

CAPÍTULO 7

ARTIGO DE REVISÃO

ABORDAGEM FISIOPATOLÓGICA E CLÍNICA DOS DISTÚRBIOS HIPERTENSIVOS NA GESTAÇÃO: DA DISFUNÇÃO PLACENTÁRIA AO MANEJO TERAPÊUTICO

Autor Principal

Andrew Carlo Chagas

Coautores

Hugo Napoleão Cavalcanti Rolim

Rafael Furtado Bettio

Camila Ribeiro Moreira da Costa

Fabio Luis Grion

Thais Yanne Moreira Madeira

Resumo A prevalência dos distúrbios hipertensivos na gestação tem seguido uma trajetória ascendente, afetando atualmente uma em cada 10 gestações mundialmente, impulsionada por fatores como a idade materna avançada e a pandemia de obesidade. Longe de ser apenas um evento agudo e transitório, a hipertensão na gravidez é hoje reconhecida como um marcador de vulnerabilidade sistêmica e um "teste de estresse" natural que revela a predisposição cardiovascular subjacente da mulher. A origem dessa doença reside em uma falha crítica na placentação, onde o remodelamento incompleto das artérias espirais uterinas resulta em isquemia placentária e na liberação de fatores anti-angiogênicos, como o sFlt-1, na circulação materna. Esse desequilíbrio sequestra fatores de crescimento vascular, desencadeando uma disfunção endotelial sistêmica que culmina em hipertensão e lesões em órgãos-alvo. Para enfrentar esse desafio, a medicina fetal moderna adota o rastreamento multiparamétrico e o uso de biomarcadores, como o rácio sFlt-1/PlGF, fundamentais para a predição e exclusão de curto prazo da pré-eclâmpsia. A prevenção primária baseia-se no uso de ácido acetilsalicílico (AAS), em baixas doses, iniciado antes da 16ª semana e na suplementação de cálcio, estratégias que modulam o tônus vascular e melhoram a perfusão placentária. No campo do manejo clínico, o estudo CHIPS revolucionou a prática ao demonstrar que o controle pressórico estrito, com alvo diastólico de 85 mmHg, reduz complicações maternas graves sem prejudicar o crescimento fetal. Escolhas farmacológicas como metildopa, labetalol e nifedipina são regidas pela segurança fetal, enquanto o sulfato de magnésio permanece como referência para a prevenção de convulsões eclâmpicas, conforme validado pelo *Magpie Trial*. O risco, contudo, não se encerra com o parto. O puerpério exige vigilância contra picos hipertensivos por redistribuição volêmica, e o legado cardiovascular estende-se por décadas, com um risco duas a quatro vezes maior de doenças coronarianas e AVC para essas mulheres. Assim, a integração da fisiopatologia molecular com o

seguimento longitudinal é essencial para transformar a gestação em uma janela de oportunidade para a saúde cardiovascular permanente.

Palavras-chave: Hipertensão gestacional; Pré-eclâmpsia; Mortalidade materna; Cuidado pré-natal; Nefroproteção.

1. EPIDEMIOLOGIA E O IMPACTO SISTÊMICO DOS DISTÚRBIOS HIPERTENSIVOS

A prevalência dos distúrbios hipertensivos durante o ciclo gravídico-puerperal apresenta uma trajetória ascendente, afetando atualmente cerca de uma em cada dez gestações globalmente. Este aumento na incidência é atribuído a uma transição demográfica e metabólica caracterizada pelo incremento da idade materna avançada no momento da concepção e pela pandemia de obesidade, condições que predispõem o sistema cardiovascular a uma menor reserva funcional e a um estado pró-inflamatório basal. A hipertensão na gravidez não é apenas um evento agudo, mas um marcador de vulnerabilidade sistêmica que impõe riscos severos à gestante, como o desenvolvimento de edema pulmonar, eventos tromboembólicos e coagulação intravascular disseminada (CIVD).

Para o feto, o ambiente hipertensivo traduz-se em uma insuficiência placentária crônica, onde a oferta de oxigênio e nutrientes é comprometida. A consequência direta é o retardo de crescimento intrauterino (RCIU) e a necessidade frequente de interrupção da gestação antes do termo, resultando em prematuridade e baixo peso ao nascer. Estes neonatos frequentemente exigem cuidados intensivos prolongados e apresentam maior risco de complicações metabólicas e neurológicas ao longo da infância. A compreensão do significado desses riscos exige que o rastreamento da pressão arterial seja necessário em todas as consultas pré-natais, utilizando técnicas de aferição padronizadas para evitar diagnósticos tardios.

2. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E A DEFINIÇÃO DE ALVOS PRESSÓRICOS

O diagnóstico da hipertensão na gestação é fundamentado na constatação de níveis de pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão diastólica ≥ 90 mmHg. Estas medidas devem ser obtidas em ambiente clínico ou hospitalar, preferencialmente com o uso de técnicas que minimizem a influência do estresse agudo, como o monitoramento em repouso. A identificação desses limiares é o ponto de partida para uma investigação diagnóstica que visa diferenciar a elevação pressórica transitória de condições estruturais mais graves.

A classificação dos distúrbios hipertensivos é essencial para orientar a conduta clínica e a intensidade da vigilância. O espectro clínico compreende quatro categorias principais que se distinguem pelo momento de início e pela presença de sinais de comprometimento orgânico:

1. **Hipertensão pré-existente:** Caracteriza-se por níveis pressóricos elevados que precedem a gestação ou que são detectados antes da 20ª semana de idade gestacional. Esta condição geralmente persiste por mais de 42 dias no período pós-parto e pode estar associada à proteinúria em casos de doença renal crônica subjacente.
2. **Hipertensão gestacional:** Surge após a 20ª semana de gestação em mulheres previamente normotensas, não sendo acompanhada de proteinúria significativa ou sinais de disfunção de órgãos-alvo. Embora considerada uma forma mais branda, requer monitoramento rigoroso, pois uma parcela significativa dessas pacientes evoluirá para pré-eclâmpsia.
3. **Pré-eclâmpsia e eclâmpsia:** Representam as formas mais críticas da doença, onde a hipertensão é acompanhada por proteinúria (> 300 mg/24h) ou evidência de lesão em órgãos-alvo, como disfunção hepática, insuficiência renal ou alterações neurológicas. A eclâmpsia é definida pela ocorrência de convulsões tônico-clônicas generalizadas na ausência de outras patologias neurológicas primárias.
4. **Hipertensão do avental branco:** Refere-se a pacientes que apresentam níveis elevados apenas no consultório, mantendo a pressão normal no monitoramento residencial (MRPA) ou ambulatorial (MAPA). Embora o risco de complicações imediatas seja menor, essas gestantes apresentam maior propensão a desenvolver hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia ao longo do terceiro trimestre.
- 5.

3. CLASSIFICAÇÃO E CRITÉRIOS DOS DISTÚRBIOS HIPERTENSIVOS NA GRAVIDEZ

A Tabela 1 mostra as principais definições diagnósticas e as características clínicas diferenciais adotadas pelas diretrizes atuais:

Categoria Clínica	Início da Hipertensão	Proteinúria ou Sinais de Alerta	Prognóstico Pós-parto
Hipertensão Crônica	Antes de 20 semanas	Variável (conforme doença de base).	Persiste além de 6 a 12 semanas.
Hipertensão Gestacional	Após 20 semanas	Ausentes por definição.	Geralmente normaliza em 6 semanas.
Pré-eclâmpsia	Após 20 semanas	Presente (Proteinúria ou lesão de órgão).	Resolução após a dequitação placentária.

Categoria Clínica	Início da Hipertensão	Proteinúria ou Sinais de Alerta	Prognóstico Pós-parto
Pré-eclâmpsia Sobreposta	Pré-existente	Piora súbita da pressão ou nova proteinúria.	Risco elevado de complicações graves.
Eclâmpsia	Qualquer momento	Crises convulsivas tônico-clônicas.	Emergência obstétrica imediata.
Hipertensão Avental Branco	Qualquer momento	Ausentes no monitoramento residencial.	Baixo risco; exige vigilância para progressão.

4. FISIOPATOLOGIA DA PLACENTAÇÃO

A origem da pré-eclâmpsia e de outros distúrbios hipertensivos graves na gestação reside em uma falha crítica durante as fases iniciais da placentação, especificamente no processo de invasão trofoblástica das artérias espirais uterinas. Em uma gestação fisiológica normal, os citotrofoblastos extravilosos de origem fetal invadem a decídua e o miométrio, substituindo o endotélio e a túnica média das artérias espirais maternas. Este remodelamento transforma vasos de alta resistência e baixo fluxo em condutos de baixa resistência e alto fluxo, garantindo uma perfusão placentária estável e independente das variações tônicas sistêmicas da mãe.

Na pré-eclâmpsia, este processo é incompleto ou defeituoso, limitando-se às porções superficiais da decídua. O resultado é a persistência de vasos estreitos e reativos, que submetem a placenta a episódios de hipoperfusão e estresse de cisalhamento. Esta isquemia placentária relativa desencadeia a liberação de diversos fatores antiangiogênicos na circulação materna, com destaque para a tirosina quinase 1 semelhante ao FMS solúvel (sFlt-1) e a endoglin solúvel (sEng). Estas moléculas atuam sequestrando fatores de crescimento vascular, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator de crescimento placentário (PlGF), resultando numa disfunção endotelial sistêmica que se manifesta clinicamente através de hipertensão, proteinúria e lesão de órgãos-alvo.

5. BIOMARCADORES DE RASTREIO E A RELAÇÃO sFlt-1/PlGF

A identificação de gestantes em risco de desenvolver pré-eclâmpsia antes do surgimento dos sintomas clínicos é um dos pilares da medicina fetal moderna. O rastreio baseia-se em um modelo multiparamétrico que combina a história clínica materna, a pressão arterial média, o índice de pulsatilidade das artérias uterinas (IPUt) via Doppler e a quantificação de biomarcadores angiogênicos. O PlGF, em

particular, apresenta níveis reduzidos em gestantes que evoluirão para pré-eclâmpsia, refletindo a insuficiência da reserva vascular placentária.

A utilização da razão sFlt-1/PlGF consolidou-se como uma ferramenta de elevado valor preditivo negativo, especialmente para a exclusão de pré-eclâmpsia em curto prazo (uma a quatro semanas) em gestantes com suspeita clínica. Um rácio elevado indica um desequilíbrio angiogênico severo, correlacionando-se diretamente com a necessidade de interrupção da gravidez e com o risco de complicações maternas, como a síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia). A integração destes marcadores na rotina de pré-natal de alto risco permite uma estratificação mais precisa, evitando hospitalizações desnecessárias ou, inversamente, garantindo a vigilância intensiva daquelas com maior probabilidade de desfechos adversos.

6. ÁCIDO ACETILSALICÍLICO E SUPLEMENTAÇÃO DE CÁLCIO

A prevenção primária da pré-eclâmpsia em pacientes de alto risco fundamenta-se na utilização de ácido acetilsalicílico (AAS) em baixas doses (100 a 150 mg/dia). O mecanismo de ação do AAS reside na inibição irreversível da enzima ciclooxigenase-1 (COX-1), o que resulta na alteração favorável da relação entre tromboxano A₂ (pro-agregante e vasoconstritor) e prostaciclina (anti-agregante e vasodilatador). Esta modulação do equilíbrio prostanoide melhora a perfusão nas artérias espirais e reduz a propensão a microtrombozes na interface materno-fetal. Para que o benefício seja maximizado, a terapêutica deve ser iniciada idealmente antes da 16ª semana de gestação, período em que o segundo ciclo de invasão trofoblástica está a ocorrer.

Paralelamente, a suplementação de cálcio (1,5 a 2,0 g/dia) é recomendada para gestantes com baixa ingestão dietética deste mineral. O cálcio atua reduzindo a libertação da hormona paratireoidiana (PTH), o que diminui a concentração de cálcio intracelular nas células musculares lisas vasculares, promovendo o relaxamento arterial e a redução da resistência periférica. Além disso, a manutenção de níveis adequados de cálcio parece atenuar a resposta pressórica à angiotensina II, contribuindo para a estabilidade hemodinâmica durante o segundo e terceiro trimestres. Ambas as intervenções apresentam elevado perfil de segurança e custo-benefício, sendo as bases das diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) para a redução da mortalidade materna. A Tabela 2 traz um resumo das principais intervenções preventivas, os seus mecanismos e os critérios de aplicação clínica para mitigar o risco de pré-eclâmpsia:

Tabela 2 – Estratégias de prevenção e monitoração na gestação de alto risco

Intervenção	Dose e Posologia Recomendada	Mecanismo de Proteção	Crítérios de Indicação
Aspirina (AAS)	100–150 mg/dia (antes de deitar).	Inibição do Tromboxano A ₂ ; melhora do fluxo placentário.	Risco elevado (PE anterior, HAS crônica, DM, Autoimune).
Cálcio	1,5 – 2,0 g de cálcio elementar/dia.	Redução do PTH e relaxamento muscular vascular.	Baixa ingestão dietética (< 600 mg/dia).
Doppler de Artérias Uterinas	Realizado entre 11–13 e 20–24 semanas.	Identificação de alta resistência (Notch) e baixo fluxo.	Rastreio universal ou em pacientes de alto risco.
Rácio sFlt-1/PlGF	Mensuração plasmática sequencial.	Avaliação do equilíbrio angiogênico sistêmico.	Suspeita clínica de PE ou RCIU.
Controle de Peso	Dieta equilibrada e exercício moderado.	Mitigação do estado inflamatório e resistência insulínica.	Todas as gestantes (foco em obesidade).
Repouso Relativo	Evitar esforço físico extenuante.	Melhoria do retorno venoso e perfusão uterina.	Casos de hipertensão gestacional ou RCIU leve.

7. MANEJO DA HIPERTENSÃO CRÔNICA E GESTACIONAL

O manejo da hipertensão arterial crônica e gestacional exige um equilíbrio delicado entre a proteção da vasculatura materna e a preservação da perfusão placentária. Historicamente, existia um receio clínico de que o controle pressórico excessivamente rigoroso pudesse induzir hipoperfusão uteroplacentária, resultando em retardo de crescimento intrauterino. Porém, evidências registradas em grandes ensaios clínicos, como o estudo *Control of Hypertension in Pregnancy Study* (CHIPS), alteraram este paradigma. O CHIPS demonstrou que um controle preciso (alvo de pressão arterial diastólica de 85 mmHg) em comparação com um controle menos preciso (alvo de 100 mmHg) reduziu significativamente a incidência de hipertensão materna grave e complicações associadas, sem comprometer o peso ao nascer ou aumentar o risco de perda fetal.

Atualmente, recomenda-se que o tratamento farmacológico seja iniciado quando os níveis pressóricos atingem $\geq 140/90$ mmHg em pacientes com hipertensão gestacional (sem proteinúria), hipertensão crônica ou pré-eclâmpsia sobreposta. O objetivo terapêutico deve manter a pressão arterial entre 110–140 mmHg para a sistólica e 80–85 mmHg para a diastólica. Esta faixa de segurança minimiza o risco de acidente vascular cerebral materno e descolamento prematuro da placenta, enquanto mantém um gradiente de pressão adequado para a transferência de gases e nutrientes através da barreira placentária. A vigilância deve ser intensificada em pacientes com lesão de órgãos-alvo pré-existente, onde a labilidade pressórica é mais acentuada e o risco de progressão para pré-eclâmpsia é significativamente superior.

8. TERAPIA ANTI-HIPERTENSIVA: FARMACODINÂMICA E SEGURANÇA NA GESTAÇÃO

A seleção do agente anti-hipertensivo na gestação é regida pela ausência de teratogenicidade e pela estabilidade do fluxo sanguíneo uterino. As classes que atuam diretamente no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) são evitadas devido ao impacto crítico no desenvolvimento renal fetal e na regulação do líquido amniótico. Em vez disso, a prática clínica apoia-se em agentes que modulam o tônus vascular através de mecanismos simpaticolíticos ou bloqueio de canais de cálcio.

- **Metildopa (Agonista Alfa-2 Central):** Considerada referência para o tratamento de longo prazo, a metildopa atua como um falso precursor de neurotransmissores no sistema nervoso central. A sua conversão em alfa-metilnorepinefrina estimula os receptores alfa-2 adrenérgicos centrais, resultando na redução do efluxo simpático periférico e consequente queda da resistência vascular sistêmica. Sua longa história de uso clínico confirma a ausência de efeitos adversos no desenvolvimento neuropsicomotor das crianças expostas *in utero*.
- **Labetalol (Bloqueador Alfa e Beta):** Este agente de dupla ação é amplamente utilizado tanto no manejo crônico como nas emergências hipertensivas. O bloqueio dos receptores alfa-1 promove a vasodilatação, enquanto o bloqueio beta-1 previne a taquicardia reflexa e reduz o débito cardíaco de forma controlada. O labetalol é particularmente eficaz no controle de picos hipertensivos agudos, apresentando um início de ação rápido quando administrado por via intravenosa.
- **Nifedipina (Bloqueador de Canais de Cálcio):** A nifedipina de liberação prolongada atua inibindo a entrada de íons de cálcio nas células musculares lisas das arteríolas, promovendo relaxamento vascular direto. Sua utilização tem crescido devido à facilidade posológica e à eficácia na redução da pressão arterial em pacientes resistentes à metildopa. Deve-se ter cautela ao associá-la ao sulfato de magnésio, devido ao risco teórico de sinergia no

bloqueio neuromuscular, embora esta complicação seja rara na prática clínica supervisionada.

9. PREVENÇÃO DE CONVULSÕES E NEUROPROTEÇÃO COM SULFATO DE MAGNÉSIO

A utilização do sulfato de magnésio (MgSO₄) é a base da prevenção e do tratamento de convulsões eclâmpticas. A superioridade do magnésio em relação a anticonvulsivantes tradicionais, como o diazepam ou a fenitoína, foi definitivamente estabelecida pelo estudo *Magpie Trial*. O mecanismo de ação do magnésio na pré-eclâmpsia é multifatorial: ele atua como um antagonista não competitivo dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) no cérebro, elevando o limiar convulsivo e reduzindo a excitotoxicidade neuronal induzida pela isquemia e edema cerebral.

Além do efeito anticonvulsivante, o sulfato de magnésio exerce um papel neuroprotetor fetal em casos de parto prematuro iminente (antes das 32 semanas de gestação). O magnésio estabiliza as membranas celulares e reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias, diminuindo significativamente a incidência de paralisia cerebral e disfunções motoras graves nos neonatos. O protocolo de administração exige vigilância rigorosa para evitar a toxicidade por magnésio (hipermagnesemia), monitorizando-se obrigatoriamente a presença do reflexo patelar, a frequência respiratória e o débito urinário. Em caso de toxicidade, o gluconato de cálcio deve estar prontamente disponível como antídoto específico para reverter a depressão neuromuscular. As principais opções farmacológicas, suas indicações e os aspectos práticos de monitoração para o manejo da hipertensão na gravidez são mostrados na Tabela

Tabela 3 – Agentes anti-hipertensivos na gestação e perfil clínico

Fármaco	Classe Farmacológica	Indicação Principal	Observações de Segurança
Metildopa	Agonista Alfa-2 Adrenérgico	Hipertensão Crônica / Gestacional leve a moderada.	Risco de depressão materna e anemia hemolítica (raro).
Labetalol	Bloqueador Alfa e Beta	Hipertensão Moderada a Grave / Emergência.	Evitar em gestantes com asma brônquica ou bradicardia.
Nifedipina (Retard)	Bloqueador de Canais de Cálcio	Hipertensão Resistente / Gestacional.	Pode causar cefaleia, edema periférico e rubor facial.

Fármaco	Classe Farmacológica	Indicação Principal	Observações de Segurança
Hidralazina	Vasodilatador Direto	Crises Hipertensivas Agudas.	Risco de taquicardia reflexa e hipotensão súbita.
Sulfato de Magnésio	Mineral / Anticonvulsivante	Profilaxia e Tratamento da Eclâmpsia.	Exige monitoração do reflexo patelar e diurese.
Gluconato de Cálcio	Antídoto	Reversão de Intoxicação por Magnésio.	Uso exclusivo em ambiente hospitalar de urgência.

10. O PUERPÉRIO E A TRANSIÇÃO DO CUIDADO HEMODINÂMICO

A resolução da gestação, marcada pela dequitação placentária, não encerra o risco de complicações graves associadas aos distúrbios hipertensivos. Pelo contrário, o período pós-parto imediato é caracterizado por uma redistribuição volêmica significativa, onde o fluido do espaço intersticial retorna ao compartimento intravascular, podendo resultar em picos hipertensivos severos e edema pulmonar agudo. A pressão arterial tende a atingir seu nadir nas primeiras 48 horas, mas frequentemente apresenta uma elevação rebote entre o terceiro e o sexto dia após o parto. Esta flutuação hemodinâmica exige que a monitoração pressórica seja mantida de forma rigorosa por, no mínimo, 72 horas em ambiente hospitalar para pacientes que apresentaram pré-eclâmpsia ou hipertensão gestacional grave.

A estratégia de transição terapêutica no puerpério envolve a reavaliação da necessidade de manutenção dos fármacos iniciados durante a gravidez. A metildopa, embora segura para o feto, apresenta uma associação documentada com um aumento do risco de depressão pós-parto e "maternal blues", devido ao seu mecanismo de ação central que interfere na via dopaminérgica. Portanto, em mulheres com predisposição a distúrbios do humor, recomenda-se a substituição da metildopa por bloqueadores de canais de cálcio ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) logo após o nascimento. A estabilização da pressão arterial no puerpério é fundamental para prevenir o acidente vascular cerebral, cuja incidência é paradoxalmente mais alta nas primeiras semanas após a alta hospitalar do que durante a própria gestação.

11. AMAMENTAÇÃO E SEGURANÇA FARMACOLÓGICA

A promoção da amamentação é uma prioridade clínica, dadas as evidências de seus benefícios imunológicos e metabólicos para o neonato e a mãe. No entanto, a escolha da terapia anti-hipertensiva durante a lactação exige uma análise da

excreção da droga no leite materno e do risco de efeitos adversos no lactente. A maioria dos anti-hipertensivos é excretada em concentrações muito baixas, mas a farmacocinética de cada agente deve ser considerada.

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), como o enalapril e o captopril, que eram terminantemente contraindicados durante a gestação, tornam-se opções seguras e eficazes durante a amamentação. Estes medicamentos apresentam uma transferência mínima para o leite materno devido ao seu elevado peso molecular e baixa solubilidade lipídica, não resultando em níveis clinicamente significativos no plasma do recém-nascido. O labetalol e a nifedipina de liberação prolongada também mantêm seu perfil de segurança, sendo considerados compatíveis com a lactação. Por outro lado, diuréticos como a hidroclorotiazida devem ser utilizados com cautela, não pelo risco de toxicidade direta, mas pelo potencial de redução do volume plasmático materno, o que pode comprometer a produção adequada de leite.

12. RISCO DE LONGO PRAZO E VIGILÂNCIA PERMANENTE

A ocorrência de um distúrbio hipertensivo na gestação, especialmente a pré-eclâmpsia de início precoce, atua como um "teste de estresse" natural que revela a predisposição subjacente da mulher a doenças cardiovasculares. Evidências epidemiológicas relevantes indicam que mulheres que sofreram de pré-eclâmpsia apresentam um risco duas a quatro vezes maior de desenvolver hipertensão crônica, doença arterial coronariana e acidente vascular cerebral em idades mais jovens, em comparação com aquelas que tiveram gestações normotensas. A fisiopatologia desse risco aumentado envolve a persistência de disfunção endotelial, rigidez arterial e alterações no perfil metabólico que não se resolvem completamente após o parto.

Além disso, as consequências estendem-se aos filhos. Crianças nascidas de gestações complicadas por pré-eclâmpsia apresentam uma maior propensão a níveis pressóricos elevados na infância e adolescência, além de um aumento da massa do ventrículo esquerdo, o que sugere uma programação fetal cardiovascular negativa. Este cenário impõe a necessidade de um seguimento longitudinal que transcenda o período puerperal imediato. A mulher deve ser orientada sobre a importância da modificação do estilo de vida, incluindo o controle rigoroso do peso, a prática regular de exercícios e a monitoração periódica do perfil lipídico e glicêmico. A integração entre o obstetra e o cardiologista é essencial para transformar um evento obstétrico adverso em uma oportunidade de prevenção primária cardiovascular duradoura. As recomendações atuais para o manejo da hipertensão durante o período de amamentação, baseada na segurança para o lactente, são descritas na Tabela 4.

Tabela 4 – Segurança e compatibilidade de anti-hipertensivos na lactação

Fármaco	Compatibilidade	Justificativa Técnica	Observações Adicionais
Enalapril / Captopril	Seguro	Baixa excreção no leite; compatível com lactentes a termo.	Preferível a outros IECAs devido ao maior corpo de evidência.
Labetalol	Seguro	Concentrações indetectáveis no leite em doses usuais.	Primeira linha para controle de frequência e pressão.
Nifedipina	Seguro	Transferência mínima; sem efeitos adversos no neonato.	Opção eficaz para hipertensão moderada a grave.
Metildopa	Seguro (com cautela)	Excretada em pequenas quantidades; risco de depressão materna.	Substituir se houver sinais de labilidade emocional.
Propranolol	Seguro	Altamente ligado a proteínas; baixa biodisponibilidade no leite.	Útil em casos de taquicardia associada.
Atenolol	Evitar	Excreção maior; risco de bradicardia e cianose no lactente.	Substituir por labetalol ou metoprolol.

15. A INTEGRAÇÃO DO CUIDADO MATERNO-FETAL

A complexidade dos distúrbios hipertensivos na gestação reafirma a necessidade de uma abordagem que integre a excelência técnica clínica com a sensibilidade aos riscos de longo prazo. O avanço nos métodos de prevenção, como o rastreio multiparamétrico e a profilaxia com aspirina em baixas doses, representa uma conquista significativa na redução da incidência de pré-eclâmpsia grave. No entanto, o sucesso terapêutico não deve ser medido apenas pelo controle dos níveis pressóricos durante as 40 semanas de gravidez, mas pela preservação da integridade sistêmica da mulher e do desenvolvimento saudável do feto.

O manejo moderno da hipertensão na gravidez exige o abandono de condutas baseadas exclusivamente no empirismo, priorizando intervenções fundamentadas

em grandes ensaios clínicos e na fisiopatologia molecular. A vigilância deve ser contínua, estendendo-se do primeiro trimestre até o período pós-parto tardio, com ênfase na educação da paciente e na coordenação entre as especialidades médicas.

REFERÊNCIAS

1. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(14):1690–702.
2. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018;39(34):3165–241.
3. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Preg Hypertens.* 2018;13:291–310.
4. Seely EW, Ecker J. Chronic hypertension in pregnancy. *Circulation.* 2014;129(11):1254–61.
5. Sanghavi M and Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation* 2014;130: 1003–1008.
6. Berkane N, Liere P, Oudinet JP, et al. From pregnancy to preeclampsia: a key role for estrogens. *Endocr Rev* 2017; 38(2): 123–144.
7. Conrad KP. Maternal vasodilation in pregnancy: the emerging role of relaxin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;301(2): R267–R275.
8. Kodogo V, Azibani F and Sliwa K. Role of pregnancy hormones and hormonal interaction on the maternal cardiovascular system: a literature review. *Clin Res Cardiol.* 2019.
9. Lumbers ER and Pringle KG. Roles of the circulating reninangiotensin-aldosterone system in human pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014; 306(2): R91–R101.
10. Ngene NC and Moodley J. Physiology of blood pressure relevant to managing hypertension in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017.
11. Horowitz KM, Ingardia CJ and Borgida AF. Anemia in pregnancy. *Clin Lab Med* 2013; 33: 281–291.
12. Meah VL, Cockcroft JR, Backx K, et al. Cardiac output and related haemodynamics during pregnancy: a series of metaanalyses. *Heart* 2016; 102(7): 518–526.
13. Magee LA and von Dadelszen P. State-of-the-art diagnosis and treatment of hypertension in pregnancy. *Mayo Clin Proc* 2018; 93(11): 1664–1677.

14. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998; 339(10):667–671.
15. Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, et al. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14:178S–185S.
16. Ngene NC and Moodley J. Role of angiogenic factors in the pathogenesis and management of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 141(1): 5–13.
17. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, et al. Aspirin for prevention of preeclampsia. *Drugs* 2017; 77: 1819–1831.
18. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111(5): 649–658.
19. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350:672–683.
20. Osol G, Ko NL and Mandala M. Altered endothelial nitric oxide signaling as a paradigm for maternal vascular maladaptation in preeclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19(10): 82.
21. Redman CW and Staff AC. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(4 Suppl.): S9.e1, S9–S11.
22. ACOG Practice Bulletin. Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2019; 133: e1–e25.
23. Brown MA, Mangos G, Davis G, et al. The natural history of white coat hypertension during pregnancy. *BJOG* 2005;112(5): 601–606.
24. Bar J, Maymon R, Padoa A, et al. White coat hypertension and pregnancy outcome. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 541–545.
25. Brown MA, Robinson A and Jones M. The white coat effect in hypertensive pregnancy: much ado about nothing? *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 474–480.
26. Tucker KL, Bankhead C, Hodgkinson J, et al. How do home and clinic blood pressure readings compare in pregnancy. *Hypertension* 2018; 72(3): 686–694.
27. Perry H, Sheehan E, Thilaganathan B, et al. Home blood pressure monitoring in a hypertensive pregnant population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 524–530.
28. Tucker KL, Taylor KS, Crawford C, et al. Blood pressure self monitoring in pregnancy: examining feasibility in a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17(1): 442.
29. Brown MA. Is there a role for ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2014;41(1): 16–21.

30. Bello NA, Woolley JJ, Cleary KL, et al. Accuracy of blood pressure measurement devices in pregnancy: a systematic review of validation studies. *Hypertension* 2018; 71(2): 326–335.
31. Tremonti C, Beddoe J and Brown MA. Reliability of home blood pressure monitoring devices in pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2017; 8: 9–14.
32. Makris A, Yeung KR, Lim SM, et al. Placental growth factor reduces blood pressure in a uteroplacental ischemia model of preeclampsia in nonhuman primates. *Hypertension*. 2016;67:1263-1272.
33. Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, et al. Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation*. 2011;124:940-950.
34. Thadhani R, Hagmann H, Schaarschmidt W, et al. Removal of soluble Fms-like tyrosine kinase-1 by dextran sulfate apheresis in preeclampsia. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:903-913.
35. Brown HL, Warner JJ, Gianos E, et al. Promoting risk identification and reduction of cardiovascular disease in women through collaboration with obstetricians and gynecologists: a presidential advisory from the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Circulation*. 2018;137:e843-e852.
36. Leybovitz-Haleluya N, Wainstock T, Sheiner E. Maternal preeclampsia and the risk of pediatric gastrointestinal diseases of the offspring: a population-based cohort study. *Pregnancy Hypertens*. 2019;17:144-147.
37. Nahum Sacks K, Friger M, Shoham-Vardi I, et al. Long-term neuropsychiatric morbidity in children exposed prenatally to preeclampsia. *Early Hum Dev*. 2019;130:96-100.
38. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;335:974.
39. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:1-19.
40. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e003497.
41. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ*. 2001;323:1213-1217.
42. Skjaerven R, Wilcox AJ, Klungsøyr K, et al. Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: prospective, population based cohort study. *BMJ*. 2012;345:e7677.
43. Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, Sergienko R, Sheiner E. Long-term maternal atherosclerotic morbidity in women with pre-eclampsia. *Heart*. 2015;101:442-446.

44. Kestenbaum B, Seliger SL, Easterling TR, et al. Cardiovascular and thromboembolic events following hypertensive pregnancy. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:982-989.
45. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension.* 2009;53:944-951.
46. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J.* 2008;156:918-930.
47. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 2008;359:800-809.
48. Beharier O, Davidson E, Sergienko R, et al. Preeclampsia and future risk for maternal ophthalmic complications. *Am J Perinatol.* 2016;33:703-707.
49. Magee LA, von Dadelszen P, Stones W, Mathai M. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:148–169.
50. Lai J, Syngelaki A, Nicolaidis KH, von Dadelszen P, Magee LA. Impact of new definitions of preeclampsia at term on identification of adverse maternal and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(5):518.e1-518.e11.
51. Reddy M, Liu Y, Narasimhulu DM, Natarajan N, von Dadelszen P, Magee LA. The impact of the definition of preeclampsia on disease diagnosis and outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(2):217.e1-217.e11.
52. Sinkey RG, Odibo AO, Dashe JS. Prevention, diagnosis, and management of hypertensive disorders of pregnancy: a comparison of international guidelines. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(8):66.
53. Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2019;366:l5119.
54. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter R, et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;393(10183):1807–1818.
55. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016;374(1):13–22.
56. Paul T, Zhang W, Chappell L, Seed PT, Shennan AH. Prediction of adverse maternal outcomes in preeclampsia at term. *Pregnancy Hypertens.* 2019;18:75.
57. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(4):1000–1006.

58. Zwertbroek EF, van Rijn BB, Franx A, Bruinse HW, Roeters van Lennep JE, Steegers EA, et al. Prediction of progression to severe disease in women with late preterm hypertensive disorders of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(1):96–105.
59. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté AM, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet.* 2011;377(9761):219–227.
60. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9694):979–988.
61. Broekhuijsen K, van Baaren GJ, van Pampus MG, Sikkema JM, Woiski M, Wouters MG, et al. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9986):2492–2501.
62. Bian X, Biswas A, Huang X, Lee K, Santorelli G, Walsh S, et al. Short-term prediction of adverse outcomes using the sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1)/PlGF (placental growth factor) ratio in Asian women with suspected preeclampsia. *Hypertension.* 2019;74(1):164–172.
63. Reddy M, Suri S, Singh B, Lata S, Das P, Suneja A, et al. Role of placental, fetal and maternal cardiovascular markers in predicting adverse outcome in women with suspected or confirmed pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(4):596–605.
64. Ukah UV, Mbofana F, Rocha BM, Weisel R, Magee LA, von Dadelszen P, et al. Assessment of the fullPIERS risk prediction model in women with early-onset preeclampsia. *Hypertension.* 2018;71(4):659–665.
65. O’Gorman, N. et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 214, 103.e1–103.e12 (2016).
66. Tan, M. Y. et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 52, 186–195 (2018).
67. Abalos, E., Cuesta, C., Grosso, A. L., Chou, D. & Say, L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 170, 1–7 (2013).
68. Tan MY, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51:743–750.
69. Wright D, Wright A, Nicolaides KH. The competing risk approach for prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223:12–23.e17.

70. Poon LC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145(Suppl. 1):1–33.
71. Rolnik DL, et al. Routine first trimester combined screening for preterm preeclampsia in Australia: a multicenter clinical implementation cohort study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021.
72. Sotiriadis A, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53:7–22.
73. Litwinska M, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19–24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52:365–372.
74. Black C, et al. Prediction of preterm pre-eclampsia at midpregnancy using a multivariable screening algorithm. *Aust NZ J Obstet Gynaecol*. 2020;60:675–682.
75. Panaitescu A, et al. Screening for pre-eclampsia at 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52:501–506.
76. Jhee JH, et al. Prediction model development of late-onset preeclampsia using machine learning-based methods. *PLoS ONE*. 2019;14:e0221202.
77. Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet*. 1985;1:840–842.
78. Hauth JC, et al. Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168:1083–1091.
79. Imperiale TF, Petrusis AS. A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. *JAMA*. 1991;266:260–264.
80. Wallenburg HCS, Makovitz JW, Dekker GA, Rotmans P. Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet*. 1986;327:1–3.
81. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369:1791–1798.
82. Rolnik D, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377:613.
83. Kinshella MLW, et al. Calcium for pre-eclampsia prevention: a systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care. *BJOG*. 2022.
84. Grobman WA, et al. Labor induction versus expectant management in low-risk nulliparous women. *N Engl J Med*. 2018;379:513–523.
85. Akbar MIA, et al. INOVASIA study: a multicenter randomized clinical trial of pravastatin to prevent preeclampsia in high risk patients. *Am J Perinatol*. 2022.
86. Döbert M, et al. Pravastatin versus placebo in pregnancies at high risk of term preeclampsia. *Circulation*. 2021;144:670–679.

87. Tarry-Adkins JL, Ozanne SE, Aiken CE. Impact of metformin treatment during pregnancy on maternal outcomes: a systematic review/meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11:9240.
88. Syngelaki A, et al. Metformin versus placebo in obese pregnant women without diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2016;374:434–443.
89. Irwinda R, Hiksas R, Lokeswara AW, Wibowo N. Vitamin D supplementation higher than 2000 IU/day compared to lower dose on maternal-fetal outcome: systematic review and meta-analysis. *Womens Health.* 2022;18:17455057221111066.
90. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, Llurba E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226:S1126–S1144.e17.
91. Sibai BM. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205:191–198.
92. Easterling T, et al. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394:1011–1021.
93. Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100:959–961.
94. Magee LA, Namouz-Haddad S, Cao V, Koren G, von Dadelszen P. Labetalol for hypertension in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14:453–461.
95. Wiciński M, Malinowski B, Puk O, Socha M, Słupski M. Methyldopa as an inductor of postpartum depression and maternal blues: a review. *Biomed Pharmacother.* 2020;127:110196.
96. Benagiano M, Mancuso S, Brosens JJ, Benagiano G. Long-term consequences of placental vascular pathology on the maternal and offspring cardiovascular systems. *Biomolecules.* 2021;11:1625.
97. Williams D. Long-term complications of preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2011;31:111–122.
98. Hoodbhoy Z, et al. Cardiovascular dysfunction in children exposed to preeclampsia during fetal life. *J Am Soc Echocardiogr.* 2021;34:653–661.
99. Lazdam M, et al. Unique blood pressure characteristics in mother and offspring after early onset preeclampsia. *Hypertension.* 2012;60:1338–1345.
100. van Wassenaer AG, et al. Outcome at 4.5 years of children born after expectant management of early-onset hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:e1–e9.
101. Stern C, et al. The impact of severe preeclampsia on maternal quality of life. *Qual Life Res.* 2014;23:1019–1026.

102. Cetin O, Guzel Ozdemir P, Kurdoglu Z, Sahin HG. Investigation of maternal psychopathological symptoms, dream anxiety and insomnia in preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30:2510–2515.
103. Rep A, Ganzevoort W, Bonsel GJ, Wolf H, de Vries JI. Psychosocial impact of early-onset hypertensive disorders and related complications in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:158.e1–158.e6.