

Tratamento da pré-eclâmpsia baseado em evidências

Pre-eclampsia treatment according to scientific evidence

Revisão

Palavras-chave

Pré-eclâmpsia
Sulfato de magnésio
Metildopa
Ensaios clínicos

Keywords

Pre-eclampsia
Magnesium sulfate
Methyldopa
Clinical trials

Resumo

As síndromes hipertensivas na gestação merecem especial destaque no cenário da saúde pública mundial. Atualmente, respondem como terceira causa de mortalidade materna no mundo e primeira no Brasil. Do ponto de vista prático, a pré-eclâmpsia continua sendo uma síndrome que leva a graves repercussões maternas e fetais, conhecendo-se ainda pouco sobre sua etiologia. Atualmente, tem-se discutido a melhor terapêutica para os quadros de pré-eclâmpsia em diversos momentos do ciclo gravídico-puerperal, visando sempre à redução de altos índices de morbimortalidade materna e fetal. O parto, considerando-se a fisiopatologia do evento, representa a melhor forma de tratamento. O uso de sulfato de magnésio é recomendado em todos os casos de pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia para prevenção e tratamento das crises convulsivas. Da mesma forma, o tratamento dos picos hipertensivos é recomendado. Hidralazina, nifedipina e labetalol têm sido as drogas mais utilizadas com essa finalidade, mas seu uso depende da familiaridade do médico assistente. A corticoterapia antenatal está indicada sempre que existe risco iminente de prematuridade entre a 24^ª e 34^ª semana. Em contrapartida, não há evidências suficientes para recomendar repouso e administração de expansores plasmáticos de rotina, assim como há necessidade urgente de ensaios clínicos randomizados para determinar se o tratamento anti-hipertensivo de manutenção nas gestantes apresenta benefícios ou riscos para mães e fetos, em todas as formas clínicas da doença, em particular nos casos de pré-eclâmpsia pura.

Abstract

Hypertensive disorders in pregnancy deserve special attention in the setting of global public health. Currently, they represent the third cause of maternal mortality in the world and first in Brazil. From a practical standpoint, pre-eclampsia remains a syndrome that leads to serious repercussions on maternal and fetal mortality and its etiology is not well known. Currently, the best treatment for forms of pre-eclampsia is being discussed at different times in pregnancy and puerperium, with the objective to reduce the high rates of maternal and fetal morbidity and mortality. Considering the pathophysiology of the event, anticipation of delivery is the best treatment for pre-eclampsia. The use of magnesium sulfate is recommended in all cases of severe pre-eclampsia and eclampsia for prevention and treatment of seizures. Likewise, treatment of hypertensive crises is recommended. Hydralazine, nifedipine and labetalol have been the most commonly used drugs for this purpose, but their use depends on the familiarity of the treating physician. Antenatal corticoid therapy is indicated whenever there is an imminent risk of preterm delivery between 24 and 34 weeks. In contrast, there is insufficient evidence to recommend bed rest and routine plasma volume expansion, and there is an urgent need for randomized clinical trials to determine whether maintenance antihypertensive treatment in pregnant women has benefits or risks for mothers and fetuses in all clinical forms of disease, particularly in cases of pure pre-eclampsia.

Correspondência:

Carlos Noronha Neto
Rua da Angustura, 195, apto. 204
CEP 52050-340 – Afogados – Recife (PE)
E-mail: ca.no.ne@hotmail.com

Recebido

19/7/10

Aceito com modificações

16/8/10

¹ Pós-graduando (Doutorado) em Saúde Materno-Infantil do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP – Recife (PE), Brasil; Preceptor da Residência Médica em Tocoginecologia e Medicina Fetal do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP – Recife (PE), Brasil.

² Pós-graduando (Doutorado) em Saúde Materno-Infantil do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP – Recife (PE), Brasil; Preceptor da Residência Médica em Tocoginecologia e Medicina Fetal do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP – Recife (PE), Brasil.

³ Professora da pós-graduação em Saúde Materno-Infantil do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP – Recife (PE), Brasil.

Introdução

As síndromes hipertensivas na gestação merecem especial destaque no cenário da saúde pública mundial. Atualmente, representam a terceira causa de mortalidade materna no mundo e a primeira no Brasil¹. Em países desenvolvidos, aproximadamente de duas a oito em cada 100 gestantes vão desenvolver o evento², enquanto no Brasil pode-se chegar a 10% dos casos¹. Assim, devido à gravidade da doença, é considerada como importante causa de internamento em unidade de terapia intensiva e, por vezes, incluída como critério de morbidade materna grave³⁻⁵.

Segundo o National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy (2000)⁶, essas síndromes podem ser classificadas por: hipertensão gestacional, hipertensão crônica, pré-eclâmpsia isolada ou superposta e eclâmpsia, de acordo com a época de surgimento da hipertensão e sua relação com gravidez, presença de proteinúria e gravidade do quadro.

Mesmo com todo o conhecimento científico acumulado nos últimos anos, a pré-eclâmpsia continua sendo uma síndrome que leva a graves repercussões maternas e fetais, conhecendo-se muito pouco a respeito de sua etiologia. Várias teorias foram propostas na tentativa de compreender o quadro clínico. Alguns estudos sugeriram a existência de aspectos imunogenéticos com possível implicação do gene da síntese do óxido nítrico e do sistema HLA (Human Leucocyte Antigens), considerados marcos iniciais no processo fisiopatológico. Outro ponto importante é que esses fatores, juntamente com o endotélio, poderiam ser influenciados pelas grandes modificações gestacionais, como a ativação da cascata inflamatória normal na gravidez⁷⁻¹⁰.

Essas alterações favoreceriam a má adaptação placentária, com falha da remodelação e da infiltração de células trofoblásticas nas arteríolas espiraladas e subsequente hipoperfusão do leito placentar⁹.

A isquemia da circulação uteroplacentária ocasiona liberação de substâncias vasoativas na circulação materna, promovendo dano endotelial e consequente alteração de sua função. Essa lesão do endotélio leva a uma gama de mudanças na interface sangue-tecido, incluindo agregação plaquetária⁹, ativação do sistema de coagulação¹⁰, aumento da permeabilidade da parede do vaso e aumento da reatividade e do tônus do músculo liso vascular⁹.

Como consequência final, ocorre vasoespasmio arteriolar generalizado, levando a alterações funcionais e morfológicas em vários órgãos e resultando na complexa manifestação clínica chamada pré-eclâmpsia¹⁰.

A melhor terapêutica para essa síndrome em diversos momentos do ciclo gravídico-puerperal deve ser individualizada, visando sempre à redução dos altos índices de morbi-mortalidade materna e fetal por prevenção de complicações¹¹, particularmente durante o puerpério¹².

O tratamento definitivo da pré-eclâmpsia é o parto. Dependendo de fatores como idade gestacional, gravidade, bem-estar fetal e presença ou não de complicações, a interrupção da gravidez está indicada. Entretanto, a instalação precoce da doença aumenta a chance de prematuridade com subsequente incremento da morbi-mortalidade perinatal¹³. Assim, na tentativa de prevenir complicações perinatais, várias condutas têm sido propostas enquanto não é possível ou recomendável interromper a gravidez, como corticoterapia para aceleração da maturidade pulmonar fetal¹⁴, expansão do volume plasmático¹⁵, hospitalização com repouso materno¹⁶, terapia anticonvulsivante com o sulfato de magnésio¹⁷ e tratamento anti-hipertensivo¹⁸.

Esta revisão foi realizada com o objetivo de descrever e analisar criticamente as principais condutas pré-natais adotadas nos quadros de pré-eclâmpsia, considerando-se as melhores evidências científicas correntemente disponíveis.

Métodos

Foram pesquisados os bancos de dados Medline/Pubmed, LILACS/SciELO, Scopus e biblioteca Cochrane à procura de artigos nacionais e internacionais. Utilizaram-se os seguintes descritores, nas línguas portuguesa e inglesa: pré-eclâmpsia, eclâmpsia, hipertensão, pré-eclâmpsia/prevenção, ensaios clínicos e meta-análise.

Realizou-se a seleção inicial dos artigos com base nos títulos e resumos e, após verificação do conteúdo apropriado ao tema, buscou-se o texto completo. Todos os artigos sobre pré-eclâmpsia e tratamento foram incluídos, não havendo critério de exclusão quanto ao desenho do estudo, tendo em vista a necessidade de revisão abrangente.

Foram pesquisados 76 artigos e, destes, foram selecionados 51 para a presente revisão, no período de 1997 a 2010. Artigos recentes e com maior nível de evidência foram priorizados, visto que expõem aplicabilidades mais coerentes com a prática médica atual. Na ausência de revisão sistemática e ensaios clínicos, artigos de menor evidência científica foram avaliados, além de revisões narrativas e consensos ou diretrizes de sociedades médicas.

As principais condutas adotadas nas gestantes com pré-eclâmpsia foram classificadas segundo os critérios do Oxford Centre for Evidence-based Medicine (2001), adaptado pelo Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira do Conselho Federal de Medicina (AMB-

CFM)¹⁹(D) Após aplicação destes, foram determinados o nível de evidência e o grau de recomendação.

Conduta conservadora

No passado, quando se considerava a interrupção da gravidez como a melhor forma de tratamento da pré-eclâmpsia, muitos partos foram antecipados visando apenas o bem-estar da gestante. Em contrapartida, o nascimento de um grande número de conceptos prematuros aumentava as taxas de morbimortalidade neonatal. Com o tempo, houve progressiva mudança nos conceitos, favorecendo a conduta conservadora que passou a ser empregada em determinados casos de pré-eclâmpsia pré-termo¹³(A).

Quando se comparou a conduta expectante à conduta agressiva (interrupção imediata da gravidez) na pré-eclâmpsia grave, foram encontrados na literatura apenas dois ensaios clínicos. O primeiro demonstrou que o tratamento conservador não aumentava os riscos de complicações maternas, mas promovia prolongamento estatisticamente significativo da gestação, com média de 7,1 dias, reduzindo a necessidade de ventilação do neonato (11 *versus* 35%) e possíveis complicações da prematuridade (33 *versus* 75%)²⁰(A) No outro estudo, o tratamento conservador também não aumentava o risco de complicações maternas, mas promovia prolongamento significativo da gravidez (15,4 *versus* 2,6 dias), menor tempo de internamento na unidade neonatal (20,2 *versus* 36,6 dias), redução da incidência da síndrome de desconforto respiratório do recém-nascido (22,4 *versus* 50,5%), maior peso ao nascer (1.622 *versus* 1.233 g) e aumento significativo da incidência de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (30 *versus* 11%)²¹ (A). Esses estudos demonstram melhora nas condições perinatais, com razoável segurança materna quando a conduta expectante é instituída para um grupo selecionado de pacientes com pré-eclâmpsia grave e condições materno-fetais estáveis, apresentando indicações bem definidas para o parto.

A biblioteca Cochrane disponibiliza uma revisão sistemática envolvendo esses dois ensaios clínicos com 133 mulheres, comparando a conduta expectante com a intervencionista. Não houve dados suficientes para tecer conclusões a respeito de desfechos maternos e mortalidade perinatal. Entretanto, os recém-nascidos, de mães alocadas para o grupo de conduta intervencionista tiveram maior incidência de síndrome do desconforto respiratório (RR:2,30; IC95%:1,39 – 3,81), enterocolite necrosante (RR:5,54; IC95%:1,04 – 29,56) e necessidade de internamento em unidade de terapia intensiva neonatal (RR:1,32; IC95%:1,13-1,55) quando comparados aos de mães do grupo expectante. Os revisores concluíram que ainda não há dados

suficientes para a recomendação segura da conduta expectante nesses casos, porém, o aparente acréscimo da morbidade neonatal associado à conduta intervencionista sugere que a interrupção precoce da gravidez só se justifica se houver risco materno elevado caso a gravidez continue¹³(A).

Quanto aos riscos maternos, um estudo observacional, prospectivo, envolvendo 239 gestantes com pré-eclâmpsia grave, demonstrou que a conduta expectante se encontra relacionada ao prolongamento da gravidez com melhor prognóstico perinatal e mínimo risco materno²²(B) Conclui-se, portanto, que a conduta expectante pode ser recomendada em casos selecionados, com monitorização rigorosa do binômio mãe-feto²³(D).

Diante do exposto, uma vez estabelecido o diagnóstico de síndrome hipertensiva na gravidez, deve-se decidir pela antecipação do parto ou conduta expectante em função da idade gestacional, vitalidade/maturidade fetal e gravidade da doença²³(D) Assim, seria prudente avaliar os riscos materno-fetais antes de se decidir pela interrupção de gestação prematura. Para tanto, devem-se considerar as manifestações clínicas (cefaleia, alterações visuais, alterações do *status* mental, dor epigástrica e no quadrante superior direito, náuseas ou vômitos, oligúria e insuficiência respiratória), os exames laboratoriais (hemograma com plaquetas, transaminases, creatinina, proteinúria de 24 horas, ureia, ácido úrico, desidrogenase láctica, bilirrubinas, esfregaço periférico e testes da coagulação) e avaliação da vitalidade fetal (ultrassonografia, doplervelocimetria, cardiocografia e perfil biofísico fetal²³(D).

Quanto à vitalidade fetal, ressaltamos que, ao realizar a doplervelocimetria com a utilização do sulfato de magnésio, deve-se ter cuidado na interpretação dos resultados. Estudos sugerem a dilatação da artéria cerebral média fetal quando o exame doplervelocimétrico for realizado com o uso concomitante do sulfato de magnésio²⁴⁻²⁶(B).

Corticoterapia

Os corticosteroides começaram a ser utilizados em Obstetrícia com o objetivo de auxiliar o amadurecimento do pulmão fetal em gestações prematuras. A partir de estudos em animais, comprovou-se atuação da droga em pneumócitos tipo II, responsáveis pela produção de surfactante com possível utilização em humanos. O desenvolvimento incompleto da árvore brônquica, associado à imaturidade de outros órgãos e à deficiência de surfactante, responde pelos quadros de insuficiência respiratória por que passam recém-nascidos prematuros¹⁴(A).

Em revisão sistemática, disponibilizada na biblioteca Cochrane, foram incluídos 21 ensaios clínicos randomizados

(ECR) que avaliaram o uso de corticoides para a aceleração da maturidade pulmonar fetal, em gestações abaixo da 34ª semana. A corticoterapia esteve associada à significativa redução da mortalidade neonatal (RR: 0,69; IC95%: 0,58-0,81), à síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido (RR: 0,66; IC95%: 0,59-0,73), hemorragia cerebroventricular neonatal (RR: 0,54; IC95%: 0,43-0,69) e enterocolite necrosante (RR: 0,46; IC95%: 0,29-0,74)¹⁴(A).

Outra revisão sistemática incluiu 18 ECR que compararam o uso de corticoide ao placebo em gestantes de risco para parto prematuro. Nos grupos que utilizaram o corticoide, houve redução da mortalidade perinatal (OR: 0,60; IC95%: 0,48-0,75), desconforto respiratório (OR: 0,53; IC95%: 0,44-0,63) e hemorragia intraventricular no recém-nascido. Esses benefícios foram evidenciados em período superior a 24 horas do início da administração da droga. Não foram identificados efeitos adversos relacionados ao uso do corticoide, como também não houve evidências que aprovassem ou condenassem a repetição da terapia em mulheres com manutenção do risco de parto prematuro²⁷(A).

A utilização de corticoide na situação específica de mulheres com pré-eclâmpsia grave foi contemplada na revisão sistemática da Cochrane¹⁴(A), considerando-se os resultados de um ECR desenhado especificamente com essa finalidade²⁸(A). Com base nos resultados desse ECR, os revisores concluem que recém-nascidos de mães com pré-eclâmpsia grave têm os mesmos benefícios com o uso de corticoide entre a 24ª e a 34ª semana que outros recém-nascidos prematuros, e não há aumento da morbidade materna nem risco elevado de morte fetal, como se temia anteriormente²⁷(A).

Admite-se, portanto, que a utilização de corticoterapia representa importante terapêutica, não só pela ausência de riscos maternos adicionais para morte, corioamnionite ou sepse puerperal, como também pela diminuição de riscos provenientes da prematuridade, devendo ser administrada em gestantes com pré-eclâmpsia²⁸(A).

Expansores plasmáticos

O plasma, um dos elementos do sangue, é composto por várias proteínas e solução cristalóide. Em gestantes de baixo risco, admite-se aumento progressivo de volume durante a segunda metade da gestação, o que não acontece em pacientes com pré-eclâmpsia, hipovolêmicas por aumento da permeabilidade vascular¹⁵(A).

O volume plasmático reduzido também se deve à baixa concentração de albumina e subsequente redução do fluxo sanguíneo. A placenta, sendo órgão dependente direto da circulação materna, torna-se insuficiente no transporte de nutrientes e oxigênio para o feto. Dessa

forma, quadros de restrição de crescimento intrauterinos puderam ser evidenciados a partir da existência desse processo de hipovolemia¹⁵(A).

A administração de expansores plasmáticos surgiu como possível terapêutica para a redução de volume intravascular evidenciada em pacientes com pré-eclâmpsia. Na revisão sistemática disponível na biblioteca Cochrane, incluíram-se três ECR envolvendo 61 mulheres, todos comparando solução de colóide com a não-administração de soluções plasmáticas. Não foram demonstrados efeitos benéficos com a terapia colóide, e os revisores concluíram que não existem evidências suficientes para fornecer qualquer estimativa confiável dos efeitos da expansão plasmática em pacientes com pré-eclâmpsia. Essa terapia não pode ser recomendada para a prática clínica e o seu uso deve ficar restrito à pesquisa em ensaios clínicos randomizados¹⁵(A).

Atividade materna

A restrição da atividade física tem sido tradicionalmente recomendada durante a gravidez em diversos contextos, incluindo a prevenção e o tratamento da hipertensão. Estudos de caso-controle realizados nos Estados Unidos e no Canadá aconselharam cessação do trabalho diário ou diminuição das atividades físicas em gestantes predispostas à hipertensão. Há preocupação com o aumento dos níveis de pressão sistólica durante as práticas esportivas e suas possíveis repercussões materno-fetais. Aventou-se também a hipótese de que o exercício físico reduziria o fluxo sanguíneo uteroplacentário, com surgimento ou manutenção de um quadro de restrição de crescimento intrauterino, principalmente em pacientes com pré-eclâmpsia já diagnosticada¹⁶(A).

A relação entre repouso, atividade física e risco de pré-eclâmpsia ainda permanece incerta, existindo controvérsias quanto ao potencial efeito dessas intervenções em gestantes. Uma coorte ambulatorial, que estudou a monitorização pressórica em mulheres normotensas que praticavam atividade física no primeiro trimestre da gestação, demonstrou aumento importante da pressão arterial, com aumento do risco de pré-eclâmpsia, quando comparadas ao grupo que manteve repouso. Uma meta-análise de estudos observacionais também evidenciou associação de atividade física ao aumento do risco de hipertensão e pré-eclâmpsia¹⁶(A).

Por outro lado, a redução ou a ausência de atividade física pode favorecer quadros de trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar, particularmente em gestantes com pré-eclâmpsia, consideradas de risco aumentado para coagulopatias¹⁶(A).

Quanto à recomendação de repouso, na revisão sistemática disponível na Biblioteca Cochrane, incluindo

ensaios clínicos randomizados com qualquer orientação de repouso, com ou sem hospitalização, demonstrou-se menor risco de hipertensão grave (RR: 0,58; IC95%: 0,38-0,89) e de nascimentos pré-termo (RR: 0,53; IC95%: 0,29-0,99) em pacientes que mantiveram algum grau de repouso. A maioria das mulheres não demonstrou satisfação com a restrição da atividade e não repetiria o repouso se lhes fosse possível escolher em gravidez futura. Os revisores concluem que não há evidências suficientes para recomendar o repouso de rotina nas síndromes hipertensivas da gravidez e que são necessários estudos posteriores para confirmar eventuais benefícios decorrentes dessa prática¹⁶(A).

Sulfato de magnésio

O uso do sulfato de magnésio foi descrito pela primeira vez por Lazard (1925)²⁹(C) para o tratamento da eclâmpsia e, posteriormente, veio a ser recomendado também para a prevenção da crise convulsiva em gestantes com pré-eclâmpsia grave. Diversos serviços adotam protocolos baseados no uso intramuscular ou intravenoso da medicação, conforme descritos por Pritchard (1954)³⁰(C), Zuspan (1966)³¹(B) e Sibai (1982)³². (B) Embora não existam ensaios clínicos randomizados demonstrando a superioridade de uma ou outra via de administração, descreve-se que a administração venosa, tanto para ataque como para manutenção, tem maiores vantagens por ser menos dolorosa e facilmente interrompida em casos de manifestações de toxicidade da droga³²(B). Estudos posteriores devem ser conduzidos para determinar o esquema, a dose e a duração ideal da terapia com sulfato de magnésio.

O Eclampsia Trial (1995)³³ demonstrou a efetividade do sulfato de magnésio em termos de redução do risco de recorrência e de morte materna, tanto em relação à fenitoína como ao diazepam em mulheres com eclâmpsia (A). A biblioteca Cochrane disponibiliza três revisões sistemáticas comparando sulfato de magnésio com fenitoína, diazepam e coquetel lítico¹⁷(A). Em todas se verifica nítida superioridade do sulfato de magnésio em relação às outras drogas, com menor taxa de recorrência, redução da morte materna e melhores resultados para o conceito (redução do risco de depressão respiratória e internação em unidades de terapia intensiva).

A utilização do sulfato de magnésio para prevenção das convulsões eclâmpicas também foi considerada em grandes ensaios clínicos randomizados, dentre os quais se destaca o Magpie (1999)³⁴(A), estudo que incluiu 10.141 mulheres com pré-eclâmpsia randomizadas para receber sulfato de magnésio em diferentes esquemas ou placebo. Esse e outros estudos foram incluídos na revisão sistemática da Cochrane sobre uso profilático do sulfato de magnésio, evidenciando-se importante redução do risco de convulsões (seis ensaios clínicos randomizados (ECR);

RR: 0,41; IC95%: 0,29-0,58), tanto em pacientes com pré-eclâmpsia grave como não-grave. Em contrapartida, não há evidências suficientes demonstrando redução do risco de morbidade materna grave (dois ECR; RR: 1,08; IC95%: 0,89-1,32) e morte perinatal (três ECR; RR: 1,04; IC95%: 0,93-1,15)¹⁷(A). O número necessário para tratar (NNT) e prevenir eclâmpsia é de 63 para os casos de pré-eclâmpsia grave e 110 para os casos de pré-eclâmpsia não-grave, de forma que a decisão de administrar sulfato de magnésio para mulheres com pré-eclâmpsia não-grave deve ser individualizado de acordo com a condição clínica e a experiência do serviço. A administração em todos os casos de pré-eclâmpsia grave é recomendada.

A maior parte das mulheres nos ensaios clínicos disponíveis recebeu sulfato de magnésio por via intravenosa. Depois de uma dose de ataque de 4 g, administra-se uma dose de manutenção variando entre 1-2 g/h, durante 24 horas. Não há necessidade de monitorização dos níveis séricos de magnésio; no entanto, as avaliações clínicas (reflexos profundos, frequências cardíacas e respiratórias e diurese) devem nortear a manutenção da terapêutica. Em unidades básicas de saúde, a dose de ataque deve ser iniciada logo na triagem, devendo-se encaminhar em seguida a paciente para centros de referências em gestações de alto risco. O diferencial no prognóstico pode estar relacionado à forma de transferência desta paciente, ou seja, o meio de transporte deve estar devidamente equipado para atender às necessidades apresentadas¹⁷(A).

Tratamento anti-hipertensivo

O tratamento anti-hipertensivo em gestantes com pré-eclâmpsia merece especial atenção, sendo ainda controverso na literatura. Alguns autores recomendam tratamento anti-hipertensivo nesse grupo de pacientes devido à redução da incidência de hipertensão grave à custa de efeitos colaterais maternos e fetais. Estudos de menor qualidade também descrevem uma redução no número de dias de hospitalização durante a gravidez e suposta melhora da função renal materna e do prognóstico fetal quando se realiza o tratamento hipotensor nessa situação clínica³⁵(D).

A população com hipertensão crônica, de maneira geral, apresenta risco de doenças cardíacas e cerebrovasculares³⁶(D). Por outro lado, gestantes com pré-eclâmpsia, sem diferenciar a gravidade da doença, estão predispostas a desenvolver complicações como descolamento prematuro da placenta, coagulação intravascular disseminada, complicações cardiopulmonares (edema agudo de pulmão), hemorragia cerebral, ruptura hepática, insuficiência hepática e renal e morte⁶(D). Dentre as complicações fetais, encontram-se a redução do suprimento de oxigênio e nutrientes levando à restrição de crescimento fetal (RCF), baixo peso ao nascer

ou recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG), prematuridade, maior risco de desenvolver doenças pulmonares agudas e crônicas do nascimento até a morte fetal ou neonatal, além de hipertensão e dislipidemias precoces na idade adulta (teoria de Barker)⁶(D).

Permanece incerto se o tratamento farmacológico da hipertensão na gravidez pode prevenir as complicações específicas da pré-eclâmpsia. No passado, acreditava-se que o tratamento medicamentoso ocasionaria redução da pressão sanguínea materna e aumento do fluxo sanguíneo placentário, melhorando o crescimento fetal. Atualmente, sabe-se que apesar da vasodilatação da artéria uterina não ocorre diminuição da resistência da circulação placentária. Estudo realizado com doplervelocimetria não demonstrou melhora do fluxo sanguíneo fetal nas pacientes com pré-eclâmpsia utilizando a α -metildopa³⁷(B). Acredita-se que o aumento da pressão arterial na pré-eclâmpsia seja um mecanismo compensatório para vencer a resistência uteroplacentária, favorecendo o crescimento fetal. Assim, a redução da pressão sanguínea materna pode promover a diminuição na pressão de perfusão uterina, levando à diminuição do fluxo correspondente com redução do aporte de oxigênio para o feto, podendo esse efeito ser exacerbado nas pacientes com pré-eclâmpsia grave descompensada³⁸(B).

Nas grávidas com pré-eclâmpsia, a pressão sanguínea se encontra tipicamente elevada por poucos meses, a partir do segundo trimestre, com o nadir dos níveis pressóricos³⁵(D). Dessa forma, a hipertensão durante a gestação ocorre por curto período de tempo, motivo pelo qual se questiona a necessidade do tratamento anti-hipertensivo com o objetivo de prevenir lesões em órgãos-alvo. No entanto, os benefícios do tratamento farmacológico do pico pressórico na gravidez não são questionados, e recomenda-se o uso de agentes hipotensores com essa finalidade^{17,18}(A).

Com o diagnóstico de pré-eclâmpsia grave abaixo da 34ª semana de gravidez, a hospitalização deve ser imediata. Além do uso do sulfato de magnésio para prevenção de convulsões, drogas anti-hipertensivas devem ser utilizadas para o tratamento de emergência da hipertensão grave (PAS > 160 mmHg e/ou PAD > 110 mmHg). O objetivo da terapia anti-hipertensiva é de manter a PAS entre 140 mmHg e 155 mmHg, e a diastólica entre 90 e 105 mmHg. Além disso, a corticoterapia deve ser iniciada para aceleração da maturidade pulmonar fetal. Durante o período de observação, avaliações clínicas e laboratoriais devem ser realizadas para assegurar as condições materno-fetais e a tomada de decisão sobre a antecipação do parto²³(D).

Em pacientes com pré-eclâmpsia grave, resistentes a doses máximas de labetalol, hidralazina, nifedipina ou persistência de sintomas cerebrais com administração do sulfato de magnésio, preconiza-se a interrupção da

gravidez, independentemente da idade gestacional, dentro de 24 e 48 horas. Se a pressão sanguínea for controlada adequadamente e os testes de vitalidade fetal forem tranquilizadores, o sulfato de magnésio pode ser descontinuado, e as pacientes monitoradas na enfermaria de alto risco até a 34ª semana, ou quando houver indicação materna ou fetal de interrupção da gestação. Durante o período anteparto de observação, a pressão sanguínea deve ser aferida a cada quatro e seis horas. A paciente deve receber drogas anti-hipertensivas quando necessário, usualmente nifedipina, hidralazina ou labetalol, mantendo a pressão sistólica entre 140 mmHg e 155 mmHg, e a diastólica entre 90 e 105 mmHg. Se a paciente apresentar picos pressóricos, mesmo com o uso de anti-hipertensivos orais, a pressão sanguínea deve ser verificada a cada 15 minutos. Caso esta permaneça elevada após 30 a 60 minutos, deverá ser monitorada intensivamente. A gestante deverá receber dose aguda de nifedipina, labetalol ou hidralazina quando necessário. Caso prossiga com hipertensão grave resistente após dose máxima das drogas preconizadas, deve-se administrar sulfato de magnésio e programar a interrupção da gravidez²³(D).

A escolha do melhor agente medicamentoso para tratamento da pré-eclâmpsia durante a gravidez é alvo de muitas controvérsias³⁸(D). Os principais medicamentos utilizados via oral são α -metildopa, β -bloqueadores (pindolol e labetalol) e bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipina e nicardipina). Já nas emergências hipertensivas são utilizadas medicações por via intravenosa, como hidralazina e labetalol, ou por via oral, como a nifedipina³⁶(D).

Durante vários anos, obstetras e clínicos manifestaram preocupação sobre o uso de nifedipina para o tratamento da crise hipertensiva na gravidez, sobretudo em associação com o sulfato de magnésio, temendo o risco de queda abrupta da pressão arterial e seus efeitos deletérios para o concepto³⁹(D). Em 2000, o Consenso recomendou que fossem usadas preferencialmente para o tratamento da crise hipertensiva drogas como hidralazina (5 mg a cada dez minutos até uma dose de 20 mg) ou labetalol (20/80 mg a cada dez minutos até uma dose de 300 mg) por via intravenosa⁶(D). No entanto, resultados de recentes revisões sistemáticas não corroboram essa preocupação e vêm resgatando o papel da nifedipina com essa finalidade¹⁸(A).

Na revisão sistemática da Cochrane sobre o tratamento anti-hipertensivo de emergência, incluíram-se 24 ensaios clínicos randomizados envolvendo 12 comparações. Apesar de ter sido encontrado menor risco de hipertensão persistente com os bloqueadores dos canais de cálcio (como a nifedipina) em relação à hidralazina (RR: 0,33; IC95%: 0,15-0,70), os revisores consideraram

que não há evidências suficientes para documentar a superioridade de uma droga anti-hipertensiva de emergência em relação a outra na gravidez. Até que melhores evidências estejam disponíveis, a seleção de uma droga para tratamento da hipertensão aguda na gravidez deve se basear na experiência e familiaridade de cada clínico com uma determinada droga, bem como no que se conhece sobre seus potenciais efeitos adversos. As exceções são ketanserina, diazóxido, sulfato de magnésio e nimodipina, que possivelmente não são boas escolhas¹⁸(A).

Por outro lado, na revisão sistemática de Magee (2007)⁴⁰, demonstraram-se efeitos benéficos e menores riscos da nifedipina em relação à hidralazina. O uso da hidralazina associou-se ao maior risco de hipertensão persistente, de hipotensão, cesariana, oligúria, descolamento prematuro da placenta, alterações da frequência cardíaca fetal e baixos escores de Apgar. Os revisores concluem que os resultados não são robustos o suficiente para orientar a prática clínica, porém não apoiam o uso da hidralazina como droga de primeira linha para o tratamento da crise hipertensiva na gravidez. Recomendam que novos ensaios clínicos randomizados sejam realizados, comparando nifedipina com hidralazina e labetalol (A).

Para o tratamento de manutenção, o α -metildopa constitui a droga anti-hipertensiva mais bem estudada, segura, efetiva e considerada de primeira linha para o tratamento da hipertensão na gravidez. É um agente α -agonista central que diminui a resistência vascular sem diminuir o débito cardíaco. A dose inicialmente utilizada é 750 mg/dia, com dose máxima de 3 g/dia. Em gestantes hipertensas, a utilização de α -metildopa reduz o risco de picos hipertensivos, porém, não tem sido observada diminuição da incidência de restrição de crescimento fetal (RCF), prematuridade, cesarianas ou morte perinatal⁴¹(A).

Os β -bloqueadores orais diminuem o risco de picos hipertensivos (RR: 0,37; IC95%: 0,26-0,53; 11 ECR, n=1.128 gestantes) e a necessidade de drogas anti-hipertensivas adicionais (RR: 0,44; IC95%: 0,31-0,62; 7 ECR, n=856 gestantes). Entretanto, o seu uso tem sido associado ao aumento da incidência de neonatos pequenos para a idade gestacional (PIG) (RR: 1,36; IC95%: 1,02-1,82; 12 ECR, n=1.346 gestantes). Observou-se também diminuição de admissões hospitalares maternas, síndrome de desconforto respiratório do recém-nascido e aumento da frequência de bradicardia neonatal⁴⁰(A).

Quanto ao atenolol, tem-se observado melhores resultados que outros β -bloqueadores, como menor frequência de picos hipertensivos e parto prematuro. Entretanto, associa-se ao baixo peso ao nascer quando

iniciado no primeiro trimestre da gestação. O labetalol, alfa e beta bloqueador adrenérgico, pode ser utilizado com eficácia e segurança similar à α -metildopa⁴¹(A). Ensaio clínico que comparou o uso de nifedipina oral (10 mg) e labetalol intravenoso (20 mg) em 50 gestantes periparto demonstrou que, na emergência hipertensiva, caracterizada neste estudo por pressão arterial sistólica ≥ 170 mmHg e diastólica ≥ 105 mmHg, o controle foi mais rápido após o uso de nifedipina oral, embora as duas drogas sejam efetivas para redução rápida dos níveis tensionais. Apesar de projetos multicêntricos estarem sendo desenvolvidos também com a droga, o labetalol ainda não se encontra disponível no Brasil⁴²(A).

Os bloqueadores de canal de cálcio vêm sendo alvo de vários estudos visando à redução dos níveis tensionais⁴³(D). Muito se tem discutido a respeito de qual droga deve ser utilizada como primeira escolha para controle tensional nos casos de pré-eclâmpsia grave. Nifedipina sublingual (8 mg) e hidralazina intravenosa (5-10 mg) foram comparadas em estudo incluindo 126 gestantes com pré-eclâmpsia. Os autores concluíram que a nifedipina é mais segura e efetiva para o controle dos níveis tensionais do que a hidralazina, corroborando o seu emprego na prática obstétrica⁴⁴(A).

A contraindicação ao uso dos diuréticos na pré-eclâmpsia tem se apoiado no volume plasmático diminuído nessas pacientes. Dessa forma, com a utilização dos diuréticos, o volume plasmático reduziria ainda mais, promovendo alterações na fisiologia renal materna e aumentando os potenciais efeitos da insuficiência placentária. Porém, alguns autores vêm utilizando diurético na pré-eclâmpsia⁴⁵(A).

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina são contraindicados na gestação. Embora se destaque que nenhuma medicação anti-hipertensiva é especificamente aprovada pela US Food and Drug Administration (FDA) para uso durante a gravidez, os inibidores da enzima conversora são categoria D, associando-se com redução da diurese fetal, oligo-hidrânio, hipoplasia pulmonar e deformidades esqueléticas, devendo ser evitados tanto na crise hipertensiva como no tratamento de manutenção em gestantes³⁸(D).

Em suma, a real necessidade e os benefícios do tratamento hipotensor de manutenção na pré-eclâmpsia precisam ser estabelecidos em ensaios clínicos randomizados, enquanto o tratamento de emergência é sempre recomendado. Para o tratamento de emergência, labetalol, hidralazina e nifedipina podem ser utilizadas, não existindo evidências convincentes da superioridade de uma ou de outra droga. Para o tratamento de manutenção, opções como α -metildopa, betabloqueadores (pindolol, atenolol), alfa e betabloqueadores (labetalol) e bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipina) podem ser consideradas.

Antecipação do parto

O único tratamento efetivo da pré-eclâmpsia/eclâmpsia, determinando a “cura” do processo patológico, é o parto. Todas as outras modalidades terapêuticas destinam-se a manter estável o quadro clínico materno e a vigiar a vitalidade fetal enquanto se aguarda a maturação pulmonar do concepto (permitindo melhores taxas de sobrevida neonatal) e, algumas vezes, o preparo cervical¹¹(D).

A indicação de interrupção da gravidez depende da forma clínica do distúrbio hipertensivo, da idade gestacional, da condição clínica materna e do bem-estar fetal. Nas formas graves, como eclâmpsia e síndrome HELLP, está formalmente indicada a interrupção da gravidez, embora não deva ser imediata nem intempestiva. Há necessidade de estabilização da condição clínica materna.

Na pré-eclâmpsia grave com condição materna estável e vitalidade fetal satisfatória, sugere-se que a conduta conservadora melhore o prognóstico perinatal, reduzindo a morbimortalidade neonatal¹¹(D). Posterga-se, portanto, o parto para depois da 34ª semana. A indução pode ser oferecida depois dessa idade gestacional, como discutiremos adiante sobre via de parto.

Na pré-eclâmpsia leve, mantendo-se vigilância do bem-estar materno e fetal, a gravidez pode prosseguir até o termo. No ensaio clínico randomizado do HYPITAT sugeriu-se benefício materno com a indução do parto depois de 37 semanas⁴⁶(A) em casos de hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia leve. Entretanto, pode-se eventualmente aguardar a 40ª semana se a hipertensão for bem controlada e não houver sinais de agravamento do quadro, uma vez que existe a possibilidade de a gestante entrar espontaneamente em trabalho de parto e ter maiores chances de um parto vaginal.

Via de parto

A interrupção da gravidez em pacientes com pré-eclâmpsia pode ser programada por cesárea eletiva ou indução do trabalho de parto.

O risco de complicações maternas é maior quando se realiza cesariana em pacientes com pré-eclâmpsia grave, destacando-se maior risco de manifestações hemorrágicas, infecção, picos hipertensivos e maior duração da hospitalização⁴⁷(B).

A indução pode ser proposta na maior parte dos casos em que existe indicação de interrupção da gravidez. Contudo, é importante salientar que as chances de sucesso com maior probabilidade de parto vaginal aumentam com o avanço da idade gestacional. A indicação de cesárea em pacientes sob indução pode se explicar por

falha no processo ou reduzida margem de tolerância dos obstetras. Mulheres com pré-eclâmpsia, em comparação com controles sem pré-eclâmpsia, tiveram aumento de quatro vezes no risco de falha da indução e aumento de duas vezes na taxa de cesárea⁴⁸(B). A indução geralmente é segura para o concepto, mesmo o de baixo peso com restrição do crescimento fetal⁴⁹(B).

O American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) recomenda o parto vaginal para essa classe de gestantes por causa de benefícios maternos, destacando ainda a alta probabilidade de sucesso com a indução. Sugere-se que o parto vaginal é mais seguro que a cesárea em mulheres com pré-eclâmpsia e deve ser tentado, a não ser que existam outras indicações de cesariana⁵⁰(D).

A cesariana não é recomendada pela pré-eclâmpsia grave *per se*; no entanto, pode ter indicações obstétricas, como sofrimento fetal e apresentações anômalas (frequentes em idades gestacionais mais precoces). O risco de cesariana é aumentado por vários fatores, incluindo idade, raça branca, obesidade, complicações médicas, baixo ou alto peso ao nascer⁴⁷(B).

Destaca-se que mulheres com pré-eclâmpsia grave em trabalho de parto, submetidas à indução ou com indicação de cesárea devem receber sulfato de magnésio para profilaxia anticonvulsivante, mantendo-se por 24 horas após o parto, particularmente na pré-eclâmpsia grave¹⁷(A). Não há evidências suficientes para se estabelecer essa recomendação nos quadros de pré-eclâmpsia leve.

As indicações para o parto imediato foram publicadas pelo National High Blood Pressure Education Program (2000)⁶ e incluem fatores maternos e fetais. As indicações maternas são idade gestacional acima da 38ª semana de gravidez, contagem de plaquetas abaixo de 100.000 células/mm³, declínio progressivo das funções hepática ou renal, sinais de descolamento prematuro da placenta ou presença de sintomas persistentes de cefaleia grave, alterações visuais, dor epigástrica grave, náusea ou vômitos. As indicações fetais para o parto incluem cardiocardiografia alterada, suspeita ultrassonográfica de restrição de crescimento grave, perfil biofísico alterado ou oligohidrâmnia⁶(D).

Conclusões

Persistem algumas incertezas quanto à melhor forma de tratar os casos de pré-eclâmpsia. Admite-se que alguns fatores são importantes na decisão terapêutica, como o tipo de síndrome hipertensiva, a gravidade da doença, o período gestacional de surgimento do quadro e a manutenção da homeostase mãe-feto (Quadro 1). O parto, considerando a fisiopatologia do evento, é a melhor forma de tratamento. O uso de sulfato de magnésio é recomendado em todos os casos de pré-eclâmpsia

Quadro 1 – Resumo do tratamento da pré-eclâmpsia segundo as evidências atuais

Tratamento	Recomendação	Grau de recomendação
Resolução da gravidez	Recomendada de acordo com a idade gestacional, gravidade da pré-eclâmpsia, bem-estar fetal e presença ou não de complicações.	A
Conduta conservadora	Recomendada para melhora das condições perinatais em gestações antes do termo. Razoável segurança materna para um grupo selecionado de pacientes com pré-eclâmpsia grave e condições materno-fetais estáveis.	A
Corticoterapia	Recomendada em pacientes com idade gestacional abaixo de 34 semanas completas. Ausência de riscos maternos adicionais para morte, corioamnionite ou sepse puerperal, como também diminuição de riscos provenientes da prematuridade.	A
Repouso	Há poucas evidências demonstrando alguma diferença entre repouso e atividade normal. O esforço físico deverá ser desencorajado em pacientes com pré-eclâmpsia.	A
Expansores plasmáticos	Não há evidência suficiente para que sejam recomendados de rotina.	A
Sulfato de Magnésio	Recomendado em gestantes com potencial risco de eclâmpsia. Deve ser administrado a todas as pacientes com pré-eclâmpsia grave (NNT=63) e ter o uso discutido de acordo com o quadro clínico em gestantes com pré-eclâmpsia leve (NNT=110).	A
Tratamento Anti-hipertensivo	Recomendado para tratamento agudo dos picos hipertensivos em pacientes com pré-eclâmpsia. O tratamento de manutenção ainda é alvo de controvérsias.	A
Droga anti-hipertensiva	Na emergência, o clínico deve usar a droga com a qual tenha maior familiaridade e experiência. As opções são nifedipina (oral), hidralazina (injetável) e labetalol (injetável). Para tratamento de manutenção, estão disponíveis por via oral alfametildopa, labetalol, nifedipina, pindolol e atenolol.	A

grave e eclâmpsia para prevenção e tratamento das crises convulsivas. Da mesma forma, o tratamento dos picos hipertensivos é recomendado com a droga com a qual o clínico tenha maior familiaridade: hidralazina, nifedipina e labetalol têm sido as mais utilizadas com essa finalidade. A corticoterapia antenatal está indicada sempre que existir risco iminente de prematuridade entre a 24^a e a 34^a semana. Em contrapartida, não

há evidências suficientes para recomendar repouso e administração de expansores plasmáticos de rotina, assim como há necessidade urgente de ensaios clínicos randomizados para determinar se o tratamento anti-hipertensivo de manutenção nas gestantes apresenta benefícios ou riscos para mães e fetos, em todas as formas clínicas da doença, em particular nos casos de pré-eclâmpsia pura.

Referências

- Costa AAR, Ribas MSSS, Amorim MMR, Santos LC. Mortalidade materna na cidade do Recife. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2002;24(7):455-62.
- Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(1):80-3.
- Amorim MMR, Katz L, Valença M, Araújo DE. Morbidade materna grave em UTI obstétrica no Recife, região nordeste do Brasil. *Rev Assoc Med Bras.* 2008;54(3):261-6.
- Katz L, Amorim MMR, Miranda GV, Silva JLP. Perfil clínico, laboratorial e complicações de pacientes com síndrome HELLP admitidas em uma unidade de terapia intensiva obstétrica. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30(2):80-6.
- Amorim MMR, Katz L, Ávila MB, Araújo DE, Valença M, Albuquerque CJM, et al. Perfil das admissões em uma unidade de terapia intensiva obstétrica de uma maternidade brasileira. *Rev Bras Saúde Matern Infant.* 2006;6 Suppl 1:S55-62.
- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(1):S1-22.
- Redman CW. Immunology of preeclampsia. *Semin Perinatol.* 1991;15(3):257-62.
- Serrano Díaz NC, Péz Leal MC, Martínez Linares MP, Casas Romero JP, Gil Urbano L, Navarro Mancilla AA. Bases genéticas y moleculares de la preeclampsia. *MedUNAB.* 2002;5(15):185-92.
- Gerretsen G, Huisjes HJ, Hardonk MJ, Elema JD. Trophoblast alterations in the placental bed in relation to physiological changes in spiral arteries. *Br J Obstet Gynaecol.* 1983;90(1):34-9.
- Pacheco Romero J. Disfunción endotelial en la preeclampsia. *An Fac Med (Perú).* 2003;64(1):43-54.
- Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *ACGO Pract Bull.* 2002;(33):1-9.
- de Melo BC, de Amorim MM, Katz L, Coutinho I, Veríssimo G. Uterine artery Doppler in the third trimester of pregnancy and postnatal outcome of patients with severe preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2010;29(2):135-47.
- Churchill D, Duley L. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia before term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(31):CD003106.
- Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(31):CD004454.
- Duley L, Williams J, Henderson-Smart DJ. Plasma volume expansion for treatment of pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(12):CD001805.
- Meher S, Abalos E, Carroli G. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(14):CD003514.
- Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(12):CD000025.

18. Duley L, Henderson-Smith DJ. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD001449.
19. Brasil. Câmara Técnica de Avaliação de Tecnologias. Metodologia para avaliação de tecnologias. 2001 [citado 2010 Jul 11]. Disponível em: <<http://www.amb.org.br/tecnologias.pdf>>
20. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(3):818-22.
21. Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, Grove D, Kotze TJ. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 1990;76(6):1070-5.
22. Haddad B, Deis S, Goffinet F, Paniel BJ, Cabrol D, Siba BM. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(6):1590-5.
23. Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(6):514.e1-9.
24. Souza AS, Amorim MM, Coutinho IC, Lima MM, Noronha Neto C, Figueiroa JN. Effect of the loading dose of magnesium sulfate (MgSO₄) on the parameters of Doppler flow velocity in the uterine, umbilical and middle cerebral arteries in severe preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2010;29(2):123-34.
25. Souza ASR, Amorim MMR, Santos RE, Noronha Neto C, Porto AMF. Efeito do sulfato de magnésio sobre o índice de pulsatilidade das artérias uterinas, umbilical e cerebral média fetal de acordo com a persistência da incisura protodiastólica da artéria uterina na pré-eclâmpsia grave. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31(2):82-8.
26. Souza ASR, Amorim MMR, Coelho ICN, Lima MMS, Noronha Neto C, Figueiroa JN. Doppler das artérias umbilicais e cerebral média fetal após sulfato de magnésio na pré-eclâmpsia. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(3):232-7.
27. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000065.
28. Amorim MM, Santos LC, Faúndes A. Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(5):1283-8.
29. Lazard EM. A preliminary report on the intravenous use of magnesium sulphate in puerperal eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1925;9(2):178-88.
30. Pritchard JA. The use of the magnesium ion in the management of eclamptogenic toxemias. *Surg Gynecol Obstet*. 1955;100(2):131-40.
31. Zuspan FP. Treatment of severe preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol*. 1966;9(4):954-72.
32. Sibai BM, Graham JM, McCubbin JH. A comparison of intravenous and intramuscular magnesium sulfate regimens in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;150(6):728-33.
33. Atallah AN. The Eclampsia trial, a model of international collaborative study with worldwide benefits. *Sao Paulo Med J*. 1995;113(4):927-8.
34. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9321):1877-90.
35. Yankowitz J. Pharmacologic treatment of hypertensive disorders during pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2004;18(3):230-40.
36. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.
37. Güneç O, Çiçek N, Görkemli H, Celik C, Acar A, Akyürek C. The effect of methyldopa treatment on uterine, umbilical and fetal middle cerebral artery blood flows in preeclamptic patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2002;266(3):141-4.
38. Souza AR, Amorim MR, Costa AA, Noronha Neto C. Tratamento anti-hipertensivo na gravidez. *Acta Med Port*. 2010;23(1):77-84.
39. Smith P, Anthony J, Johanson R. Nifedipine in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 2000;107(3):299-307.
40. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD002863.
41. Elhassan EM, Mirghani OA, Habour AB, Adam I. Methyldopa versus no drug treatment in the management of mild pre-eclampsia. *East Afr Med J*. 2002;79(4):172-5.
42. Vermillion ST, Scardo JA, Newman RB, Chauhan SP. A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(4):858-61.
43. Levin AC, Doering PL, Hatton RC. Use of nifedipine in the hypertensive diseases of pregnancy. *Ann Pharmacother*. 1994;28(12):1371-8.
44. Aali BS, Nejad SS. Nifedipine or hydralazine as a first-line agent to control hypertension in severe preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(1):25-30.
45. Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6461):17-23.
46. 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):979-88.
47. Amorim MM, Katz L, Coutinho I, Souza AS, Scavuzzi A, Santos Filho O, et al. Risk factors for cesarean section in patients with severe preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;107 Suppl 2:462.
48. Xenakis EM, Piper JM, Field N, Conway D, Langer O. Preeclampsia: is induction of labor more successful? *Obstet Gynecol*. 1997;89(4):600-3.
49. Nassar AH, Adra AM, Chakhtoura N, Gómez-Marín O, Beydoun S. Severe preeclampsia remote from term: labor induction or elective cesarean delivery? *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(5):1210-3.
50. ACOG Committee on Obstetric Practice. Committee opinion. Induction of labor for vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2002;99(4):679-80.