetolol	α - e β -bloqueador adrenérgico	400 a 2.400 mg/dia (2 a 3 doses)	Contra-indicado em pacientes com asma, ICC e usado com precaução no diabetes. Segurança similar a α -metildopa
Nifedipina	Bloqueador dos canais de cálcio	30 a 120 mg/dia (3 doses)	Bom efeito hipotensor
Furosemida	Diurético de alça	variável	Associado a diminuição da expansão do volume plasmático
IECA	Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA)		Contra-indicado na gestação
Antagonistas da angiotensina	Antagonistas do receptor da angio.		Contra-indicado na gestação

A hipertensão grave (emergência hipertensiva) deve ser tratada mesmo durante a gravidez, prevenindo o acidente vascular cerebral materno e o descolamento prematuro da placenta^{3,11,17,19} (Nível de evidência: 1a; Grau de recomendação: A). Entretanto, o benefício da medicação anti-hipertensiva nas gestantes com níveis pressóricos menores permanece incerto, principalmente devido ao risco potencial de RCIU, por diminuição da perfusão uteroplacentária¹².

A escolha do melhor agente medicamentoso utilizado para o tratamento da hipertensão durante a gravidez também é controversa na literatura^{8,15} (Nível de evidência: 1a). Os principais medicamentos utilizados por via oral são α -metildopa, β -bloqueador (propranolol e labetalol) e bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipina e nicardipina). Nas emergências hipertensivas são utilizadas medicações intravenosas como hidralazina, labetalol, nitroglicerina e nitroprussiato de sódio^{11,12,21} (Quadro 1).

A α -metildopa é um agente α -agonista central, considerada a droga anti-hipertensiva mais segura, eficaz e de primeira linha para tratamento da hipertensão na gravidez, principalmente por ser o anti-hipertensivo mais utilizado e estudado²¹. A dose inicialmente utilizada é 750 mg/dia com dose máxima de 3 g/dia¹¹. Apresenta como principais efeitos colaterais sonolência, letargia, depressão e hipotensão postural¹¹. Reduz o risco de desenvolver picos hipertensivos, contudo, não tem sido observada diminuição da incidência de restrição de crescimento intra-útero (RCIU), prematuridade, cesarianas ou morte perinatal²².

Os β -bloqueadores orais diminuem o risco de picos hipertensivos (RR 0,37; IC 95% 0,26-0,53; 11 *trials*, n = 1.128 gestantes) e a necessidade de drogas anti-hipertensivas adicionais (RR 0,44; IC 95% 0,31-0,62; 7 *trials*, n = 856 gestantes). Entretanto, seu uso tem sido associado com o aumento de neonatos PIGs (RR 1,36; IC 95% 1,02-1,82; 12 *trials*, n = 1.346 gestantes). Também se observou uma diminuição das admissões hospitalares maternas e da síndrome de desconforto respiratório do recém-nascido, bem como um aumento da frequência de bradicardia neonatal¹⁵ (Nível de evidência: 1a).

Quanto ao atenolol, têm sido observados melhores resultados que outros β -bloqueadores, como menor frequência de picos hipertensivos e parto prematuro. Entretanto, associa-se ao baixo peso ao nascer quando iniciado no primeiro trimestre da gestação^{21,23}. O labetalol, um agente alfa e beta bloqueador adrenérgico, pode ser utilizado com eficácia e segurança similares a metildopa²¹. Porém, tem sido observado que os agentes β -bloqueadores diminuem os riscos de desenvolver crises hipertensivas, com aumento da incidência de RCIU¹⁵.

Sobre os bloqueadores dos canais de cálcio há poucas pesquisas do seu uso no tratamento da hipertensão durante a gravidez. Certamente, porque são considerados rotineiramente como drogas de segunda linha para essa finalidade¹². Atualmente, a nifedipina vem sendo utilizada com maior frequência para o tratamento anti-hipertensivo na gestação¹¹. Porém, a prematuridade e o baixo peso ao nascer têm sido associados aos bloqueadores de canais de cálcio²¹. Entretanto, as gestantes que a utilizaram não apresentaram efeito adverso perinatal e no seu desenvolvimento até os 18 meses de vida²⁴. Um estudo multicêntrico realizado em gestantes com hipertensão leve a moderada comparou a nifedipina à conduta expectante. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa quanto a prematuridade, realização de cesarianas e na admissão na unidade de cuidados intensivos neonatal. Também não houve diferença significativa nos dois grupos quanto ao percentual de recém-nascidos abaixo do percentil 10 e na média de peso ao nascer. Quando comparada a α -metildopa, tem sido determinado que ambas apresentem efeito anti-hipertensivo similar, mas não melhoram a prolongação da gestação ou mesmo o prognóstico fetal²⁵.

A hidralazina apresenta um controle prolongado menor da pressão arterial do que a nifedipina nas pacientes com picos hipertensivos de 26 a 36 semanas de gestação. Observou-se aumento do débito urinário associado a diminuição do edema periférico no grupo de gestantes que utilizaram a nifedipina, porém sem diferença significativa quanto à excreção de proteínas urinárias. O prognóstico perinatal foi similar em ambos os grupos, mas a gestação foi prolongada em média uma semana com a hidralazina, resultando no aumento do peso ao nascer e diminuição na admissão na unidade de cuidado intensivo neonatal²⁶.

A contra-indicação da utilização dos diuréticos na pré-eclâmpsia tem sido justificada devido ao volume plasmático diminuído nestas pacientes^{11,21}. Desta forma, com a utilização dos diuréticos, o volume plasmático poderia ser ainda mais reduzido, aumentando os potenciais efeitos da insuficiência placentária¹¹. Entretanto, uma metanálise envolvendo nove estudos randomizados com 7.000 gestantes com pré-eclâmpsia que utilizaram diuréticos, observou-se uma tendência na diminuição das gestantes em desenvolver edema e hipertensão. Houve poucas diferenças sem significância estatística quanto à sobrevida pós-natal, sem aumento na incidência de efeitos colaterais²⁷. Assim, os diuréticos podem ser utilizados durante a gestação com precaução, particularmente após a segunda metade da gravidez^{11,21}.

Desta forma, nenhuma dessas drogas são isentas de risco para a mãe e o feto, sendo necessário cautela na sua

utilização e o desenvolvimento de pesquisas científicas com o propósito de determinar se há ou não necessidade de terapêutica anti-hipertensiva de manutenção na pré-eclâmpsia grave.

Emergências Hipertensivas

Nas emergências hipertensivas as drogas mais estudadas e mais utilizadas na prática obstétrica diária são a hidralazina, por via intravenosa, e a nifedipina. Em uma revisão sistemática com metanálise disponibilizada na biblioteca Cochrane, comparando os diversos agentes farmacológicos utilizados para o tratamento da hipertensão grave na gravidez, observou-se que a droga mais estudada foi a hidralazina. Quando se compararam os bloqueadores dos canais de cálcio com a hidralazina, observou-se uma menor frequência de pressão sanguínea elevada no grupo dos bloqueadores dos canais de cálcio (5 estudos; 263 gestantes; RR 0,33; IC 95% 0,15-0,70) (Figura 1). Não se encontrou diferença significativa quanto às outras variáveis estudadas, como efeitos colaterais maternos, desacelerações da frequência cardíaca fetal, parto cesariano e morte fetal ou neonatal¹⁷. Os autores concluíram que ainda não há um agente anti-hipertensivo melhor que outro. A escolha da droga a ser utilizada ainda depende da experiência do profissional de saúde. Entretanto, o diazóxido, ketanserin e a nimodipina devem ser evitados para o controle dos níveis pressóricos na emergência hipertensiva. Os autores desta metanálise ressaltam que apesar da hidralazina ser utilizada, por muitos centros do mundo, como droga de primeira linha no tratamento da crise hipertensiva

da gestação, há necessidade de novos estudos comparando, principalmente, hidralazina a nifedipina¹⁷ (Nível de evidência: 1a).

A metanálise realizada por Magee et al²⁸, em 2003, comparando a hidralazina a outras drogas anti-hipertensivas, encontraram que a hidralazina foi associada a maior risco de hipertensão grave que a nifedipina (quatro estudos; RR 1,44; IC 95% 0,95-2,09). A hidralazina também foi associada a uma frequência maior de hipotensão materna, partos cesarianos, descolamento prematuro de placenta, oligúria materna, efeitos adversos sobre a frequência cardíaca fetal e índice de Apgar mais baixo no primeiro minuto. Desta forma, essa revisão sistemática não corrobora com a utilização da hidralazina para o tratamento anti-hipertensivo de primeira linha na gravidez²⁸. Ressalta-se que os estudos incluídos foram heterogêneos sendo necessários novos ensaios clínicos randomizados.

Destaca-se, outrossim, que existe consenso na literatura que a emergência hipertensiva seja tratada, mesmo na gravidez (Nível de evidência: 1a; Grau de recomendação: A). Entretanto, o melhor agente anti-hipertensivo ainda permanece incerto (Nível de evidência: 1a).

Tratamento Anti-Hipertensivo de Manutenção na Pré-Eclâmpsia Grave

Atualmente, reconhece-se que o tratamento da emergência hipertensiva e o não tratamento da hipertensão/pré-eclâmpsia leve sejam recomendados (nível de evidência: 1a; grau de recomendação: A). Baseado em opiniões de especialistas o tratamento hipotensor de manutenção

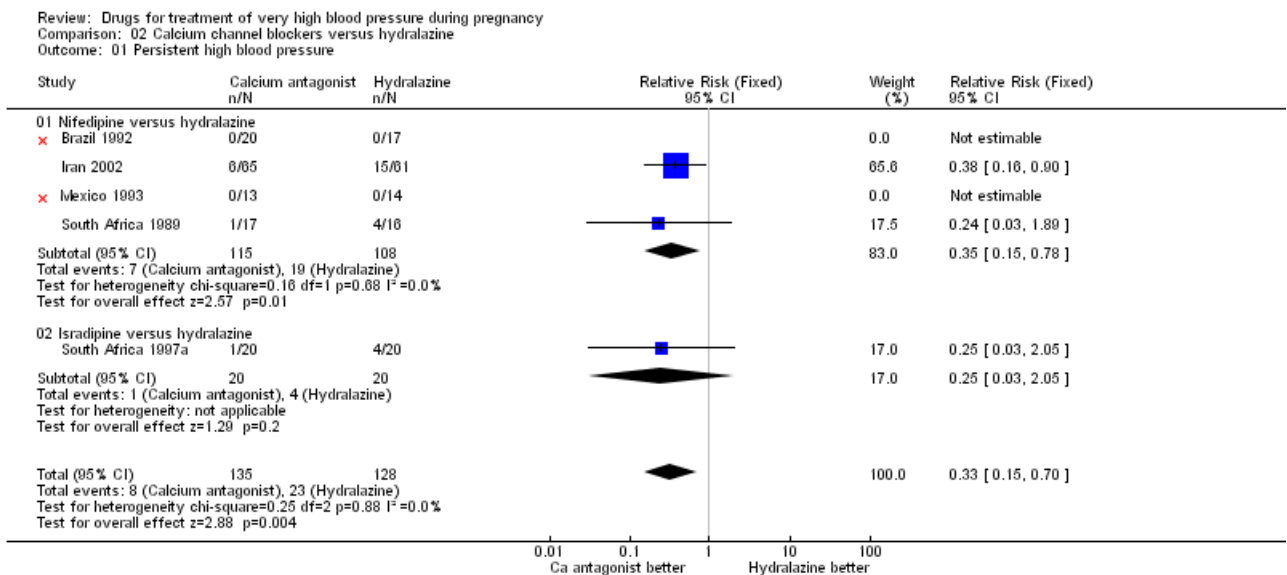


Fig. 1 – Bloqueadores dos canais de cálcio comparado a hidralazina quanto a persistência dos níveis pressóricos elevados (Duley et al., 2007)¹⁷

nas pacientes com hipertensão/pré-eclâmpsia grave vem sendo rotineiramente utilizados (nível de evidência: 5; grau de recomendação: D). Entretanto, esse tratamento diário permanece incerto, não estando claro se existe um maior benefício que risco neste grupo de pacientes.

Até o momento, não foram encontrados estudos na literatura pesquisada, incluindo revisão sistemática, sobre o tratamento de manutenção na hipertensão/pré-eclâmpsia grave (Medline/Pubmed, LILACS/SciELO e Biblioteca Cochrane). Desta maneira, tem sido estimulada a realização de ensaios clínicos controlados para testar sua efetividade e segurança.

CONCLUSÕES

Como o aumento da pressão arterial sangüínea representa provavelmente uma consequência, e não a causa da pré-eclâmpsia, ou seja, a hipertensão tenta vencer a resistência vascular uterina causada pela má-adaptação placentária mantendo um adequado fluxo sangüíneo para o feto. Se for instituído o tratamento anti-hipertensivo nestas pacientes, a frequência de RCIU poderá ser elevada. Desta forma, o tratamento medicamentoso nas gestantes com síndromes hipertensivas deve ser utilizado de forma cautelosa, melhorando o prognóstico fetal.

Nas gestantes com hipertensão arterial crônica o tratamento hipotensor deve ser mantido, exceto se a medicação utilizada antes da gestação tiver contra-indicação formal para uso na gravidez. As gestantes com hipertensão que apresentam alto risco de desenvolver complicações durante a gravidez, ou seja, associadas a outras doenças maternas, como colagenoses, também são candidatas à terapia anti-hipertensiva.

Nas pacientes com pré-eclâmpsia leve e/ou hipertensão gestacional, a terapia anti-hipertensiva de manutenção não deve ser instituída (nível de evidência: 1a; grau de recomendação: A). No entanto, na pré-eclâmpsia grave essa terapêutica de manutenção permanece incerta, sendo consenso o tratamento agudo dos picos hipertensivos (nível de evidência: 1a; grau de recomendação: A).

Quanto aos possíveis medicamentos, atualmente não se sabe qual a melhor droga a ser iniciada para o tratamento anti-hipertensivo (nível de evidência: 1a; grau de recomendação: A), recomendando-se apenas que seja utilizada a menor dose possível. Acredita-se que a α -metildopa seja a droga anti-hipertensiva mais segura, eficaz e de primeira linha para tratamento da hipertensão na gravidez, principalmente por ser o anti-hipertensivo mais utilizado e estudado. Enquanto, para o tratamento da emergência hipertensiva, apesar da hidralazina ser a droga mais utili-

zada em diversos centros do mundo, as suas vantagens farmacológicas em relação a outras drogas hipotensoras não se encontram claras, podendo também a nifedipina ser utilizada com segurança e eficácia para a mãe e o feto.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. ACOG: Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. ACOG Practice Bulletin 2002;33:1-14.
2. Ministério da Saúde: Secretaria de Políticas de Saúde. Área Técnica da Saúde da Mulher. Manual dos Comitês de Mortalidade Materna. 2ª ed. Brasília 2002
3. National High Blood Pressure Education Program: Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183:S1-S22
4. BARRETO S: Factores de riesgo y resultados perinatales en la preeclampsia severa: un estudio caso control. Rev Hosp Matern Infant Ramon Sarda 2003;22:116-120
5. SIBAI BM: Chronic hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 2002;100:369-377
6. ROMERO JP: Disfunción endotelial en la preeclampsia. An Fac Med (Perú) 2003;64:43-54
7. SOLOMON CG, SEELY EW: Hypertension in pregnancy. Endocrinol Metab Clin N Am 2006;35:157-171
8. ABALOS E, DULEY L, STEYN DW, HENDERSON-SMART DJ: Antihypertensive drugs therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Oxford: Update Software 2007; Issue 4
9. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of evidence. May 2001. Produced by Phillips B, Ball C, Sackett D et al: since November 1998 Available at: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> (Acedido em 27 de Fevereiro de 2008)
10. MULROW C, LAU J, CORNELL J, BRAND M: Pharmacotherapy for hypertension in the elderly (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Oxford: Update Software. 2007; Issue 4
11. BARRILLEAUX PS, MARTIN JR JN: Hypertension therapy during pregnancy. Clinical Obstet Gynecol 2002;45:22-34
12. YANKOWITZ J: Pharmacologic treatment of hypertensive disorders during pregnancy. J Perinat Neonat Nurs 2004;18:230-240
13. SMITH P, ANTHONY J, JOHANSON R: Nifedipine in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 2000;107:299-307
14. REY E, LELORIER J, BURGESS E et al: Report of Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. CMAJ 1997; 157:1245-54
15. MAGEE LA, DULEY L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Oxford: Update Software. 2007; Issue 4
16. Gruppo Di Studio Iperensione in Gravidanza: Nifedipine ver-

sus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:718-722

17. DULEY L, HENDERSON-SMART DJ, MEHER S: Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library Oxford: Update Software* 2007;Issue 4

18. CHURCHILL D, DULEY L: Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia before term (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Oxford: Update Software* 2007;Issue 4

19. GILSTRAP LC, RAMIN SM: ACOG Practice Bulletin No. 29: Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001;98:177-185

20. SORENSEN HT, CZEIZEL AE, ROCKENBAUER M et al: The risk of limb deficiencies and other congenital abnormalities in children exposed in utero to calcium channel blockers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:397-401

21. ROSENTHAL T, OPARIL S: The effect of antihypertensive drugs on the fetus. *J Hum Hypertens* 2002;16:293-8

22. ELHASSAN EM, MIRGHANI OA, HABOUR AB, ADAM I: Methyldopa versus no drug treatment in the management of mild pre-eclampsia. *East Afr Med J* 2002;79:172-5

23. EASTERLING TR, CARR DB, BRATENG D et al: Treatment of hypertension in pregnancy: effect of atenolol on maternal disease, preterm delivery and fetal growth. *Obstet Gynecol* 2001; 98:427-433

24. BORTOLUS R, RICCI E, CHATENOU D, PARAZZINI F: Nifedipine administered in pregnancy: effect on the development on children at 18 months. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:792-4

25. JAYAWARDANA J, LEKANGE N: A comparison of nifedipine with methyldopa in pregnancy induced hypertension. *Ceylon Med J* 1994;9:87-90

26. FENAKEL K, FENAKEL G, APPELMAN Z et al: Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1991; 77:331-7

27. COLLINS R, YUSUF S, PETO R: Overview of randomized trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J* 1985;290:17-23



Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira. Recife. Brasil