



## ARTIGO DE REVISÃO

# Hipertensão arterial na grávida: o atual estado da arte

Sérgio Barra\*, Maria do Carmo Cachulo, Rui Providência, António Leitão-Marques

*Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal*

Recebido a 14 de abril de 2011; aceite a 25 de janeiro de 2012

Disponível na Internet a 12 maio 2012

### PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão gestacional;  
Pré-eclâmpsia;  
Predição;  
Fisiopatologia;  
Terapêutica anti-hipertensora

**Resumo** A hipertensão arterial (HTA) na gravidez complica 6 a 8% das gestações e inclui 4 principais formas de apresentação: HTA crónica, que antecede a gravidez ou é documentada antes das 20 semanas de gestação, pré-eclâmpsia (PE) / eclâmpsia, HTA crónica com PE sobreposta e HTA gestacional. A HTA gestacional define-se como uma elevação significativa da pressão arterial após as 20 semanas de gestação em gestantes previamente normotensas, atingindo valores superiores a 140/90 mmHg. Quando os valores de pressão arterial se mantêm acima de 160/110 mmHg de forma sustentada, é considerada grave. A pré-eclâmpsia (PE) define-se pela presença de proteinúria ( $\geq 300$  mg/24 horas) em gestante com HTA. As síndromes hipertensivas da gravidez encontram-se entre as principais causas de morbimortalidade materno-fetal, sendo que a terapêutica anti-hipertensora faz parte do arsenal terapêutico utilizado na prevenção das suas graves complicações. Apesar do papel da insuficiência útero-placentária por deficiente migração dos trofoblastos para as artérias espiraladas ser universalmente aceite, a fisiopatologia da PE permanece ainda parcialmente uma incógnita e reúne alguma controvérsia. Historicamente, não são conhecidas formas suficientemente eficazes de predição e prevenção da PE, pelo que a investigação nesta área assume particular importância. Esta revisão visa primariamente avaliar os avanços científicos mais recentes nas áreas da fisiopatologia da HTA gestacional e, em particular, da PE e das novas formas de predição desta patologia. Concomitantemente, apresentamos informação sumária recente acerca do diagnóstico, prevenção e tratamento anti-hipertensor na PE.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

### KEYWORDS

Pregnancy-induced hypertension;  
Pre-eclampsia;  
Prediction;  
Pathophysiology;  
Antihypertensive therapy

### Hypertension in pregnancy: The current state of the art

**Abstract** Hypertension complicates 6-8% of pregnancies and includes the following four conditions: hypertension preceding pregnancy or documented before the 20th week of gestation; pre-eclampsia (PE) / eclampsia; chronic hypertension with superimposed pre-eclampsia; and gestational hypertension. The latter is defined as a significant rise in blood pressure after the 20th week of pregnancy in previously normotensive women, to over 140/90 mmHg. When blood pressure remains above 160/110 mmHg, it is considered severe. PE is defined as the presence

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [sergionbarra@gmail.com](mailto:sergionbarra@gmail.com) (S. Barra).

of proteinuria ( $\geq 300$  mg/24 h) in pregnant women with hypertension. The hypertensive syndromes of pregnancy are among the leading causes of maternal and fetal morbidity and mortality and anti-hypertensive treatment is part of the therapeutic arsenal used to prevent serious complications. Although the role of utero-placental insufficiency due to deficient migration of trophoblasts to the spiral arteries is universally accepted, the pathophysiology of PE remains largely unknown and is the subject of debate. No effective ways of predicting or preventing PE have been found, which highlights the need for further research in this field. This review aims primarily to evaluate recent advances in our understanding of the pathophysiology of gestational hypertension and especially PE, and new ways of predicting PE. Additionally, we present a brief review on the diagnosis, prevention and treatment of PE.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Cardiologia Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introdução

As síndromes hipertensivas da gravidez são a principal causa de morbimortalidade materno-fetal no mundo desenvolvido<sup>1,2</sup>, ocorrendo em cerca de 8% das gestantes. Múltiplos trabalhos têm sido desenvolvidos com o propósito de prestar esclarecimentos acerca da apresentação variável e natureza sistêmica da pré-eclâmpsia (PE) e outros distúrbios hipertensivos da gravidez<sup>3,4</sup>. Porém, a literatura disponível até ao momento revela alguma controvérsia relativamente às peculiaridades do tratamento anti-hipertensivo em gestantes de risco, à farmacologia, eficácia e perfil de segurança de alguns dos fármacos disponíveis e sobretudo aos melhores métodos de deteção dos grupos de risco, predição e prevenção de complicações.

Quarenta por cento das gestantes que desenvolvem eclâmpsia não apresentam hipertensão e/ou proteinúria na semana antecedente, reforçando a necessidade do estabelecimento de métodos preventivos<sup>5</sup>.

As síndromes hipertensivas são também causa de morbimortalidade perinatal, geralmente motivada por restrição do crescimento intrauterino (fruto de insuficiência útero-placentária) e complicações secundárias à prematuridade<sup>6</sup>. Mesmo a HTA leve se associa a um maior risco de prematuridade e de neonatos pequenos para a idade gestacional<sup>7</sup>.

Apesar de todo o conhecimento acumulado sobre a sua fisiopatologia, a etiologia da PE persiste ainda insuficientemente esclarecida. A elevação da pressão arterial em casos de PE poderá ser encarada como mecanismo compensatório da diminuição do fluxo sanguíneo materno-fetal<sup>8</sup>. Diversos estudos têm sugerido uma eventual implicação do gene da síntese do óxido nítrico e do sistema HLA na génese da pré-eclâmpsia, achados que são englobados num amplo espectro de respostas imunológicas maternas ao trofoblasto, com consequente má adaptação placentária, ativação da cascata inflamatória e disfunção endotelial<sup>4</sup>.

A necessidade da instituição de tratamento na emergência hipertensiva é consensual, porém não é ainda claro qual a melhor droga a utilizar e qual a importância do tratamento anti-hipertensivo de manutenção e do tratamento da HTA não grave, do ponto de vista do binómio materno-fetal.

## Objetivos e métodos

O objetivo desta revisão consistiu numa avaliação sumária da evidência atual no diagnóstico, fisiopatologia,

predição, prevenção e tratamento da HTA na grávida. Foi dado destaque a estudos de investigação mais recentes nesta área, nomeadamente a propósito da fisiopatologia, prevenção e deteção dos grupos de risco e terapêuticas anti-hipertensoras em gestantes com hipertensão grave, analisando a evidência científica disponível acerca da eficácia e segurança dos fármacos disponíveis.

Foram revistas *guidelines* de atuação na HTA na grávida, com particular relevo para as da Sociedade Canadense de Obstetrícia e Ginecologia, *British Columbia Reproductive Care Program*, *National Institute for Health and Clinical Excellence (UK)* e *World Health Organization (WHO)*. Foram pesquisados os bancos de dados *Medline*, *Pubmed* e *Biblioteca Cochrane* para pesquisa de evidência científica mais recente. Utilizaram-se os seguintes descritores para pesquisa, na língua inglesa: *Eclampsia*, *pre-eclampsia*, *hypertension/pregnancy*, *pre-eclampsia/prevention*, *gestational hypertension*, *hypertensive disorders of pregnancy*. Os conceitos explorados foram o diagnóstico, avaliação, classificação, predição (usando marcadores clínicos ou laboratoriais), prevenção, prognóstico e tratamento.

## Diagnóstico e classificação

A classificação das síndromas hipertensivas da gravidez baseia-se nas duas manifestações mais comuns da PE: HTA e proteinúria. Assim, a avaliação dos valores tensionais e medição da proteinúria assumem particular importância, sendo exigíveis métodos rigorosos de determinação das mesmas.

De acordo com as recomendações das Sociedades Canadense e Britânica de HTA, a medição da pressão arterial numa mulher grávida deve respeitar os seguintes aspetos:

- Paciente sentada a 45° e com o braço ao nível da região precordial;
- Utilização de *cuff* de dimensões apropriadas;
- Utilização de esfigmomanómetro manual. Aparelhos automáticos tendem a subestimar os valores de pressão arterial sistólica e diastólica em 5-15 mm Hg. A aplicabilidade deste tipo de aparelhos não foi avaliada em mulheres grávidas com suspeita de PE ou PE confirmada (com exceção de um reduzido número de marcas), pelo que a sua utilização se deveria limitar à simples avaliação da variabilidade tensional em gestantes de baixo risco<sup>9,10</sup>.

Naquelas de elevado risco, a avaliação tensional com esfigmomanômetro de mercúrio é a forma indicada;

- Os Sons de Korotkoff fase v deverão indicar os valores da pressão arterial diastólica<sup>11</sup>;
- A utilização de métodos de avaliação ambulatoria da PA em mulheres grávidas normotensas ou com HTA ligeira não foi, até hoje, alvo de estudos clínicos randomizados e desconhece-se qual o seu impacto, em termos de desfecho materno-fetal<sup>12</sup>.

A HTA gestacional poderá ser definida pela obtenção de PA sistólica igual ou superior a 140 mm Hg e/ou PA diastólica igual ou superior a 90 mm Hg, em duas ou mais ocasiões, após a vigésima semana de gestação em mulheres previamente normotensas. As avaliações tensionais usadas para o estabelecimento do diagnóstico deverão distanciar-se um mínimo de 4 a 6 horas e um máximo de 7 dias.

A PA diastólica é uma preditora mais eficaz de eventos adversos na gravidez do que a PA sistólica e o valor previamente referido (90 mm Hg) representa o nível acima do qual se verifica elevação da morbidade perinatal na HTA não proteinúrica<sup>13</sup>. A HTA grave traduz valores de PA sistólica  $\geq 160$  mmHg ou PA diastólica  $\geq 110$  mmHg, obrigando a repetição da medição 15 minutos, após a primeira avaliação para confirmação dos valores. Estes valores foram selecionados pela evidência do aumento significativo de risco

de acidente vascular cerebral em gestantes com valores de PA acima dos mesmos<sup>14</sup>.

Tal como com a medição da PA, também a avaliação da proteinúria deverá seguir determinadas recomendações.

- Todas as mulheres grávidas deverão ser avaliadas para a possível ocorrência de proteinúria;
- Quando o grau de suspeição de pré-eclâmpsia é baixo, poderá ser usada uma fita-teste. Perante resultado negativo/inconclusivo na avaliação por fita-teste, uma avaliação mais fidedigna (*ratio* proteína/creatinina na urina de 24 horas) é recomendada quando o grau de suspeição clínica é elevado.

O diagnóstico de proteinúria é sugerido pela presença de 2+ na fita-teste e confirmado pela obtenção de valores superiores a 0,3 g/dL, em urina de 24 horas, ou *ratio* proteína (mg) / creatinina (mmol) superior a 30, em amostra de urina. Importa reter, no entanto, que as complicações de órgão-alvo da PE poderão ocorrer na ausência de proteinúria significativa. Vinte por cento% das gestantes que desenvolvem eclâmpsia apresentam unicamente HTA na semana que antecede a primeira convulsão, 10% apresentam apenas proteinúria e outros 10% não desenvolvem HTA ou proteinúria<sup>15</sup>.

A Tabela 1 traduz a classificação proposta pela Sociedade Canadiana de Hipertensão e validada pela *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*:

**Tabela 1** Classificação proposta pela Sociedade Canadiana de Hipertensão

Classificação	Definição
<b>A – HTA pré-existente</b>	HTA diastólica de início prévio ao início da gravidez ou que surge nas primeiras 20 semanas de gestação (pode associar-se a proteinúria).
- <i>Essencial</i> ---->	Primária.
- <i>Secundária</i> ---->	Secundária a doença renal, feocromocitoma, Cushing.
<b>B – HTA gestacional</b>	HTA diastólica de início após as 20 semanas de gestação.
1 - <i>Sem proteinúria</i> ---->	Excreção proteica em urina de 24 horas inferior a 0,3 g/dL.
a - <i>Sem complicações</i>	
b - <i>Com complicações</i> ---->	Convulsões (eclâmpsia), PA diastólica muito alta (> 110 mm Hg), trombocitopenia, oligúria, edema pulmonar agudo, lesão hepática, náusea grave, cefaleia frontal, distúrbios visuais, dor abdominal persistente no quadrante superior direito, síndrome HELLP, ausência ou reversão do fluxo arterial umbilical telediastólico, <i>oligohidramnios</i> , <i>abruptio placentae</i> , atraso do crescimento fetal intra-uterino.
2 - <i>Com proteinúria</i> ---->	Excreção proteica em urina de 24 horas superior a 0.3 g/dL (correspondente à denominação de «pré-eclâmpsia»).
a - <i>Sem complicações</i>	
b - <i>Com complicações</i> ---->	As mesmas de B1b, às quais se acrescentam a ocorrência de proteinúria superior a 3 g/dL em urina de 24 horas, em particular na presença de hipoalbuminemia (albumina < 18 g/L)
<b>C – HTA pré-existente + sobreposição de HTA gestacional com proteinúria</b>	HTA pré-existente (definida em A) associada a agravamento adicional dos valores de PA e proteinúria > 0,3 g/dL após as 20 semanas de gestação (HTA crónica com pré-eclâmpsia sobreposta).
<b>D – Não classificável previamente aos 42 dias pós-parto</b>	HTA com ou sem manifestações sistémicas, com o primeiro registo de PA a ser efectuado após as 20 semanas de gestação. Re-avaliação dos valores tensionais é necessária após os 42 dias pós-parto, com re-classificação em HTA gestacional com ou sem proteinúria ou HTA pré-existente, consoante a ausência ou presença de HTA, respectivamente.

**Tabela 2** Hipertensão arterial na grávida: classificação proposta pela ICD – International Classification of Diseases

O10	HTA pré-existente complicando gravidez, parto e puerpério
O11	HTA pré-existente com proteinúria sobreposta
O12	Edema e proteinúria gestacionais sem HTA
O13	HTA gestacional sem proteinúria significativa
O14	HTA gestacional com proteinúria significativa
O14.1	Pré-eclâmpsia grave
O15	Eclâmpsia
O16	HTA materna não enquadrável nos pontos anteriores

Uma classificação simplificada é proposta pela ICD – *International Classification of Diseases* (Tabela 2).

### Fisiopatologia

Apesar de ser causa importante de morbimortalidade materno-fetal, os mecanismos envolvidos na patogênese da hipertensão gestacional não foram ainda totalmente esclarecidos. Estudos desenvolvidos na última década trouxeram novos dados, sugerindo que o evento inicial na HTA gestacional seria a redução da perfusão útero-placentária como resultado da deficiente capacidade de invasão das arteríolas espiraladas pelo citotrofoblasto extraviloso, com conseqüente redução do afluxo de sangue ao espaço interviloso. A isquemia placentária daí resultante levaria à ativação/disfunção generalizada do endotélio vascular materno, com conseqüente estímulo à formação de endotelina e tromboxano, maior sensibilidade vascular à angiotensina II e diminuição da produção de óxido nítrico e prostaciclina. O *stress* oxidativo e o vasoespasmo sistêmico associados à disfunção endotelial complementarizam o modelo explicativo da lesão de órgão-alvo<sup>16</sup>. Um estudo de Gilbert JS et al. corroborou esta teoria, reforçando a associação entre isquemia/hipóxia placentária e a produção de moléculas como o fator de necrose tumoral alfa, autoanticorpos contra o receptor tipo 1 da angiotensina II, interleucina 6 e múltiplas moléculas antiangiogênicas, com conseqüente disfunção generalizada do endotélio vascular materno, produção de substâncias vasoconstritoras (endotelina, tromboxano e angiotensina II), espécies reativas de oxigênio (ROS) e diminuição da produção de substâncias vasodilatadoras<sup>17</sup>. Estas alterações levariam à HTA pelo compromisso da natriurese, elevação da resistência vascular periférica e endoteliose glomerular. Os autores reforçaram a necessidade de novos estudos com vista ao esclarecimento definitivo da conexão entre a isquemia placentária e as alterações cardiovasculares maternas, no sentido de potencializar o desenvolvimento de terapêuticas preventivas eficazes.

Stennet AK et al. acrescentaram novos dados à equação, sugerindo que as citocinas e ROS libertadas pela placenta alterariam a permeabilidade vascular e atravessariam a barreira hematoencefálica, modulando a atividade do sistema nervoso simpático e os mecanismos neuronais de controle da PA<sup>18</sup>. Novos dados foram também lançados por Furuya M et al., que sugeriram que a insuficiente invasão do leito

placentário pelos trofoblastos explicaria apenas parcialmente a ocorrência de HTA gestacional, sendo complementada pela: i) secreção aberrante de substâncias pró-inflamatórias para a circulação materna (como a endoglina, a forma solúvel do receptor 1 do fator de crescimento endotelial vascular [VEGF] e o inibidor endógeno da proteína angiogênica VEGF); ii) a lesão direta do endotélio pela pressão de cisalhamento do fluxo útero-placentário; iii) a ocorrência de hipoxia microfocal feto-placentária (de etiologia não esclarecida)<sup>19</sup>. O modelo de duas fases [deficiente placentação em período gestacional precoce (fase 1), seguida de disfunção endotelial sistêmica materna num período mais tardio (fase 2)] seria assim parcialmente questionado, sugerindo os autores que o compromisso da vasculogênese placentária não justificaria, por si só, o espectro clínico da PE.

Um estudo publicado em 2009 no *Journal of Experimental Medicine* que visava avaliar a possível associação entre a restrição do crescimento intrauterino em gestantes com HTA e os autoanticorpos agonistas dos receptores tipo 1 da angiotensina II sugeriu um efeito deletério direto destes autoanticorpos no desenvolvimento fetal com capacidade de modulação da apoptose de células placentárias e células do trofoblasto<sup>20</sup>. Shah DM corroborou esta ideia, acrescentando que também a redução dos níveis do fator de crescimento endotelial vascular e dos fatores de crescimento placentários (por via do aumento da forma solúvel da cínase da tirosina tipo 1, proteína antiangiogênica) teriam um papel importante no desenvolvimento da proteinúria e outras manifestações renais da pré-eclâmpsia<sup>21</sup>.

Um estudo desenvolvido por Wang X. et al. trouxe alguma controvérsia adicional, sugerindo um certo afastamento entre a disfunção endotelial observada na PE e a restrição do crescimento fetal mediada por alterações do fluxo arterial umbilical. De facto, o plasma de gestantes com doença vascular placentária não afetou a expressão endotelial da síntese do óxido nítrico *in vitro*, o que levou o autor a sugerir que a patologia vascular placentária seria o evento primário e que a redução da circulação útero-placentária seria secundária àquela<sup>22</sup>. Na sequência destes achados, novos estudos foram efetuados para confirmar esta ideia. Aardema MW et al. colocaram também a possibilidade da existência de outros fatores implicados na fisiopatologia da hipertensão gestacional e PE, para além da deficiente placentação. O seu estudo visava demonstrar que a HTA gestacional e PE, de início precoce e associada a complicações, seria causada por deficiente placentação (dilatação insuficiente das arteríolas espiraladas com subseqüente redução da perfusão útero-placentária), contrariamente ao que sucederia na ausência de qualquer tipo de complicação. Foi avaliado o índice de pulsatilidade da artéria uterina (índice de resistência ao fluxo de sangue na circulação útero-placentária) por Doppler, verificando-se que o índice era francamente elevado nas gestantes com PE complicada, sendo normal naquelas com *outcome* favorável, o que sugeriu que a deficiente placentação se verificaria apenas nos casos com *outcome* desfavorável, conferindo marcada heterogeneidade à fisiopatologia das síndromas hipertensivas da gravidez<sup>23</sup>.

Esta última teoria foi definitivamente corroborada por Cross JC, que sugeriu que a PE poderia ser iniciada por, pelo menos, 3 mecanismos independentes: HTA materna pré-existente exacerbada pela gravidez, níveis elevados



de angiotensina II na circulação materna por produção exagerada de renina pela placenta (denominado sistema renina-angiotensina placentário) e patologia placentária primária, impedindo este órgão de contribuir para a normal adaptação cardiovascular da gravidez. A identificação de alterações genéticas seria apenas possível após uma correta separação da patologia nos seus diferentes subtipos, consoante o mecanismo etiológico<sup>24</sup>.

O estudo genético poderá ter um papel importante no futuro, sendo já conhecidas algumas mutações do gene do angiotensinogênio que poderão associar-se a maior predisposição materna para a HTA gestacional<sup>19</sup>.

### Predição do risco de pré-eclâmpsia

Um bom teste de predição do risco de desenvolvimento de PE deveria ser simples, rápido, não invasivo, de baixo custo e de fácil aplicação. Os resultados deveriam ser fidedignos, reprodutíveis, com boa sensibilidade e especificidade. Idealmente, deveria proporcionar uma oportunidade para intervenção terapêutica preventiva precoce.

A capacidade de predição da PE, com razoável margem temporal relativamente ao início dos sintomas, conheceu alguns avanços na última década. Porém, estes avanços não foram significativos, desconhecendo-se atualmente a melhor forma de prever esta complicação gestacional.

Existem vários marcadores de risco para PE, incluindo a história pessoal ou familiar de HTA gestacional ou PE, HTA pré-existente, idade materna avançada na primeira gestação, obesidade materna<sup>25</sup>, antecedentes de nefropatia e/ou trombofilia (heterozigotia para o fator V de Leiden, síndrome de anticorpo antifosfolipídico, mutações do gene da protrombina)<sup>26</sup>. Nenhum destes marcadores ou fatores de risco assume valor preditivo positivamente elevado para poder ser usado de forma isolada.

A investigação realizada nos últimos anos levantou a possibilidade de se conseguir razoável predição do risco de PE, pela avaliação dos valores séricos de determinadas substâncias ou moléculas envolvidas na patogénese desta doença e/ou pela avaliação das características do fluxo da artéria uterina por Doppler.

Um estudo de Boulanger et al. reforçou a necessidade de serem obtidos métodos rápidos e fidedignos de quantificação dos níveis de proteínas antiangiogénicas como as formas solúveis da cinase da tirosina 1 e da endoglina, produzidas em excesso pela placenta na fase que antecede as manifestações clínicas da PE<sup>27</sup>. Baweja S et al. demonstraram que a quantificação da albumina urinária por cromatografia líquida de alta sensibilidade permitiria a aplicação do *ratio* albumina: creatinina em amostra de urina de forma significativamente mais fidedigna do que aquela obtida pelo método *standard* de avaliação da albuminemia. Segundo os autores, um *ratio* > 35,5 mg/mmol conseguiria prever o risco de PE antes do início das manifestações clínicas<sup>28</sup>.

Múltiplos estudos envolvendo a avaliação por Doppler do fluxo da artéria uterina, concretamente a quantificação de índices de resistência ao fluxo (como o índice de pulsatilidade) e a deteção de *notching* no espectro obtido por Doppler pulsado, sugeriram que esta poderia ser uma forma

eficaz de prever o risco de PE<sup>29</sup>. Robson SC et al. relataram um maior valor desta técnica no segundo trimestre e uma capacidade adicional (embora de reduzido valor) de predição do risco de restrição de crescimento intrauterino<sup>30</sup>. Papageorghiou AT et al. complementaram estes achados, referindo que a aplicação do Doppler na avaliação do fluxo uterino poderia detetar as gestantes que beneficiariam da medição sérica de marcadores bioquímicos<sup>31</sup>. Apesar do entusiasmo associado a estes estudos, foi reforçada a insuficiência da aplicação isolada do estudo Doppler pelo facto de apenas conseguir explicar 40-60% dos casos de PE e 20% dos casos de restrição de crescimento intrauterino<sup>32</sup>. De qualquer forma, se complementado pela avaliação (no primeiro trimestre) de marcadores séricos envolvidos na fisiopatologia da PE, em particular a proteína placentária 13, fator de crescimento placentário, VEGF e forma solúvel da cinase da tirosina 1, poderia ser possível prever até 90% dos casos de PE grave, com uma taxa de falsa positividade a rondar os 9%<sup>33</sup>.

Apesar da ausência de estudos randomizados demonstrando benefício da monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA) na predição do risco de PE, alguns autores recomendam a realização seriada deste exame, baseando-se em múltiplos estudos observacionais e estudos de reduzida escala já realizados. Um estudo publicado nos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* concluiu que alguns dos dados fornecidos pelo MAPA teriam valor preditivo para hipertensão gestacional, nomeadamente a carga pressórica diastólica em vigília, as cargas pressóricas sistólica e diastólica nocturnas, a variabilidade pressórica e a pressão máxima diastólica durante o sono. Em particular, a pressão arterial diastólica máxima no MAPA no período noturno superior a 64 mmHg apresentou *odds ratio* de 6 para hipertensão gestacional com sensibilidade de 80% e especificidade de 60%<sup>34</sup>.

A Organização Mundial de Saúde iniciou há poucos anos um estudo observacional prospetivo de larga escala para avaliar a potencial utilidade da determinação dos níveis de duas moléculas anti-angiogénicas (formas solúveis da endoglina e cinase da tirosina-1) e uma molécula angiogénica (fator de crescimento placentário) na predição do risco de PE. A possibilidade teórica de eventual reversão do desequilíbrio angiogénico na PE pela adição de fatores angiogénicos exógenos e consequente correção da síndrome da PE é o objetivo final deste tipo de investigação.

Na ausência de um teste capaz de prever isoladamente o risco de PE, modelos multivariados foram elaborados, embora sem particular sucesso até ao momento. Tem sido dado destaque a um modelo desenvolvido recentemente por Peter von Dadelszen et al. e que se encontra atualmente em fase avançada de investigação. O modelo fullPIERS, como é denominado, desenvolvido após estudo prospetivo multicêntrico envolvendo gestantes admitidas em centros terciários por PE ou que desenvolveram PE após a admissão, e apresentado à comunidade científica pela primeira vez em janeiro de 2011, mostrou-se capaz de prever com elevada fidedignidade a ocorrência de *outcome* desfavorável (mortalidade materna ou outra complicação da PE) nas primeiras 48 horas após a randomização, mantendo capacidade significativa até ao fim dos primeiros 7 dias. Este modelo traz uma nova esperança ao permitir a deteção das gestantes de risco até 7 dias antes da ocorrência de complicações, permitindo dessa forma a aplicação de medidas preventivas e terapêuticas

agressivas<sup>35</sup>. Em breve, poderá conhecer-se o modelo de forma mais detalhada.

## Prevenção e tratamento

Investigação ampla foi dedicada à prevenção da PE, porém as principais recomendações atuais visam primariamente a prevenção das complicações da PE. A hipertensão gestacional não grave pode ter papel adaptativo. Por exemplo, a morbidade neonatal é inferior e o desenvolvimento neurológico mais favorável em bebês de baixo peso para a idade gestacional, cujas Mães apresentaram HTA ligeira *versus* na ausência de HTA.

Múltiplos estudos têm avaliado o potencial preventivo de algumas terapêuticas. Foi proposta a utilidade da inibição da fosfodiesterase tipo 5 placentária na reversão da vasoconstrição placentária que está na origem da isquemia/hipoxia da mesma<sup>36</sup>. O uso de ácido acetilsalicílico (AAS) em baixa dose (75-100 mg) é aceite como terapêutica preventiva da PE em gestantes de risco (com HTA gestacional, diabetes *mellitus* gestacional ou antecedentes de PE)<sup>37</sup>. A dose de AAS deverá ser individualizada consoante os resultados de testes de avaliação da função plaquetária<sup>38</sup>. Alguns agentes anti-hipertensores inibem igualmente a ativação plaquetária na HTA essencial, pelo que o seu benefício na HTA gestacional ultrapassa a simples redução da PA.

A suplementação com cálcio é benéfica em casos de baixa ingestão de cálcio e em gestantes de elevado risco de desenvolvimento precoce de complicações. A suplementação com antioxidantes (vitaminas C e E), zinco, melatonina, coenzima Q10, ômega 3 e proteína não mostrou qualquer benefício até ao momento, pelo que o seu uso não é recomendando.

A Tx-HTA não previne a ocorrência de PE ou as complicações associadas a esta, porém reduz em quase 50% a incidência de HTA grave em gestantes com HTA ligeira-moderada. Não pode ser recomendada especificamente para a prevenção da PE até que seja demonstrado que a redução da PA materna não é contrabalançada por um impacto negativo no *outcome* fetal.

A HTA grave (PA > 160/110 mm Hg) deve ser tratada com o intuito de reduzir a morbimortalidade materna. A maioria das gestantes com HTA severa terá PE e quase todas terão apresentado PA normais até um passado recente. Como tal, esta elevação da PA é considerada uma urgência. O Labetalol, a Nifedipina e a Hidralazina são os fármacos recomendados para o tratamento da HTA gestacional grave e cujo objetivo inicial visa atingir valores de PA < 160/110 mm Hg (Tabela 3).

O nitroprussiato de sódio é um fármaco de última linha pelo que apenas deverá ser usado se todas as outras medidas falharem na obtenção de valores de PA < 160/110 mm Hg.

O tratamento da HTA não severa (PA 140-159 / 90-109 mm Hg) visa obter valores de PA 130-155 / 80-105 mm Hg ou 130-139 / 80-89 mm Hg em gestantes com comorbilidades nefrocardiológicas. O tratamento inicial deve ser feito com metildopa, labetalol, outros betabloqueantes (como o metoprolol, pindolol e propranolol; o atenolol não é recomendado, embora não seja ainda conhecido o motivo pelo qual este agente, contrariamente aos betabloqueadores anteriormente listados, se associa a atraso do crescimento

**Tabela 3** Fármacos recomendados para o tratamento da HTA gestacional grave

Agente	Dose	Informação adicional
Labetalol	20 mg ev + 20-80 mg ev a cada 30 minutos; ou 1-2 mg/minuto (máximo de 300 mg)	Pode causar bradicardia neonatal; contraindicações típicas dos betabloqueadores
Nifedipina	Cápsula de 5-10 mg po a cada 30 minutos	Em alternativa, podem ser usados comprimidos de libertação intermédia
Hidralazina	5 mg ev + 5-10 mg ev a cada 30 minutos; ou 0,5-10 mg/h ev (máximo de 20 mg ev)	Aumenta o risco de hipotensão materna

**Tabela 4** Fármacos recomendados para o tratamento da HTA não grave (PA 140-159 / 90-109 mm Hg)

Agente	Dose	Informação adicional
Metildopa	250-500 mg po bid-qid (máximo 2 g/dia)	Sem necessidade de dose de carga
Labetalol	100-400 mg po bid-tid (máximo 1200 mg/dia)	Contraindicações típicas dos betabloqueadores
Nifedipina	Cápsulas de libertação intermédia: 10-20 mg po bid-tid, máximo 180 mg/dia; cápsulas de libertação lenta: 20-60 mg po id	Cápsulas de libertação rápida estão contraindicadas pelo risco de hipotensão fetal

intrauterino) ou antagonistas dos canais do cálcio diidropiridínicos, por via oral (preferencialmente a Nifedipina de libertação lenta/intermédia). Os antagonistas dos recetores da angiotensina-II e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina estão contraindicados pela sua toxicidade (em particular, nefrotoxicidade). O uso de diuréticos tiazídicos após o primeiro trimestre não se associou a eventos materno-fetais adversos, porém igualmente não demonstrou ajudar a prevenir a PE ou hipertensão arterial grave (Tabela 4).

O tratamento da HTA não grave levanta alguma controvérsia pelo potencial efeito deletério no desenvolvimento fetal. De facto, duas meta-análises realizadas com o propósito de estudar este tema detetaram uma associação significativa entre a redução da PA média pela terapêutica anti-hipertensora e o risco de prematuridade e baixo peso para a idade gestacional<sup>39,40</sup>. Reforça-se a noção de que a terapêutica anti-hipertensora não reduz por si só a morbidade materna na PE ou na eclâmpsia.

## Conclusão

A HTA gestacional é ainda uma entidade insuficientemente conhecida, apesar do enorme impacto das suas complicações

no *outcome* materno-fetal. O consenso atual dita a obrigatoriedade de tratamento anti-hipertensor nos casos de HTA grave. O tratamento da HTA não grave reúne alguma controvérsia, pelo potencial risco de efeitos fetais adversos. Os avanços alcançados nos últimos anos, a propósito da fisiopatologia da PE, criaram a expectativa do futuro desenvolvimento de métodos eficazes na predição da ocorrência desta patologia e de eventuais complicações da mesma, com base na detecção de marcadores específicos de disfunção endotelial e/ou proteínas anti-angiogênicas envolvidas na patogênese da PE. A detecção e quantificação destes marcadores, complementadas pela avaliação por Doppler do fluxo arterial uterino, poderiam ajudar na detecção, com suficiente margem temporal, do subgrupo de gestantes em risco de desenvolvimento de complicações. A aplicação de medidas preventivas como o uso de doses baixas de AAS e/ou a suplementação com cálcio, o planejamento do *timing* mais adequado para o parto, a potencial reversão do *status* anti-angiogênico com substâncias angiogênicas exógenas e o uso apropriado de substâncias anti-hipertensoras poderiam então ser aplicados com maior certidão e menor risco para o binômio materno-fetal.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

- Why mothers die 2000–2002. The sixth report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. Londres: RCOG Press; 2004.
- Roberts JM, Pearson G, Cutler J, et al. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension*. 2003;41:437–45.
- ACOG: Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *ACOG Practice Bulletin*, 2002; 33:1–14.
- Solomon CG, Seely EW. Hypertension in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2006;35:157–71.
- 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.
- Barreto S. Factores de riesgo y resultados perinatales en la preeclampsia severa: um estudio caso control. *Rev Hosp Matern Infant Ramon Sarda*. 2003;22:116–20.
- Ferrazzani S, Luciano R, Garofalo S, et al. Neonatal outcome in hypertensive disorders of pregnancy. *Early Hum Dev*. 2011;87:445–9.
- Romero JP. Disfunción endotelial en la preeclampsia. *An Fac Med*. 2003;64:43–54.
- Ramsay LE, Williams B, Johnston GD, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management. *BMJ*. 1999;319:630–5.
- Reinders A, Cuckson AC, Lee JT, et al. An accurate automated blood pressure device for use in pregnancy and pre-eclampsia: the Microlife 3BTO-A. *BJOG*. 2005;112:915–20.
- Shennan A, Gupta M, Halligan A, et al. Lack of reproducibility in pregnancy of Korotkoff phase IV as measured by mercury sphygmomanometry. *Lancet*. 1996;347:139–42.
- Bergel E, Carroli G, Althabe F. Ambulatory versus conventional methods for monitoring blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002.
- Peek M, Shennan A, Halligan A, et al. Hypertension in pregnancy: which method of blood pressure measurement is most predictive of outcome? *Obstet Gynecol*. 1996;88:1030–3.
- Martin Jr JN, Thigpen BD, Moore RC, et al. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol*. 2005;105:246–54.
- Douglas A, Redman W. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ*. 1994;309:1395–400.
- Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, et al. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens*. 2001;14 Pt 2:178S–85S.
- Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, et al. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294:H541–50.
- Stennett AK, Khalil RA. Neurovascular mechanisms of hypertension in pregnancy. *Curr Neurovasc Res*. 2006;3:131–48.
- Furuya M, Ishida J, Aoki I, et al. Pathophysiology of placental abnormalities in pregnancy-induced hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:1301–13.
- Irani Roxanna A, Zhang Yujin, Blackwell Sean C, et al. The detrimental role of angiotensin receptor agonistic autoantibodies in intrauterine growth restriction seen in preeclampsia. *J Exp Med*. 2009;206:2809–22.
- Shah DM. Preeclampsia: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007;16:213–20.
- Wang X, Athayde N, Trudinger B. Maternal plasma from pregnant women with umbilical placental vascular disease does not affect endothelial cell mRNA expression of nitric oxide synthase. *J Soc Gynecol Investig*. 2004;11:149–53.
- Aardema MW, Saro MC, Lander M, et al. Second trimester Doppler ultrasound screening of the uterine arteries differentiates between subsequent normal and poor outcomes of hypertensive pregnancy: two different pathophysiological entities? *Clin Sci (Lond)*. 2004;106:377–82.
- Cross JC. The genetics of pre-eclampsia: a feto-placental or maternal problem? *Clin Genet*. 2003;64:96–103.
- Gaillard R, Steegers EA, Hofman A, et al. Associations of maternal obesity with blood pressure and the risks of gestational hypertensive disorders. The Generation R Study. *J Hypertens*. 2011;29:937–44.
- Kang A, Struben H. Pre-eclampsia screening in first and second trimester. *Ther Umsch*. 2008;65:663–6.
- Boulanger H, Flamant M. [New insights in the pathophysiology of preeclampsia and potential therapeutic implications]. *Nephrol Ther*. 2007;3:437–48.
- Baweja S, Kent A, Masterson R, et al. Prediction of pre-eclampsia in early pregnancy by estimating the spot urinary albumin:creatinine ratio using high-performance liquid chromatography. *BJOG*. 2011, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.02960.x>.
- Yu CK, Khouri O, Onwudiwe N, et al., Fetal Medicine Foundation Second-Trimester Screening Group. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31:310–3.
- Cnossen JS, Morris RK, Ter Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*. 2008;178:701–11.
- Papageorgiou AT, Roberts N. Uterine artery Doppler screening for adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005;17:584–90.
- Papageorgiou AT, Yu CK, Cicero S, et al. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002;12:78–88.
- Papageorgiou AT, Campbell S. First trimester screening for pre-eclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006;18:594–600.

34. Carvalho R, Campos H, Bruno Z, et al. Predictive factors for pregnancy hypertension in primiparous adolescents: analysis of prenatal care, ABPM and microalbuminuria. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87:487–95.
35. von Dadelszen Peter, Payne Beth, Li Jing, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet.* 2011;377:219–27.
36. Downing JW, Ramasubramanian R, Johnson RF, et al. Hypothesis: selective phosphodiesterase-5 inhibition improves outcome in preeclampsia. *Med Hypotheses.* 2004;63:1057–64.
37. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116 2 Pt 1:402–14.
38. Rey E, Rivard GE. Is testing for aspirin response worthwhile in high-risk pregnancy? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio.* 2011.
39. Von Dadelszen P, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: an updated meta-regression analysis. *JOGC.* 2002;24: 941–5.
40. Von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, et al. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet.* 2000;355:87–92.