

EFEITOS DA NIFEDIPINA NO TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO DA PRÉ-ECLÂMPسيا

Alex R. DE SOUZA, Melania R. AMORIM, Aurélio R. COSTA

RESUMO

O tratamento anti-hipertensivo nas gestantes com pré-eclâmpsia é hoje controverso na literatura. Sabe-se que as pacientes não gestantes devem ser tratadas devido aos benefícios cardiovasculares. Entretanto, os reais benefícios desse tratamento na pré-eclâmpsia não foram ainda demonstrados. Há várias medicações utilizadas para o tratamento anti-hipertensivo nas grávidas, sendo os bloqueadores dos canais de cálcio, particularmente a nifedipina, relegados ao segundo plano para essa finalidade. Assim, existem poucas pesquisas sobre a nifedipina para tratamento da hipertensão durante a gravidez. Recentemente, alguns estudos foram realizados para avaliar os efeitos da nifedipina sobre o binômio materno-fetal, sugerindo segurança, eficácia e efetividade no seu uso. Após revisão da literatura, sugere-se que o tratamento da hipertensão na gravidez seja realizado apenas nos casos mais graves e nos picos hipertensivos e que a nifedipina pode ser utilizada no tratamento anti-hipertensivo das gestantes sem maiores complicações.

SUMMARY

NIFEDIPINE ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT EFFECTS IN PRE-ECLAMPSIA

Literature analysis has been controversial about pre-eclampsia. It is known that not pregnant patients should be treated due cardiovascular benefits. However, the real benefits of antihypertensive treatment in pre-eclampsia were not demonstrated. Yet, there are many drugs that can be used for antihypertensive treatment in pregnancy. Calcium channel blockers, particularly nifedipine, are used as a second line treatment. There are just a few evidences about nifedipine treatment in hypertension during pregnancy. Recently, researches were performed to evaluate the effects of nifedipine on maternal-fetal binomial, more safety, efficacy, and effectiveness were found using it. This literature review concludes that hypertension treatment only must be done in severe cases and emergency hypertensive. Therefore nifedipine can be used in antihypertensive treatment during pregnancy without serious complications.

A.R.S.: Centro de Atenção à Mulher. Setor de Medicina Fetal. Instituto Materno Infantil Fernando Figueira. Recife. Brasil

M.A., A.C.: Serviço de Tocoginecologia. Universidade de Campinas. Campinas: Brasil. Serviço Materno-Infantil. Instituto Materno Infantil Fernando Figueira. Recife. Brasil

© 2008 CELOM

INTRODUÇÃO

As síndromes hipertensivas da gravidez representam um grave problema de saúde pública, com frequência elevada, em torno de 10%, nos países em desenvolvimento, podendo ocasionar graves complicações maternas, repercutindo nas altas taxas de mortalidade. No Brasil, representa a primeira causa de morte materna¹.

O tratamento anti-hipertensivo nas gestantes com pré-eclâmpsia é hoje controverso na literatura. Sabe-se que as pacientes hipertensas não gestantes devem ser tratadas, devido aos benefícios cardiovasculares. Entretanto, quando se considera o binômio mãe-feto, ainda não são conhecidos os reais benefícios desse tratamento na pré-eclâmpsia^{2,3}.

Acredita-se que a hipertensão seja provavelmente uma consequência, e não a causa da pré-eclâmpsia, ou seja, o aumento da pressão arterial tenta vencer a resistência vascular uterina causada pela má-adaptação placentária, mantendo um adequado fluxo sanguíneo para o feto. Assim, se for instituído o tratamento anti-hipertensivo nestas pacientes, a queda da pressão arterial poderá ocasionar uma diminuição do fluxo sanguíneo para o feto, aumentando a incidência de restrição de crescimento intra-útero (RCIU). Desta forma, o tratamento da pressão arterial elevada nas gestantes com síndromes hipertensivas deve ser utilizado de forma cautelosa².

Há várias medicações utilizadas para o tratamento anti-hipertensivo nas grávidas, como alfa-metildopa, propranolol e hidralazina. Os bloqueadores dos canais de cálcio, particularmente a nifedipina, foram sempre relegados a segundo plano para essa finalidade. Assim, existem poucas pesquisas sobre esses medicamentos para tratamento da hipertensão durante a gravidez. Certamente, porque foram considerados como drogas de segunda linha por muito tempo⁴.

O *Food and Drug Administration* (FDA) classifica a nifedipina como categoria C, com relação ao seu uso durante a gravidez. De acordo com esta definição, os riscos para o feto não foram determinados nem em humanos nem em animais, mas há um potencial benefício do uso desta medicação na gravidez que justifica o risco fetal (FDA). Assim, os bloqueadores dos canais de cálcio, especialmente a nifedipina, podem ser administrados durante a gravidez⁵.

No Brasil, a nifedipina encontra-se sob a apresentação de 10, 20, 30 e 60 mg cada comprimido. Usualmente a dose recomendada é de 30 a 60 mg/d, com dose máxima de 120 mg/d. Atualmente, vem sendo utilizada com uma maior frequência para o tratamento anti-hipertensivo na gestação. Porém, a prematuridade e o baixo peso ao nascer têm

sido associados aos bloqueadores de canais de cálcio⁶. Entretanto, as gestantes que os utilizaram não apresentaram efeito adverso perinatal e no seu desenvolvimento até os 18 meses de vida⁷.

Desta forma, foi proposta essa revisão da literatura, para avaliação da efetividade do tratamento anti-hipertensivo e dos efeitos da nifedipina na circulação útero-placentária e feto-placentária das gestantes com pré-eclâmpsia.

Foram pesquisados os bancos de dados Medline/Pubmed, LILACS/SciELO e Biblioteca Cochrane para pesquisa das evidências científicas disponíveis nos últimos 10 anos. Utilizaram-se os seguintes descritores para pesquisa, na língua portuguesa e inglesa: pre-eclâmpsia, eclâmpsia, bloqueadores dos canais de cálcio, nifedipino, 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 2001.

Farmacologia da nifedipina em gestantes

A nifedipina é um bloqueador dos canais de cálcio, diidropiridina, utilizada no tratamento de doença cardiovasculares⁸. Nos últimos 20 anos, diversos estudos têm sido realizados sobre sua eficácia e segurança na utilização em pacientes gestantes⁹⁻¹¹. Suas principais aplicações neste grupo de pacientes são para o tratamento da emergência hipertensiva¹², no tratamento da hipertensão na gravidez por tempo prolongado¹³, bem como agente tocolítico¹⁴.

A nifedipina é um bloqueador dos canais de cálcio tipo 2 que inibe a entrada do fluxo de cálcio através canais lentos do tipo L da membrana celular¹⁵. Essa ação leva primariamente ao relaxamento do músculo liso, atuando principalmente sobre a musculatura vascular, uterina e vesical. Como resultado, a nifedipina diminui em 20% a pressão arterial sistólica, diastólica e média nas pacientes hipertensas, não ocasionando mudanças importantes sobre a pressão arterial em pacientes normotensas⁸.

Nas pacientes gestantes o tempo do pico de concentração da nifedipina é de 40 minutos, sendo a média menor que nas pacientes não grávidas (0,5 a 4 h). A meia vida da droga em pacientes gestantes é de 1,3 h, sendo menor que as pacientes não grávidas (2 a 4 h). Essas diferenças são provavelmente resultado da vasodilatação arterial hepática aumentada na gravidez, resultando em aumento do fluxo hepático e conseqüente aumento da primeira passagem hepática da droga¹⁶.

O metabolismo da nifedipina ocorre no fígado, sendo 30 a 40% da droga metabolizada na primeira passagem hepática. Os metabólitos inativos são excretados pela uri-

na. Na gestação, devido às mudanças fisiológicas, ocorre um aumento na taxa de metabolismo e no clearance da droga. Assim, a duração de ação da nifedipina é reduzida, podendo ser necessário aumentar a dose ou administrar doses mais freqüentes para se obter um resultado anti-hipertensivo adequado⁸.

A nifedipina atravessa a barreira placentária com uma relação neonatal/materna no soro de zero a 1,3. A presença da nifedipina no líquido amniótico e na circulação neonatal não foi associada com efeitos neonatal adversos. Clinicamente, essas poucas diferenças da farmacocinética da nifedipina em pacientes gestantes e não gestantes parece não ser significativa¹⁶.

A nifedipina inicia sua ação na gravidez aproximadamente em 10 a 30 minutos. O pico de redução da pressão arterial ocorre com 40 a 75 minutos. A duração de sua ação é variável de 2 a 4 h, mas pode persistir ao longo de 8 h. Esses dados aproximam-se dos valores determinados para as pacientes não grávidas, em quem provavelmente estas diferenças não são clinicamente significativas. O grau de redução da pressão sanguínea na gravidez após a administração da nifedipina depende dos níveis pressóricos antes do tratamento. Desta forma, pacientes na emergência hipertensiva apresentam uma maior redução da pressão arterial¹⁶.

Efeitos indesejáveis

Os efeitos adversos nas pacientes gestantes são semelhantes àqueles observados em pacientes não grávidas, como a cefaléia, que geralmente não requer a utilização de analgésicos. Vertigem, rubor e calor facial, edema periférico, sudorese, náuseas e taquicardia reflexa podem ocorrer com menos freqüência¹⁶.

Estudos reproduzidos em animais expostos aos bloqueadores dos canais de cálcio demonstraram aumento da incidência de anomalias em membros e dígitos, provavelmente devido à redução do fluxo útero-placentário. Entretanto, em gestantes humanas observou-se que os bloqueadores dos canais de cálcio não representam um maior risco de teratogenicidade, incluindo o primeiro trimestre da gestação^{9,10}.

A associação da nifedipina com o sulfato de magnésio pode causar hipotensão grave e bloqueio neuromuscular. Esta afirmação tem sido baseada apenas em relatos de casos. Assim, é prudente a monitorização da hipotensão e do bloqueio neuromuscular, caso sejam utilizados simultaneamente¹⁶. Entretanto, no estudo Magpie, 30% (n = 1.469) das gestantes receberam nifedipina e sulfato de magnésio sendo comparado a 1.560 pacientes que receberam nifedipina e placebo, não se observando associação

com efeitos adversos relacionados ao sulfato de magnésio¹⁷ (nível de evidência II; grau de recomendação B).

Em outro estudo recente do tipo coorte retrospectivo, comparou-se a utilização conjunta do sulfato de magnésio e nifedipina (casos) com dois diferentes grupos-controles. O bloqueio neuromuscular foi menos freqüente nos casos do que no grupo controle que recebeu o sulfato de magnésio ou outro agente anti-hipertensivo (OR 0,038; IC 95% 0,002-0,801) e não se encontraram diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo controle que não recebeu nenhum agente anti-hipertensivo (OR 1,13; IC 95% 0,02-57,23)¹¹ (nível de evidência II; grau de recomendação B).

Quanto à hipotensão materna, esta ocorreu freqüentemente em todos os grupos, porém foi mais freqüente no grupo controle do sulfato de magnésio sem medicação anti-hipertensiva (53%) quando comparado com os casos (41,4%; $p = 0,04$). Comparando-se os casos (sulfato de magnésio e nifedipina) ao grupo controle recebendo outros agentes anti-hipertensivos, não houve diferença significativa na freqüência de hipotensão materna ($p = 0,33$)¹¹.

O efeito da nifedipina sobre a freqüência cardíaca fetal (FCF) é de grande importância devido ao diagnóstico de sofrimento crônico. Observou-se que a nifedipina não altera a FCF significativamente em fetos normais¹⁸ ou mesmo com RCIU¹⁶. Walss Rodriguez et al, em 1991, estudando pacientes com pré-eclâmpsia grave, não encontraram nenhuma diferença estatisticamente significativa nos parâmetros da cardiocografia, como FCF basal, acelerações, variabilidade e mobilidade fetal após a utilização de 10 mg de nifedipina sublingual¹⁸.

Nifedipina no tratamento anti-hipertensivo da gravidez

A razão para o tratamento anti-hipertensivo na gravidez é a prevenção da progressão da doença para formas mais graves, beneficiando a mãe e seu feto. Além disso, também se acredita que a redução da pressão arterial diminui a incidência de parto prematuro, de descolamento prematuro da placenta e melhora o crescimento fetal. Uma variedade de drogas tem sido utilizada, as custas de potenciais efeitos adversos¹³.

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 admissão na unidade de cuidados intensivos neonatal. Além disso, não houve diferença significativa nos dois grupos quanto ao percentual de recém-nascidos abaixo do percentil 10 (OR 0,8; IC 95% 0,4-1,4) e na média de peso ao nascer. Desta forma, sugere-se que o tratamen-

to da hipertensão na gravidez seja realizado apenas nos casos mais graves e nos picos hipertensivos¹⁹.

A nifedipina tem sido comparada a outros agentes anti-hipertensivos. Quando comparada à α -metildopa, tem sido determinado que ambas apresentem efeito anti-hipertensivo similar, mas não melhoram a prolongação da gestação ou mesmo o prognóstico fetal²⁰.

A hidralazina apresenta um menor controle prolongado da pressão arterial do que a nifedipina nas pacientes com pré-eclâmpsia grave entre 26 e 36 semanas de gestação. Observou-se aumento do débito urinário associado a diminuição do edema periférico no grupo de gestantes que receberam 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 frequência de admissão na unidade de cuidados intensivos neonatal²¹.

Utilizando a nifedipina como droga de segunda linha nas gestantes com hipertensão não controlada com atenolol ou α -metildopa, observou-se um controle efetivo da hipertensão. Entretanto, observaram-se altas taxas de morbidade perinatal, de cesarianas, de cardiocardiografia alterada, de parto prematuro, de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIGs) e de mortalidade ($n = 3$), provavelmente não relacionadas diretamente ao tratamento. Como o estudo não foi controlado, fica difícil avaliar esses efeitos, além do que se incluíram diferentes causas de hipertensão na gravidez, em um grupo multirracial, no qual a pressão arterial não foi controlada com a primeira linha de tratamento, contribuindo para muitas incertezas na interpretação dos seus resultados⁴.

Em uma revisão sistemática comparando a utilização de várias drogas anti-hipertensivas com o placebo ou nenhum tratamento medicamentoso na pré-eclâmpsia leve, observou-se que ocorre uma diminuição do risco de desenvolvimento de hipertensão grave com a terapia anti-hipertensiva (17 estudos; 2.155 gestantes; RR 0,52; IC 95% 0,41-0,64). Entretanto, não houve diferenças significativas quanto ao risco de desenvolver pré-eclâmpsia (19 estudos; 2.402 gestantes; RR 0,99; IC 95% 0,84-1,18), de morte fetal ou neonatal ou de nascimento de prematuros¹³. Assim, atualmente, não existem recomendações para o tratamento da hipertensão leve na gestação (nível de evidência Ia; grau de recomendação A).

Quanto ao tratamento agudo dos níveis pressóricos elevados na gravidez, há um consenso geral que a terapia anti-hipertensiva deve ser instituída. Entretanto, a melhor droga para essa finalidade ainda permanece incerta. Em

uma revisão sistemática comparando os vários agentes utilizados para o tratamento da emergência hipertensiva, concluiu-se 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 saúde¹². Entretanto, o diazóxido, ketanserina 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, a hidralazina a nifedipina¹².

Magee et al, em 2003, realizaram uma metanálise comparando a hidralazina a outros agentes anti-hipertensivos. Observaram que a hidralazina, apesar das diferenças metodológicas dos estudos, foi associada a maior incidência de hipertensão grave, de hipotensão materna, de descolamento prematuro de placenta, de oligúria materna, de efeitos adversos sobre a frequência cardíaca fetal, de índice de Apgar baixo no primeiro minuto e de efeitos colaterais maternos do que outros agentes anti-hipertensivos²². Desta forma, eles sugerem que a nifedipina pode ser utilizada com vantagens em relação à hidralazina (nível de evidência Ia; grau de recomendação A).

Assim, sabe-se que o tratamento da emergência hipertensiva e o não tratamento da pré-eclâmpsia leve é recomendado (nível de evidência Ia; grau de recomendação A). Enquanto que, não foi encontrado estudos na literatura pesquisada, incluindo revisão sistemática, sobre o tratamento de manutenção na pré-eclâmpsia grave (Medline/Pubmed, LILACS/SciELO e Biblioteca Cochrane). Desta maneira, tem sido estimulada a realização desses ensaios clínicos.

Efeitos hemodinâmicos da nifedipina: Parâmetros clínicos maternos

Recentemente, alguns estudos foram realizados para avaliar os efeitos da nifedipina sobre o binômio materno-fetal. Quando comparada a nifedipina, como terapia anti-hipertensiva, com o repouso, sem a utilização de drogas hipotensoras, em 200 pacientes com pré-eclâmpsia leve, entre 26 e 36 semanas de gestação, observou-se que as gestantes que receberam nifedipina apresentaram a pressão arterial (diastólica e sistólica) menor em relação aos níveis pressóricos iniciais ou mesmo com o grupo controle (sem medicação anti-hipertensiva). Os dois grupos tiveram dias de hospitalização materna similar, não houve prolongamento da gestação e nem diferença significativa dos resultados dos exames da função renal materna. Além de

não ter sido encontrada diferença estatisticamente significativa quanto ao prognóstico perinatal, como peso ao nascer, número de dias de internamento na unidade de cuidados especiais, frequência cardíaca fetal, parâmetros da gasometria do cordão umbilical e incidência de RCIU e de prematuros²³.

Semelhantemente, quando se comparou o uso da nifedipina (60 mg/d) ao placebo durante sete dias em gestantes no terceiro trimestre com pré-eclâmpsia, observou-se que a nifedipina melhora a pré-eclâmpsia por diminuir a pressão arterial e melhorar a função renal sem efeitos sobre a resistência vascular da artéria umbilical²⁴.

Com relação aos efeitos da nifedipina sobre os parâmetros clínicos maternos, sabe-se que a droga causa uma diminuição significativa da pressão arterial sangüínea, com aumento da frequência cardíaca materna¹⁸.

Diante do exposto, a utilização da nifedipina na hipertensão tem sido comparada com o repouso, placebo, α -metildopa e hidralazina, sendo considerada um agente anti-hipertensivo efetivo e seguro na gravidez. Entretanto, ainda não se tem um consenso sobre os seus efeitos em melhorar o prognóstico materno e fetal, mesmo nas pacientes diagnosticadas com pré-eclâmpsia grave, podendo ser necessário o tratamento apenas durante a emergência hipertensiva.

Efeitos hemodinâmico da nifedipina: Dopplervelocimetria obstétrica

A restrição de crescimento fetal secundária à insuficiência placentária ocorre frequentemente nas gestações complicadas com as síndromes hipertensivas. Acredita-se que o aumento da pressão arterial na pré-eclâmpsia seja um mecanismo compensatório para vencer a resistência útero-placentária, favorecendo o crescimento fetal. Assim, se ocorrer uma redução da pressão sangüínea materna, acompanhada de diminuição na pressão de perfusão uterina, ocorrerá redução do fluxo uterino com diminuição do oxigênio ao feto. Esse efeito pode ser exacerbado nas pacientes com pré-eclâmpsia que tem um volume sangüíneo diminuído⁸.

A nifedipina atravessa a barreira placentária, sendo necessário determinar os seus efeitos hemodinâmicos sobre o fluxo útero-placentário e feto-placentário. Tais efeitos apresentam resultados contraditórios em animais. Experimentos em ratas prenhas hipertensas não evidenciaram significativa alteração no fluxo sangüíneo uterino com a nifedipina, a despeito da redução na resistência vascular placentária. Entretanto, em outro estudo evidenciou-se em carneiros uma significativa queda da pressão sangüínea materna com diminuição do fluxo sangüíneo uterino, sen-

do essa redução, provavelmente, temporária. Em ambos os estudos, observou-se que houve uma tendência a hipoxemia e a acidose fetal com o uso da nifedipina.

Em humanos, quando a nifedipina foi utilizada no tratamento da hipertensão aguda grave na gravidez, a onda de velocidade dopplervelocimétrica na artéria uterina permaneceu inalterada²⁵. Da mesma forma, observou-se que não houve diferença significativa com o uso crônico da droga, após quatro dias de tratamento da pré-eclâmpsia, avaliando-se o índice de resistência através da dopplervelocimetria²⁶, mesmo em gestantes normotensas²⁷, ou em gestantes utilizando a nifedipina como tocolítico. Da mesma forma, utilizando um isótopo radioativo, também não se encontrou alteração significativa da alteração no fluxo útero-placentário após uma dose de nifedipina²⁸.

Comparando-se as gestantes com hipertensão que apresentaram redução da relação S/D, através da dopplervelocimetria da artéria uterina, com as gestantes em que não houve diminuição da relação S/D na mesma artéria, observaram que nas gestantes em que a nifedipina ocasionou uma queda da relação S/D na artéria uterina, houve diferença significativa quanto ao peso ao nascer (3.480 + 440 g x 2.700 + 480 g), menor incidência de cesarianas e partos mais tardios (7,4 + 4,2 dias x 3,2 + 1,7 dias) em relação às gestantes que não apresentaram alteração da relação S/D na artéria uterina. Apesar de este estudo ter encontrado interessantes diferenças, ressalta-se o seu pequeno número de participantes²⁹.

Estudos *in vitro* têm mostrado que a nifedipina apresenta um efeito vasodilatador sobre os vasos umbilicais e da placa coriônica, sugerindo redução da resistência vascular na circulação feto-placentária. Utilizando um segmento do cordão umbilical de 30 gestantes de baixo risco observou-se que a nifedipina apresentou efeito vasodilatador mais potente na artéria umbilical quando comparada a sulfato de magnésio, hidralazina e labetalol. Não ocorreu vasodilatação na artéria umbilical com a α -metildopa³⁰.

Observou-se ainda que a nifedipina ocasionou diminuição da resistência vascular mais potente, quando comparada com a nicardipina, a nimodipina, a fenitoína, o sulfato de magnésio e a hidralazina. A hidralazina apresentou efeito mínimo sobre a resistência vascular. Entretanto, em humanos não se verificaram mudanças no fluxo da artéria umbilical com o uso da nifedipina utilizada para o tratamento da hipertensão ou do trabalho de parto prematuro^{24-26,29}.

Estudando o efeito da nifedipina sobre a circulação fetal através da dopplervelocimetria, não foram observadas mudanças significativas no fluxo sangüíneo da artéria aorta descendente ou na artéria carótida interna²⁶. Na artéria cerebral média fetal também não se encontrou dife-

rença significativa após a administração da nifedipina em gestantes normotensas²⁹.

Diferentemente, outros autores evidenciaram diminuição do índice de pulsatilidade da artéria cerebral média fetal após 24 e 48 h e do índice de resistência após 24 h de tocólise com a nifedipina oral ($p < 0,0001$; IC 95% 0,04-0,06)³¹.

CONCLUSÃO

O tratamento hipotensor das gestantes com pré-eclâmpsia grave ainda permanece incerto. Entretanto, quando indicado, a nifedipina pode ser utilizada para o tratamento das gestantes com síndromes hipertensivas da gravidez, devendo ser utilizada com precaução quando associada ao sulfato de magnésio.

Quanto aos possíveis efeitos da nifedipina sobre a circulação útero-placentária e feto-placentária, avaliados através da dopplervelocimetria, provavelmente a droga apresenta efeitos mínimos. Entretanto, estudos posteriores são necessários para determinar se há mudança dos índices dopplervelocimétricos com a utilização da nifedipina nas pacientes com pré-eclâmpsia.

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. Ministério da Saúde: Secretaria de Políticas de Saúde. Área Técnica da Saúde da Mulher. Manual dos Comitês de Mortalidade Materna. 2ª ed. Brasília; 2002.
2. YANKOWITZ J: Pharmacologic treatment of hypertensive disorders during pregnancy. *J Perinat Neonat Nurs* 2004;18:230-240
3. FERRÃO MHL, PEREIRA ACL, GERSGORIN HCTS, PAULA TAA, CORRÊA RRM, CASTRO ECC: Efetividade do tratamento de gestantes hipertensas. *Rev Assoc Med Bras* 2006;52:390-4
4. CONSTANTINE G, BEEVERS DG, REYNOLDS AL, LUESLEY DM: Nifedipine as a second line antihypertensive drug in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:1136-42
5. Food and Drug Administration: Pregnancy categories for prescription drugs. *FDA Drug Bull* 1982;12:24-5
6. ROSENTHAL T, OPARIL S: The effect of antihypertensive drugs on the fetus. *J Hum Hypertens* 2002;16:293-8
7. BORTOLUS R, RICCI E, CHATENOU L, PARAZZINI F: Nifedipine administered in pregnancy: effect on the development on children at 18 months. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:792-4
8. SMITH P, ANTHONY J, JOHANSON R: Nifedipine in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:299-307
9. MAGEE LA, SCHICK B, DONNENFELD AE et al: The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:823-8
10. 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
11. MAGEE LA, MIREMADI S, LI J et al: Therapy with both magnesium sulfate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:153-163
12. 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 1
13. ABALOS E, DULEY L, STEYN DW, HENDERSON-SMART DJ: Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software. 2007;Issue 1
14. KING JF, FLENADY VJ, PAPANSONIS DNM, DEKKER GA, CARBONNE B: Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Oxford: Update Software. 2007;Issue 1
15. BERNUCCI L, HENRÍQUEZ M, DÍAZ P, RIQUELME G: Diverse calcium channel types are present in the human placental syncytiotrophoblast basal membrane. *Placenta* 2006;27:1082-95
16. LEVIN AC, DOERING PL, HATTON RC: Use of nifedipine in the hypertensive diseases of pregnancy. *Ann Pharmacother* 1994;28:1371-8
17. The Magpie Trial Group: Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulfate? The Magpie Trial: a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1877-90
18. WALSS RODRIGUEZ RJ, DOMINGUEZ REM: Efecto de la nifedipina sobre la frecuencia cardíaca fetal em pacientes preeclámpicas. *Ginecol Obstetr México* 1991;59:81-4
19. GRUPPO DI STUDIO IPERTENSIONE IN GRAVIDANZA: Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:718-722
20. JAYAWARDANA J, LEKANGE N: A comparison of nifedipine with methyl dopa in pregnancy induced hypertension. *Ceylon Med J* 1994;39:87-90
21. FENAKEL K, FENAKEL G, APPELMAN ZVI et al: Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1991;77:331-7
22. MAGEE LA, CHAM C, WATERMAN EJ, OHLSSON A, VON DADELSZEN P: Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003;327:955-960
23. SIBAI BM, BARTON JR, AKL S et al: A randomized prospective comparison of nifedipine and bed rest versus bed rest alone in the management of preeclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:879-84
24. ISMAIL AAA, MEDHAT I TAWFIC TAS, KHOLEIF A: Evaluation of calcium-antagonist (Nifedipine) in the treatment of pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 1993;40:39-43
25. HANRETTY KP, WHITTLE MJ, HOWIE CA, RUBIN PC: Effect of nifedipine on Doppler flow velocity waveforms in severe pre-eclampsia. *Br Med J* 1989;299:1205-6
26. MORRETTI MM, FAIRLIE FM, AKL S et al: The effect of nifedipine therapy on fetal and placental doppler waveforms in

preeclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1844-8

27. THALER I, WIENER Z, MANOR D, ITSKOVITZ J: Effect of calcium channel bloker nifedipine on uterine artery flow velocity waveforms. *J Ultrasound Med* 1991;10:301-4

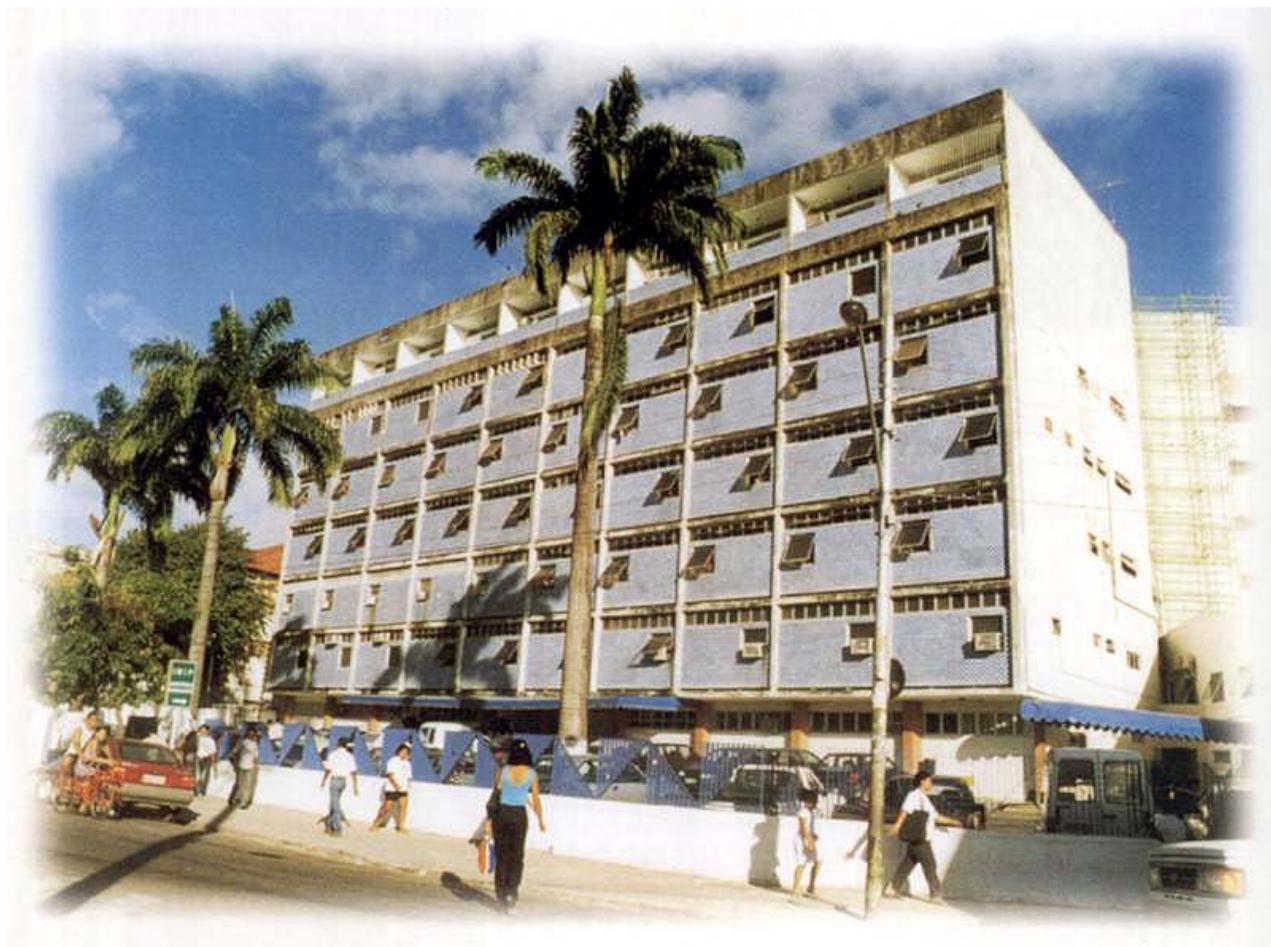
28. LINDOW SW, DAVIES N, DAVEY DA, SMITH JA: The effect of sublingual nifedipine on uteroplacental blood flow in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:1276-81

29. PIRHONEN JP, ERKKOLA RU, EKBLAD UU, NYMAN L: Single dose of nifedipine in normotensive pregnancy: nifedipine

concentrations, hemodynamic responses, and uterine and fetal flow velocity waveforms. *Obstet Gynecol* 1990; 76:807-11

30. HOULIHAN DD, DENNEDY MC, RAVIKUMAR N, MORRISON JJ: Anti-hypertensive therapy and the fetoplacental circulation: affects on umbilical artery resistance. *J Perinat Med* 2004;32:315-9

31. GUCLU S, GOL M, SAYGILI U et al: Nifedipine therapy for preterm labor: effects on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler parameters in the first 48 hours. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:403-8



Instituto Materno Infantil Fernando Figueira, Recife