



AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE IPATINGA

Evelyn Odete Quintão Zacarias Siqueira

Láís Moreira Gonçalves

Leandro Gervasio Antunes Cacau

Nicole Ranne Oliveira Guimarães

**EFEITOS DO TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO EM
MULHERES GESTANTES: revisão de literatura integrativa**

IPATINGA - MG

2024

Evelyn Odete Quintão Zacarias Siqueira

Laís Moreira Gonçalves

Leandro Gervasio Antunes Cacau

Nicole Ranne Oliveira Guimarães

**EFEITOS DO TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO EM
MULHERES GESTANTES: revisão de literatura integrativa**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Afya
Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, como
requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof^a orientadora: Karen Cristina Viegas Rodrigues
Albuquerque

IPATINGA

2024

EFEITOS DO TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO EM MULHERES

GESTANTES: revisão de literatura integrativa

Evelyn Odete Quintão Zacarias Siqueira¹; Laís Moreira Gonçalves¹, Leandro Gervasio Antunes Cacau¹; Nicole Ranne Oliveira Guimarães¹; **Karen Viegas Cristina Rodrigues Albuquerque²**

-
1. Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
 2. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

Resumo

Introdução: o tratamento com anti-hipertensivos para gestantes é importante para controlar a pressão arterial e prevenir complicações para o binômio mãe-bebê durante a gravidez e pós-parto. No entanto, não há consenso acerca da escolha do medicamento e principalmente do momento ou medição de pressão arterial mínima indicada para iniciar o tratamento medicamentoso. **Objetivo:** investigar os efeitos do tratamento medicamentoso da hipertensão em mulheres gestantes a partir da revisão integrativa de estudos recentes. **Método:** revisão integrativa de literatura realizada a partir da pesquisa nas bases de dados incluídas na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS); na *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e Pubmed, utilizando os descritores em Ciências da Saúde (DeCs): Hipertensão, Hipertensão Induzida pela Gravidez, Hipertensão Gestacional, Gestação, Gravidez, Resultado do Tratamento, Efetividade do Tratamento, Eficácia do Tratamento, Tratamento e Terapêutica. Os critérios de inclusão para seleção dos artigos são: textos em inglês, português ou espanhol, publicados nos últimos 05 anos em periódicos classificados de acordo com a Plataforma Sucupira – Qualis igual ou superior a B3 ou com fator de impacto (FI) igual ou superior a 1,5. Foram critérios de exclusão: publicações em formato de editoriais, Trabalhos de Conclusão de Curso, cartas, comentários, relatórios de gestão, resumos de anais, estudos com animais e artigos que não tenham acesso aberto. **Resultados:** foram selecionados 13 artigos que atenderam aos critérios de seleção. A maioria dos estudos envolveu três medicamentos anti-hipertensivos: metildopa, labetalol e nifedipina. Todos mostraram efetividade no controle da hipertensão induzida pela gravidez e baixo ou nenhum risco de parto prematuro, baixo peso ao nascer, cesárea e internação em Unidade de terapia Intensiva Neonatal. Entretanto, também não mostraram eficácia para reduzir tais riscos comuns em gestantes com distúrbios hipertensivos. **Conclusão:** não há consenso, sobre quais dos medicamentos é mais eficaz e os poucos estudos e com baixa evidência deixam dúvidas quanto aos seus efeitos, nos riscos ao neonato associados à hipertensão. Há evidências fortes, no entanto, que o tratamento com anti-hipertensivos é mais seguro que o não tratamento.

Palavras-Chave: Hipertensão. Hipertensão Induzida pela Gravidez. Resultado do Tratamento.

Introdução

A hipertensão arterial (HA), na população em geral, é uma condição classificada como problema de saúde pública especialmente pelo seu custo médico e social. Quando específica ao segmento de mulheres grávidas torna-se, também, um dos mais graves problemas relacionados à morbimortalidade materna e neonatal (Rajkumar *et al.*, 2023).

Há diversas classificações para os distúrbios hipertensivos na gravidez. A Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), adota a Classificação atualizada em 2013 da *International Society for the Study in Hypertension and Pregnancy (ISSHP)*: Hipertensão Crônica (HC); Pré-eclâmpsia com ou sem hipertensão crônica sobreposta; Hipertensão Gestacional (HG) e hipertensão do avental branco (Febrasgo, 2017).

A HC precede a gestação, porém, em muitos casos, há falha no diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica em tempo hábil. Dessa forma, é assim definida quando, no primeiro trimestre ou até no máximo a 20ª semana da gestação, é diagnosticada a partir dos valores das pressões máxima e mínima iguais ou superiores a 140/90 mmHg (Brown *et al.*, 2018).

A pré-eclâmpsia com ou sem hipertensão crônica sobreposta se caracteriza pela elevação aguda da pressão arterial, somados a proteinúria, trombocitopenia ou anormalidades da função hepática, em mulheres com idade gestacional superior a 20 semanas. Não sendo obrigatória mais a presença de proteinúria. Na ausência dessa, verifica-se a presença de cefaleia, turvação visual, dor abdominal ou exames laboratoriais alterados como plaquetopenia, elevação de enzimas hepáticas, comprometimento renal ou ainda edema pulmonar e distúrbios visuais ou cerebrais, como cefaleia, escotomas ou convulsão (Brown *et al.*, 2018; Febrasgo, 2017).

A hipertensão do avental branco é assim definida quando medidas realizadas no consultório apresentam valores pressóricos persistentemente elevados, diferentes daqueles realizados fora do ambiente médico (Brown *et al.*, 2018).

Quando a hipertensão arterial surge após a 20ª semana da gestação, sem sintomas, sinais ou alterações verificadas via exames laboratoriais, é classificada como HG (Febrasgo, 2017).

Estima-se que a hipertensão crônica atinge até 1,5% das mulheres gestantes e a pré-eclâmpsia entre 2 e 8% ao redor do mundo, variando de acordo com as

singularidades sociais, étnicas, econômicas e de saúde de cada região ou país. No Brasil, a pré-eclâmpsia atinge cerca de 1,5% de mulheres gestantes. A eclâmpsia varia de acordo com as condições de vida e saúde das mulheres, assim como a mortalidade. Estima-se que em regiões mais desenvolvidas, a ocorrência de problemas graves de hipertensão alcance 0,2% das mulheres grávidas com mortalidade de 0,8%. Já em locais com baixo desenvolvimento, a prevalência é de 8,1% com 22,0% de mortalidade (Barroso *et al.*, 2021).

As Síndromes Hipertensivas intercorrentes na gestação são um dos temas relevantes no contexto da saúde materna e neonatal e com estimativas reconhecidamente subnotificadas no Brasil (Febrasgo, 2017).

O tratamento com anti-hipertensivos para gestantes é importante para controlar a pressão arterial e prevenir complicações para a mãe e o bebê durante a gravidez. No entanto, a escolha do medicamento, o início do tratamento e a dose dependem da gravidade da hipertensão, da idade gestacional, da idade da mãe, entre outros fatores, não havendo consenso sobre as diretrizes e protocolos a serem adotados (Barroso *et al.*, 2021).

Se, de um lado, é fundamental buscar a redução ou controle da pressão arterial, sendo os medicamentos conhecidos um protocolo essencial, por outro lado, há indicativos de que o início do tratamento a partir do diagnóstico de hipertensão leve (140/90 mmHg) não melhora os resultados maternos, fetais e neonatais, assim como tem sido relacionado a um maior risco de baixo peso ao nascer (Tita *et al.*, 2022).

É um tema, portanto, relevante pela sua prevalência, pela morbimortalidade e pelos potenciais riscos ao feto, ao neonato e às mulheres. De outro ponto, a complexidade em definir o início do tratamento medicamentoso, o protocolo da continuidade do tratamento e as variáveis que devem ser associadas ao diagnóstico que orienta o início do tratamento justificam a realização do estudo.

É relevante, portanto, levantar os estudos globais e nacionais, de maneira a compilar os resultados da eficácia e efeitos do tratamento medicamentoso da hipertensão em mulheres gestantes e esclarecer acerca dos riscos e benefícios de cada protocolo investigado.

O estudo tem como objetivo investigar os efeitos do tratamento medicamentoso da hipertensão em mulheres gestantes a partir da revisão integrativa de estudos recentes.

Método

O estudo se configura como exploratório-descritivo realizado através da pesquisa de revisão integrativa e com abordagem qualitativa.

A pesquisa foi realizada no mês de maio de 2023, através de busca sistemática nas bases de dados incluídas na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS); na *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e Pubmed, utilizando os descritores em Ciências da Saúde (DeCs) combinados, em inglês, espanhol e português:

- "Hipertensão Induzida pela Gravidez" OR "hipertensão gestacional" OR "Hypertension Pregnancy-Induced" OR "Hipertensión Inducida en el Embarazo" AND "Resultado do Tratamento" OR "efetividade do tratamento" OR "eficácia do tratamento" OR "Treatment Outcome" OR "Resultado del Tratamiento".

Para eleger os artigos que fazem parte do estudo, foram utilizados os seguintes critérios de seleção:

- Critérios de inclusão: textos em inglês, português ou espanhol, publicados nos últimos 05 anos em periódicos classificados de acordo com a Plataforma Sucupira – Qualis igual ou superior a B3 ou com fator de impacto (FI).
- Critérios de exclusão: publicações em formato de editoriais, Trabalhos de Conclusão de Curso, cartas, comentários, relatórios de gestão, resumos de anais, estudos com animais e artigos que não tenham acesso aberto.

Os descritores foram aplicados em cada base de dados e, na sequência, os filtros de período (últimos cinco anos) de língua (inglês, português e espanhol) e tipo de estudo (critérios de exclusão), efetuando assim, a primeira etapa da seleção.

A próxima fase correspondeu à eliminação dos artigos duplicados e à verificação do Qualis e Fator de Impacto dos periódicos.

Na sequência, título e resumo (abstract) dos artigos foram lidos e selecionados apenas aqueles em que constavam os descritores no título ou resumo. A elegibilidade dos estudos foi realizada através da leitura completa dos artigos selecionados. Fazem parte da revisão integrativa apenas aqueles que têm como tema principal o estudo do tratamento medicamentoso da hipertensão em mulheres gestantes, apresentando os efeitos (riscos e/ou benefícios) desse tratamento.

Também foi realizada pesquisa na plataforma UpToDate e na Biblioteca Cochrane Library, selecionando publicações atualizadas, assim como diretrizes e

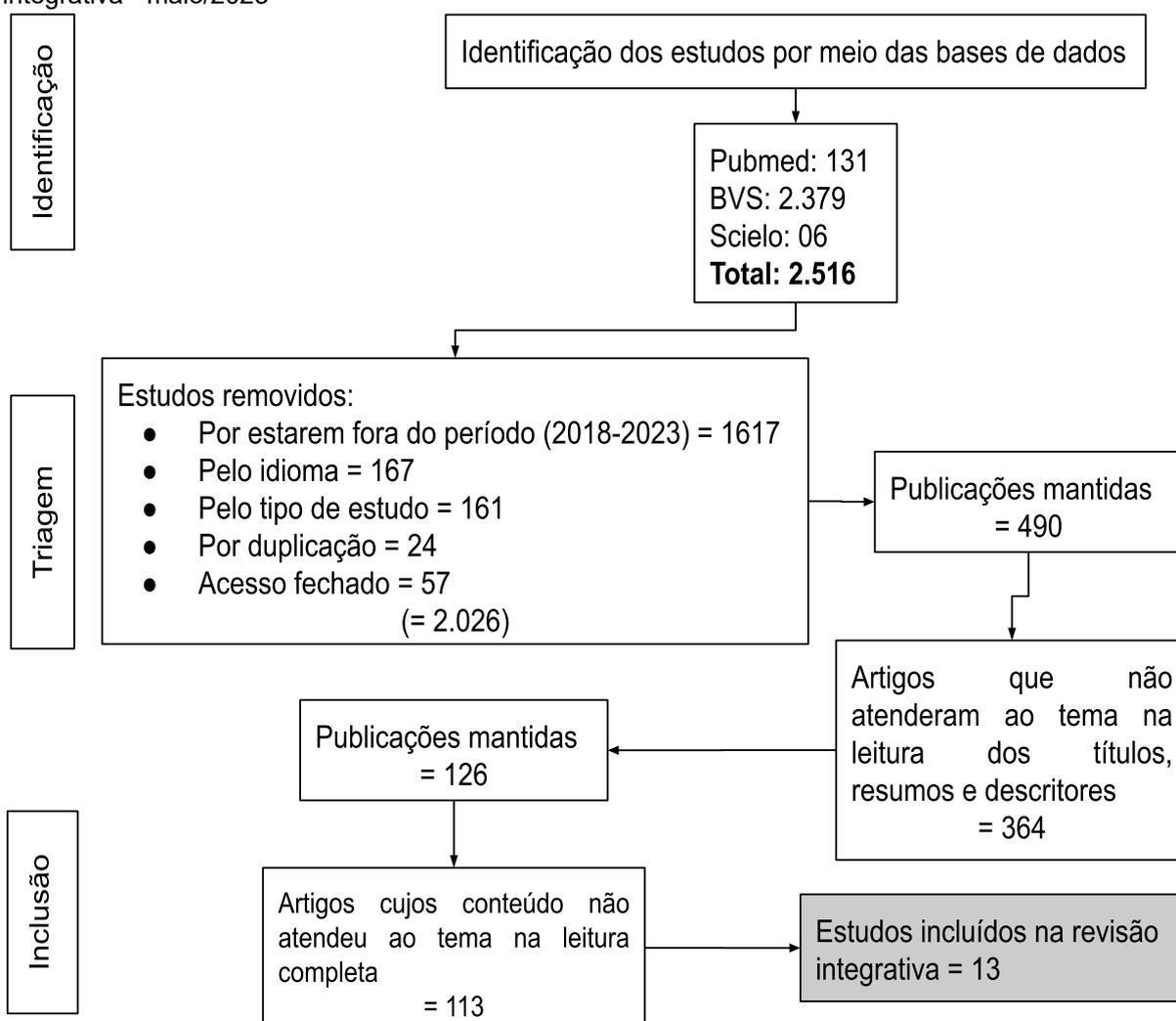
recomendações de sociedades, associações e órgãos governamentais atualizadas acerca do tema, para fundamentar a discussão,

Para fins de descrição e discussão dos resultados, foram considerados todos os desfechos clínicos, sociais, laboratoriais ou econômicos, avaliados nas publicações incluídas nessa revisão.

Resultados

A revisão integrativa realizada, seguindo o método previamente organizado, resultou em 2.516 publicações brutas, às quais foram aplicados os filtros e critérios de seleção (inclusão e exclusão) resultando em 13 artigos eleitos para fazer parte do estudo. A Figura 1 apresenta fluxograma com o processo detalhado de identificação, seleção e elegibilidade dos estudos.

Figura 1 – Descrição da seleção e elegibilidade dos estudos encontrados no processo de revisão integrativa - maio/2023



Fonte: Os autores (2023)

Dos 13 estudos selecionados, cinco são revisões sistemáticas com metanálise, três estudos randomizados, dois são estudos de coorte retrospectivo e os demais são estudo observacional, estudo de caso-controle e estudo experimental. A maioria das publicações trata dos efeitos dos anti-hipertensivos labetalol, nifedipina e metildopa, todos medicamentos orais de primeira linha para tratar distúrbios hipertensivos durante a gravidez, especificamente nos casos de hipertensão grave na gravidez. Além de investigar a efetividade desses medicamentos no controle dos distúrbios hipertensivos durante a gravidez, também verificam seus efeitos no peso da criança ao nascer, no risco de pré-eclâmpsia e eclâmpsia, no risco de desenvolver diabetes gestacional, parto prematuro, cesariana e internações em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

A identificação de cada estudo e os principais achados vêm descritos no Quadro 1:

Quadro 1 – identificação e resultados dos estudos eleitos na revisão integrativa

Identificação	Objetivo	Método	Resultados	
			Medicamento tratamento	Efeitos/achados
(Ardissino <i>et al.</i> , 2022)	Investigar os efeitos do labetalol e da nifedipina sobre o risco de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, diabetes gestacional e peso ao nascer.	Estudo de randomização mendeliana. Foram extraídas de dados resumidos de um estudo de associação genômica ampla (GWAS) com 757.601 participantes.	Labetalol Nifedipina.	O efeito do labetalol foi associado à redução do risco de pré-eclâmpsia e eclâmpsia, porém sem significância estatística e foi associado ao baixo peso ao nascer. A nifedipina foi associada a um menor risco de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia. mas não mostrou efeito na diabetes gestacional e no peso ao nascer.
(Van de Vusse <i>et al.</i> , 2022)	Fornecer uma visão geral sobre o que se sabe acerca da farmacocinética (PK) dos medicamentos anti-hipertensivos metildopa, labetalol e nifedipina durante a gravidez.	Revisão sistemática com metanálise.	Metildopa, labetalol e nifedipina.	A revisão identificou 30 estudos farmacocinéticos, dos quais 2 descreviam metildopa, 12 labetalol e 16 nifedipina. Há transferência placentária das três drogas investigadas, mas não há acúmulo fetal.

continua

continuação

(Dublin <i>et al.</i> , 2022)	Comparar os resultados maternos e infantis com diferentes medicamentos anti-hipertensivos na gravidez.	Estudo de coorte retrospectivo. Mulheres de 15 a 49 anos com parto único tratadas para hipertensão crônica ou gestacional entre 2005 a 2014 em um sistema de saúde de regiões dos Estados Unidos.	3.017 (48%) em que a mulher havia tomado labetalol, 1.834 (29%) metildopa, 1.105 (17%) nifedipina e 390 (6%) outros beta-bloqueadores.	Em comparação ao labetalol: metildopa tem menor risco de baixo peso ao nascer e risco semelhante de parto prematuro; nifedipina maior risco de parto prematuro e de internação em UTI neonatal; outros β -bloqueadores apresentaram um risco ligeiramente maior de parto prematuro.
(Tita <i>et al.</i> , 2022)	Avaliar a eficácia dos medicamentos, anti-hipertensivos, no tratamento da hipertensão crônica leve durante a gravidez.	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, conduzido com 2.408 mulheres de 14 centros médicos dos Estados Unidos.	Labetalol ou nifedipina de liberação prolongada (a maioria da amostragem), amlodipina ou metildopa (a escolha da gestante).	Em mulheres grávidas com hipertensão crônica leve, o tratamento ativo com uma meta de pressão arterial inferior a 140/90 mm Hg foi associado a melhores resultados na gravidez do que uma estratégia de controle sem tratamento anti-hipertensivo.
(Bone <i>et al.</i> , 2022)	Identificar quais medicamentos anti-hipertensivos são mais efetivos quando comparados entre eles ou ao placebo, para controlar a hipertensão não grave na gravidez.	Revisão sistemática com metanálise de rede e análise sequencial. 72 estudos, incluindo 61 estudos de uma revisão Cochrane anterior e 11 novos estudos.	Labetalol, metildopa, nifedipina e outros β -bloqueadores.	Em comparação com placebo/sem terapia, os anti-hipertensivos usados comumente, sozinhos ou em combinação, reduzem as chances de hipertensão grave em um a dois terços; reduções semelhantes são observadas para terapia anti-hipertensiva adicional.
(Leal <i>et al.</i> , 2020)	Descrever o padrão de uso de medicamentos para o tratamento de mulheres com Distúrbios Hipertensivos da Gravidez (DHG) no Brasil e avaliar a prevalência de desfechos maternos e perinatais nessa população.	Pesquisa observacional. Dados coletados no período pré-natal e perinatal que compreendeu gestações com data prevista para o parto (EDD) entre 15 de dezembro de 2014 e 19 de maio de 2016 no município de Pelotas, RS. 4.262 mulheres.	Medicamentos anti-hipertensivos.	Aproximadamente 70% das mulheres com DHG relataram não usar nenhum medicamento cardiovascular. A metildopa em monoterapia foi o tratamento mais frequente (16%), independentemente do tipo de distúrbio hipertensivo. O ômega 3 foi o medicamento mais relatado pelas mulheres sem DHG. Parto prematuro, cesariana, baixo peso ao nascer e internações em terapia intensiva neonatal foram mais prevalentes em mulheres com transtornos hipertensivos da gravidez (HDP).

(Fisher <i>et al.</i> , 2018)	Analisar associações entre hipertensão materna e uso de medicamentos anti-hipertensivos e antiadrenérgicos de ação central (SGA) e baixo peso ao nascer.	Estudo de caso-controle baseado na população em vários locais dos EUA. 1.045 nascimentos com baixo peso e 10.019 nascimentos com peso regular.	Medicamentos anti-hipertensivos e antiadrenérgicos de ação central (SGA).	O uso de medicação anti-hipertensiva, durante qualquer fase da gestação, foi associado com aumento do risco de baixo peso ao nascer, porém, não superior ao risco do não tratamento. O risco de baixo peso ao nascer variou por raça/etnia materna e idade, sendo maior entre mães hispânicas e mães ≥ 35 anos.
(Easterling <i>et al.</i> , 2019)	Comparar a eficácia e a segurança de três medicamentos orais para o tratamento da hipertensão grave na gravidez.	Estudo multicêntrico, de grupos paralelos, aberto, randomizado e controlado. 298 (33%) receberam nifedipina, 295 (33%) labetalol e 301 (33%) metildopa.	Dose inicial de 10 mg de nifedipina oral (a cada hora). Dose inicial de 200 mg de labetalol oral (a cada hora). 1.000 mg de metildopa (dose única).	Todos os anti-hipertensivos orais reduziram a pressão arterial para a faixa de referência na maioria das mulheres.
(Fitton <i>et al.</i> , 2020)	Avaliar os resultados imediatos do parto para mãe e filho após exposição in útero a medicamentos anti-hipertensivos.	Estudo de coorte retrospectivo. Crianças nascidas em 2010–2014. 2.350 foram expostos a medicação anti-hipertensiva in útero, 4.391 expostos ao tratamento 60 dias após o nascimento, 7.971 expostas a hipertensão não tratada durante a gravidez.	Diuréticos, bloqueadores beta adrenérgicos, anti-hipertensivos de ação central, medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina e bloqueadores dos canais de cálcio.	Risco aumentado de parto prematuro, baixo e extremo baixo peso ao nascer, ser pequeno para a idade gestacional e cesariana de emergência estão diretamente relacionados à hipertensão não tratada. Os medicamentos anti-hipertensivos não aumentam esses riscos.
(Liabsuetrakul <i>et al.</i> , 2022)	Determinar a eficácia relativa de medicamentos na prevenção de distúrbios hipertensivos em gestantes de alto risco e fornecer uma classificação de medicamentos.	83 estudos com desfechos de interesse, incluindo 77 estudos relatando pré-eclâmpsia (PE) e 39 estudos relatando hipertensão gestacional (GHT).	Aspirina para pressão alta, agentes antiplaquetários, cálcio, antioxidantes e suas combinações para hipertensão gestacional	A aspirina mostrou-se o medicamento mais eficaz para prevenir pressão alta em gestantes de alto risco. Agentes antiplaquetários, cálcio, antioxidantes e suas combinações foram os medicamentos mais eficazes para prevenir distúrbios hipertensivos na gravidez quando comparados a placebo ou nenhum tratamento.

(He et al., 2020)	Avaliar a eficácia e segurança do sulfato de magnésio combinado com aspirina em baixa dose no tratamento da hipertensão induzida pela gravidez.	Revisões sistemáticas e metanálises. Ensaios clínicos randomizados	Grupo experimental foi tratado com sulfato de magnésio combinado com aspirina em baixa dosagem, e o grupo controle foi tratado apenas com sulfato de magnésio.	Os resultados do estudo sugerem que o sulfato de magnésio combinado com aspirina em baixa dose pode reduzir significativamente as reações adversas e reduzir efetivamente a pressão arterial em pacientes com hipertensão induzida pela gravidez.
(Bakouei et al., 2020)	Examinar o efeito da suplementação com Ômega 3 na hipertensão induzida pela gravidez ou pré-eclâmpsia.	Revisão sistemática com metanálise. 5.043 mulheres em suplementação de ácidos graxos n-3 e 5.059 no grupo controle.	Ácido eicosapentaenóico (EPA), e/ou ácido docosahexaenóico (DHA), e/ou ácido alfa-linolênico (ALA).	Os suplementos em mulheres grávidas não corresponderam a um risco reduzido de hipertensão induzida pela gravidez, mas atuam na prevenção da pré-eclâmpsia.
(Wen; Li, 2019)	Investigar o efeito do sulfato de magnésio combinado com fentolamina e nifedipina no tratamento da hipertensão gestacional e nos níveis séricos de LIF e Apelina.	Estudo experimental. Cento e sessenta pacientes com hipertensão gestacional foram divididos aleatoriamente em um grupo controle e um grupo de observação, 80 pacientes em cada grupo.	O grupo de controle recebeu sulfato de magnésio sozinho, enquanto o grupo de observação recebeu fentolamina e nifedipina com base no tratamento do grupo de controle.	O sulfato de magnésio combinado com fentolamina e nifedipina tem um melhor efeito terapêutico na hipertensão gestacional. A taxa de parto prematuro, incidência de cesariana e de asfixia neonatal foram menores no grupo de observação do que no grupo de controle. No entanto, não houve diferença significativa na incidência de morte neonatal entre os dois grupos.

Fonte: Os autores (2024)

Discussão

Labetalol é um betabloqueador que exerce seu efeito ao se ligar aos receptores β -adrenérgicos, resultando em uma redução da frequência cardíaca materna e do débito cardíaco. Além disso, ele também atua nos receptores α -adrenérgicos localizados nos vasos sanguíneos periféricos, bloqueando a estimulação adrenérgica responsável pela vasoconstrição (Dublin *et al.*, 2022).

A maioria dos estudos (Ardissino *et al.*, 2022; Bone *et al.*, 2022; Tita *et al.*, 2022; Van de Vusse *et al.*, 2022), indicou sua efetividade no controle da hipertensão na gravidez, em reduzir o risco de pré-eclâmpsia e morte fetal/recém nascido, mas está associado ao menor peso ao nascer; ao diabetes gestacional e, se comparado ao metildopa, risco maior de parto prematuro, sem que esses indicativos, no entanto,

sejam superiores aos riscos do não tratamento da hipertensão (Bone *et al.*, 2022; Dublin *et al.*, 2022).

O medicamento mostra-se efetivo também na hipertensão leve (inferior a 140/90 mm Hg) (Tita *et al.*, 2022), sendo associado à transferência placentária, porém sem acúmulo fetal (Van de Vusse *et al.*, 2022). É o betabloqueador de primeira linha em muitos países desenvolvidos pela sua segurança e disponibilidade nesses países (Garovic *et al.*, 2022; Khedagi; Bello, 2021; Tsakiridis *et al.*, 2021), entretanto, verifica-se que esse fármaco ainda está indisponível no Brasil.

A nifedipina é um bloqueador dos canais de cálcio e, nos estudos, foi associado a um menor risco de pré-eclâmpsia e eclâmpsia, porém, não tem efeito sobre o diabetes gestacional ou no peso ao nascer (Ardissino *et al.*, 2022; Tita *et al.*, 2022). De outra parte, está relacionado a mais casos de parto prematuro e internação em UTI, quando comparado ao labetalol (Dublin *et al.*, 2022)

Ao anti-hipertensivo nifedipina, foi associado transferência placentária, porém sem acúmulo fetal (Van de Vusse *et al.*, 2022). Quando a conduta é de liberação prolongada, resultou em uma frequência maior de alcançar o desfecho primário em comparação com o labetalol ou metildopa (Easterling *et al.*, 2019).

O anti-hipertensivo metildopa reduz a pressão arterial ao se ligar aos receptores α_2 -adrenérgicos como um agonista, reduzindo o fluxo simpático que causa vasoconstrição periférica. A metildopa atravessa a placenta, onde pode regular a sincronização e a migração das células da placenta (Dublin *et al.*, 2022). Tanto a metildopa livre, quanto a conjugada foram menores no plasma arterial do cordão umbilical em comparação com o plasma venoso do cordão umbilical, indicando que o feto elimina ambas as formas e está ativamente envolvido na eliminação do medicamento (Van de Vusse *et al.*, 2022).

A metildopa apresenta efeito positivo no controle da hipertensão em gestantes e apresenta riscos substancialmente menores de baixo peso ao nascer e indicativos de menos efeitos negativos ao desenvolvimento do feto, na comparação com o labetalol e com a nifedipina e efeitos semelhantes em relação ao risco de parto prematuro (Dublin *et al.*, 2022), sendo efetivo no tratamento de hipertensão leve, impedindo seu agravamento (Tita *et al.*, 2022).

Em comparação direta com a nifedipina, a metildopa apresentou número significativamente menor de internações em Unidades de Terapia Intensiva neonatal

em função do baixo peso ao nascer. Ao ser comparada com labetalol, os resultados foram semelhantes (Easterling *et al.*, 2019).

Estudo brasileiro (Leal *et al.*, 2020), destaca a metildopa como o anti-hipertensivo de escolha da maioria dos profissionais de saúde. No entanto, também revela que, em torno de 70% das gestantes com algum tipo de distúrbio hipertensivo, não utilizam nenhum medicamento cardiovascular. Por outro lado, 9% das mulheres sem diagnóstico utilizam algum tipo de medicamento, com destaque para o ômega-3, seguido do ácido acetilsalicílico.

A suplementação com ácidos graxos n-3 (ômega 3) apresenta indicativos de proteção contra o risco de pré-eclâmpsia em mulheres com gravidez de baixo risco, mas não tem qualquer efeito para hipertensão induzida pela gravidez (Bakouei *et al.*, 2020).

A porcentagem de cesariana, parto prematuro, baixo peso ao nascer e internação em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) é maior quando relacionada a mulheres com distúrbios hipertensivos (Leal *et al.*, 2020). Entretanto, não há um aumento significativo de risco de baixo peso ao nascer associado ao uso de medicamentos anti-hipertensivos, prescrito em qualquer fase da gestação, além da hipertensão subjacente (Fisher *et al.*, 2018).

Em alguns estudos, há indicativos de concentração da metildopa no líquido amniótico, a qual pode indicar exposição prolongada e possíveis associações com efeitos no feto (Van de Vusse *et al.*, 2022).

As Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020 recomendam a monoterapia como tratamento medicamentoso inicial, recomendando metildopa, nifedipina de ação prolongada ou betabloqueadores (exceto atenolol). Somente nos casos em que a monoterapia não alcança objetivo deve-se associar diurético tiazídico, clonidina e hidralazina. E, em gestantes, os IECA e BRA estão contraindicados devido à restrição de crescimento fetal, oligoidrânio e hipoplasia pulmonar (Barroso *et al.*, 2021).

A metildopa é recomendada e aceita ao redor do mundo em razão do longo histórico de segurança e pela sua disponibilidade genérica, diminuindo os custos sem perder em efetividade (Khedagi; Bello, 2021).

Os diuréticos (tiazídicos e hidralazina) são considerados agentes de segunda linha, pela razão de estarem associados à depleção significativa de volume nas primeiras duas semanas, ainda sem evidências robustas. Pelo risco potencial de

impactar no crescimento fetal ou no volume de líquido amniótico, a prescrição deve ser cuidadosa e acompanhada rigidamente (Khedagi; Bello, 2021).

O Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia recomenda o uso de β -bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio como agentes de primeira linha para o tratamento, orientando para o uso de labetalol e nifedipina de liberação prolongada (Khedagi; Bello, 2021).

Um estudo de revisão sistemática (Bone *et al.*, 2022) demonstrou que a associação de anti-hipertensivos também é eficaz na prevenção de hipertensão grave, reduzindo os riscos em um a dois terços, quando comparada ao placebo. Entretanto, está amplamente estabelecida a monoterapia como conduta adequada (Garovic *et al.*, 2022).

Debate-se também a eficácia dos grupos ou linhas de medicamentos apontando-se que os beta-bloqueadores (BBs) podem não ser a melhor opção para mulheres grávidas com hipertensão e com risco de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, pois podem levar a uma redução no peso do bebê ao nascer. Por outro lado, os bloqueadores dos canais de cálcio (BCCs) podem ser uma escolha mais adequada, uma vez que podem reduzir o risco de pré-eclâmpsia e eclâmpsia sem afetar o risco de diabetes gestacional ou o peso do bebê ao nascer. Esses achados destacam a importância de pesquisas adicionais sobre os efeitos dos BBs no peso ao nascer e o uso de BCCs em mulheres grávidas com hipertensão (Ardissino *et al.*, 2022).

O que se pode afirmar, baseado nos estudos e orientações atuais, é que não há evidências que indiquem a preferência de um medicamento sobre outro para todos os tipos de hipertensão na gravidez quando considerados em conjunto ou, especificamente, para os betabloqueadores (incluindo o labetalol). A única restrição é com relação ao atenolol que foi associado a efeito negativo no crescimento fetal, especialmente quando administrado por um período mais longo (Garovic *et al.*, 2022).

Outros estudos avaliaram medicamentos diversos como: aspirina para pressão alta, agentes antiplaquetários, cálcio e antioxidantes (Liabsuetrakul *et al.*, 2022), demonstrando potencial eficácia da aspirina para a pressão alta e capacidade preventiva para hipertensão na gravidez de agentes como cálcio, antioxidantes e suas combinações quando comparados ao placebo ou a nenhum tratamento em diferentes contextos de mulheres.

Sulfato de magnésio combinado com aspirina em baixa dosagem, quando comparado ao grupo controle, utilizando apenas sulfato de magnésio, indica que pode melhorar o efeito terapêutico e reduzir a ocorrência de reações adversas, pois a aspirina em baixa dose pode criar condições favoráveis para o sulfato de magnésio aliviar rapidamente os sintomas (He *et al.*, 2020).

A combinação de sulfato de magnésio associado com fentolamina e nifedipina foi apontada em estudo comparativo (Wen; Li, 2019). O grupo de observação, usando essa associação, apresentou menor taxa de parto prematuro, de incidência de cesariana e de incidência de asfixia neonatal em relação ao grupo de controle, o qual fez uso de sulfato de magnésio de forma isolada. No entanto, não houve diferença significativa na incidência de morte neonatal entre os dois grupos.

No entanto, a qualidade da literatura é baixa, os esquemas de uso de drogas são diferentes, as evidências limitadas e o risco de viés é alto. Portanto, as conclusões destes estudos devem ser verificadas por mais estudos clínicos de alta qualidade com um tamanho amostral maior (He *et al.*, 2020; Liabsuetrakul *et al.*, 2022; Wen; Li, 2019).

Diversas diretrizes internacionais (Austrália, Nova Zelândia, Europeia, Estados Unidos, Canadá, Organização Mundial da Saúde) recomendam que gestantes diagnosticadas como de alto risco para pré-eclâmpsia devem receber aspirina em baixa dose, idealmente a partir do primeiro trimestre até o trabalho de parto ou 36 a 37 semanas de gestação. A dosagem recomendada pelas diretrizes, entretanto, varia entre 75 e 162 mg/dia. Também é padrão a recomendação da suplementação de cálcio para a prevenção da pré-eclâmpsia, excluindo-se o uso de outros suplementos. Não há consenso, entretanto, quanto à definição e ao método ideal de triagem para pré-eclâmpsia, à necessidade de tratar a hipertensão leve, às metas de tratamento da pressão arterial e ao monitoramento da pressão arterial no pós-parto (Tsakiridis *et al.*, 2021).

De maneira geral, as informações sobre a farmacocinética dos medicamentos destacados em todos os estudos descritos são limitadas devido à escassez de estudos disponíveis e à heterogeneidade dos dados existentes (Van de Vusse *et al.*, 2022). Evidencia-se a variabilidade nas dosagens e condutas dos estudos, nas indicações, pacientes, estimativas farmacocinéticas e desenhos de estudo. Além disso, observaram-se diferenças significativas em termos de qualidade dos estudos, métodos de descrição da farmacocinética, idade dos pacientes e da gestação,

número de amostras e momentos de coleta em relação à dose (Van de Vusse *et al.*, 2022).

É importante considerar também as regiões/países em que as pesquisas foram realizadas, pois influenciam na disponibilidade do medicamento, no custo, na dosagem e nos efeitos colaterais (tanto maternos quanto fetais/recém-nascidos) também são fatores a serem considerados (Bone *et al.*, 2022).

De outra parte, é necessário considerar que, apesar da heterogeneidade, os estudos apontam que embora os riscos de parto prematuro, baixo peso ao nascer, cesariana de emergência não tenham o risco reduzido significativamente com o tratamento dos distúrbios hipertensivos, há evidente controle na hipertensão, evitando seu agravamento, e casos de efetiva melhora no desenvolvimento do feto e da gestação, além de poucas evidências de pioras nos índices dos aspectos afetados pelos distúrbios hipertensivos (Fitton *et al.*, 2020). As maiores preocupações estão especialmente relacionadas à exposição do feto a medicamentos no primeiro trimestre, pois há indicativos de que pode estar relacionado a malformações.

O conjunto de conhecimento atualizado favorece as decisões pelo tratamento, após a minuciosa análise individualizada (Fitton *et al.*, 2020).

Não encontramos consenso na literatura estudada quanto às medidas da pressão arterial para início do tratamento, variando entre 140-160/90-110. As medidas da pressão arterial para início do tratamento com anti-hipertensivos são fatores controversos e as recomendações e diretrizes variam entre países e regiões (Barroso *et al.*, 2021).

As Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020, elaboradas pelo Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DHA-SBC), pela Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH) e Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), recomendam que o tratamento medicamentoso inicie em casos de hipertensão grave, definida na presença de sinais premonitórios (GR: I, NE: B) e PA acima de 150-160/100-110 mmHg. O objetivo deve ser reduzir a PA para valores entre 120-160/80-100 mmHg (Barroso *et al.*, 2021).

Para isso, o Ministério da Saúde, recomenda, de acordo com o Manual de Gestação de Alto Risco (2022), o uso de determinados anti-hipertensivos expostos no Quadro 2:

Quadro 2 – anti-hipertensivos recomendados para uso em gestantes com síndromes hipertensivas.

Classe do fármaco	Fármaco e apresentação	Posologia
Simpatolíticos de ação central, α_2-agonista	Metildopa: comprimidos de 250 mg e de 500 mg	750 mg a 2.000 mg/dia 2 a 4 vezes/dia
	Clonidina: comprimidos de 0,1 mg e 0,2 mg	0,2 mg a 0,6 mg/dia 2 a 3 vezes/dia
Bloqueadores de canais de cálcio	Nifedipino retard: comprimidos de 10 e 20 mg	20 mg a 120 mg/dia 1 a 3 vezes/dia
	Nifedipino de liberação rápida: comprimidos de 10 mg e 20 mg	20 mg a 60 mg/dia 2 a 3 vezes/dia
	Anlodipino: comprimidos de 2,5 mg, 5 mg e 10 mg	5 mg a 20 mg/dia 1 a 2 vezes/dia
Vasodilatador periférico	Hidralazina: drágeas de 25 mg e 50 mg	50 mg a 150 mg/dia 2 a 3 vezes/dia
β-bloqueadores	Metoprolol: comprimidos de 25 mg, 50 mg e 100 mg	100 a 200 mg/dia 1 a 2 vezes/dia
	Pindolol: comprimidos de 5 mg e 10 mg	10 mg a 30 mg/dia 2 a 3 vezes/dia
	Carvedilol: comprimidos de 6,25 mg e 12,5 mg	12,5 mg a 50 mg/dia Recomenda-se iniciar em dose mais baixa de 12,5 mg/dia e, após 2 dias, aumentar a dose.

Fonte: Adaptado do Manual de Gestação de Alto Risco de 2022.

Outro medicamento recomendado   a furosemida para casos de edema pulmonar e de limita o da fun o renal. Ademais,   importante ressaltar que os fármacos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA II) e os inibidores diretos da renina possuem contraindica o ao período gestacional por estarem associados às anormalidades fetais (Brasil. Ministério da Saúde, 2022).

Ainda sobre as recomenda es do Ministério da Saúde (2022), o  rgo destaca a importância de uso profilático de ácido acetilsalicílico (AAS), 100 mg/dia, via oral, a partir de 12 e até 36 semanas de gravidez, além de suplementa o de cálcio, para toda gestante com história prévia de pr -eclâmpsia em gesta o anterior, principalmente em formas clínicas mais graves.

Alguns estudos indicam que não há riscos maiores em se controlar a pressão arterial com medicamentos a partir da medida base (140/90 mmHg), como

recomendado pela Sociedade de Obstetras e Ginecologistas do Canadá (SOGC), independentemente do tipo de distúrbio hipertensivo diagnosticado (HC ou HG) (Magee *et al.*, 2022).

A Sociedade de Obstetras e Ginecologistas do Canadá (SOGC) recomenda, em pressão arterial superior a 160/110 mmHg, o uso de medicamentos anti-hipertensivos, preferencialmente a Metildopa. Ainda podem ser prescritos Hidralazina, Nifedipina e Labetalol (Magee *et al.*, 2022).

Apesar das divergências, as diretrizes e orientações são consensuais em recomendar que os distúrbios hipertensivos na gravidez sejam acompanhados e tratados com medicamentos anti-hipertensivos e cardiovasculares.

Conclusão

Os estudos trazem pontos não consensuais, especialmente quanto a qual medicamento anti-hipertensivo é mais efetivo. Por outro lado, evidencia-se a importância do gerenciamento da hipertensão materna durante a gravidez para evitar resultados perinatais adversos.

Considerando essas informações em conjunto, sugere-se que os médicos personalizem a terapia anti-hipertensiva durante a gravidez, optando pelos medicamentos mais comumente recomendados até que dados abrangentes sejam obtidos por meio de estudos adicionais e evidências mais sólidas. É importante ressaltar que a prescrição de anti-hipertensivos, mesmo para casos de hipertensão leve, deve ser considerada, pois pode ser a conduta ideal para prevenir agravamentos de riscos.

Por fim, evidencia-se a necessidade de mais estudos e, no Brasil especificamente, já que apresenta poucos estudos que englobam as inúmeras variáveis envolvidas como etnia, cultura, socioeconomia, especificidades regionais, acesso à saúde, à educação em saúde e aos cuidados preventivos.

Agradecimento/financiamento

Agradecimentos aos familiares, à equipe de professores da Afya Ipatinga e à orientadora pelo acompanhamento e orientações em todas as etapas da pesquisa.

O estudo foi financiado com recursos próprios dos acadêmicos.

Abstract

Introduction: Antihypertensive treatment for pregnant women is important to control blood pressure and prevent complications for both the mother and baby during pregnancy and postpartum. However, there is no consensus regarding the choice of medication and, especially, the timing or minimum blood pressure measurement indicating the need to initiate drug treatment. **Objective:** To investigate the effects of antihypertensive treatment in pregnant women through an integrative review of recent studies. **Method:** An integrative literature review was conducted by searching the databases included in the Virtual Health Library (BVS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), and PubMed, using Health Sciences Descriptors (DeCs): Hypertension, Pregnancy-Induced Hypertension, Gestational Hypertension, Pregnancy, Treatment Outcome, Treatment Effectiveness, Treatment Efficacy, Treatment, and Therapeutics. The inclusion criteria for article selection were: texts in English, Portuguese, or Spanish, published in the last 5 years in journals classified according to the Sucupira Platform - Qualis equal to or higher than B3, or with an impact factor (IF) equal to or higher than 1.5. Exclusion criteria were: editorials, undergraduate thesis papers, letters, comments, management reports, conference abstracts, animal studies, and articles without open access. **Results:** Thirteen articles that met the selection criteria were included. Most studies involved three antihypertensive medications: methyldopa, labetalol, and nifedipine. All medications showed effectiveness in controlling pregnancy-induced hypertension and had low or no risk of preterm birth, low birth weight, cesarean section, and neonatal intensive care unit admission. However, they also did not demonstrate efficacy in reducing these common risks in pregnant women with hypertensive disorders. **Conclusion:** There is no consensus on which medication is most effective, and the limited number of studies with low evidence raises doubts about their effects on neonatal risks associated with hypertension. Strong evidence, however, suggests that antihypertensive treatment is safer than no treatment.

Keywords: Hypertension. Hypertension Pregnancy-Induced. Treatment Outcome.

Referências

ARDISSINO, M. *et al.* Safety of beta-blocker and calcium channel blocker antihypertensive drugs in pregnancy: a Mendelian randomization study. **BMC Medicine**, v. 20, n. 1, p. 288, 2022.

BAKOU EI, F. *et al.* Efficacy of n-3 fatty acids supplementation on the prevention of pregnancy induced-hypertension or preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. **Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 59, n. 1, p. 8–15, 2020.

BARROSO, W. K. S. *et al.* Brazilian guidelines of hypertension - 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 2021.

BONE, J. N. *et al.* Oral Antihypertensives for Nonsevere Pregnancy Hypertension: Systematic Review, Network Meta- and Trial Sequential Analyses. **Hypertension**, v. 79, n. 3, p. 614–628, 2022.

BROWN, M. A. *et al.* **Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice.**: Lippincott Williams and Wilkins, 2018.

BRASIL. **Manual de gestação de alto risco** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Ações Programáticas. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2022.

DUBLIN, S. *et al.* Maternal and neonatal outcomes of antihypertensive treatment in pregnancy: A retrospective cohort study. **PLOS ONE**, v. 17, n. 5, p. e0268284, 2022.

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. **The Lancet**, v. 394, n. 10203, p. 1011–1021, 2019.

FEBRASGO. **Pré-eclâmpsia nos seus diversos aspectos**. São paulo: 2017. Disponível em: https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/12-PRE_ECLAyMPSIA.pdf. Acesso em: 4 jun. 2023.

FISHER, S. C. *et al.* Maternal Hypertension, Antihypertensive Medication Use, and Small for Gestational Age Births in the National Birth Defects Prevention Study, 1997–2011. **Maternal and Child Health Journal**, v. 22, n. 2, p. 237–246, 2018.

FITTON, C. A. *et al.* In Utero Antihypertensive Medication Exposure and Neonatal Outcomes. **Hypertension**, v. 75, n. 3, p. 628–633, 2020.

GAROVIC, V. D. *et al.* Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Hypertension**, v. 79, n. 2, 2022.

HE, Guolin *et al.* Efficacy and safety of low dose aspirin and magnesium sulfate in the treatment of pregnancy induced hypertension. **Medicine**, v. 99, n. 46, p. e22801, 2020.

KHEDAGI, A. M.; BELLO, N. A. Hypertensive Disorders of Pregnancy. **Cardiology Clinics**, v. 39, n. 1, p. 77–90, 2021.

LEAL, L. F. *et al.* Hypertensive Disorders of Pregnancy and Medication Use in the 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 22, p. 8541, 2020.

LIABSUETRAKUL, T. *et al.* Medications for preventing hypertensive disorders in high-risk pregnant women: a systematic review and network meta-analysis. **Systematic Reviews**, v. 11, n. 1, p. 135, 2022.

RAJKUMAR, T. *et al.* Clinical characteristics and sequelae of intrapartum hypertension – a retrospective cohort study. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 23, n. 1, 2023.

TITA, A. T. *et al.* Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 19, p. 1781–1792, 2022.

TSAKIRIDIS, I. *et al.* Gestational Hypertension and Preeclampsia: An Overview of National and International Guidelines. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v. 76, n. 10, p. 613–633, 2021.

VAN DE VUSSE, D. *et al.* Pharmacokinetics of the most commonly used antihypertensive drugs throughout pregnancy methyldopa, labetalol, and nifedipine: a systematic review. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 78, n. 11, p. 1763–1776, 2022.

WEN, J.; LI, X. Effect of Magnesium Sulfate Combined with Phentolamine and Nifedipine for Gestational Hypertension; Serum Levels of LIF and Apelin. **Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan**, v. 29, n. 3, p. 231–234, 2019.

APÊNDICE A – LISTA E CLASSIFICAÇÃO DOS PERIÓDICOS

Quadro 2 - Lista das revistas científicas utilizadas no artigo com as respectivas classificações.

Título da Revista	Dados da revista
arquivos brasileiros de cardiologia	Qualis – B2
BMC Medicine	Qualis – A1
BMC Pregnancy and Childbirth	Qualis – A1
Cardiology Clinics	Qualis – A3
Cochrane Library	Revisões Sistemáticas
Current Opinion in Nephrology and Hypertension	Qualis – A2
European Journal of Clinical Pharmacology	Qualis – A3
Hypertension	Qualis – A1
Journal of Environmental and Public Health	Qualis – A1
Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada	Qualis – A2
Journal of the College of Physicians and Surgeons	Qualis – B1
Lancet	Qualis – A1
Maternal and Child Health Journal	Qualis – A1
Medicine (Baltimore)	Qualis – A3
Obstetrical & Gynecological Survey	Qualis – B1
Plos One	FI - 3.752
Systematic Reviews	Qualis – A1
Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology	Qualis – B1
The New England Journal of Medicine	Qualis – A1

Fonte: os autores (2023)