

Anti-hipertensivos Orais na Hipertensão Leve a Moderada na Gestação

Regina Coeli Marques de Carvalho,^{1, 2} Maria Hebe Nóbrega de Oliveira^{2,3}

Hospital Geral de Fortaleza,¹ Hospital do Coração do Ceará (HCor/CE),² Fortaleza, Ceará

Hospital do Coração de Natal,³ Natal, Rio Grande do Norte - Brasil

Introdução

Diariamente, em todo o mundo, aproximadamente 830 mulheres morrem de causas evitáveis relacionadas à gravidez e ao parto (1). A quase totalidade dos casos, 99% das mortes maternas, ocorrem nos países em desenvolvimento, nas zonas rurais ou em comunidades mais pobres. As adolescentes representam o grupo de maior risco de complicações na gestação.

A doença hipertensiva gestacional (DHG) representa a segunda causa de morte materna em todo o mundo (14,0 %), com incidência de 5-10% das gestações (2). A DHG se classifica em: 1. Hipertensão arterial (HA) crônica; 2. Pré-eclâmpsia (PE) / eclâmpsia (EC); 3. HA crônica + PE sobreposta; 4. HA gestacional (HG) (3)

1. HAS crônica. O diagnóstico de hipertensão arterial já é estabelecido antes da gravidez.

2. Pré-eclâmpsia/ Eclâmpsia. A PE é definida pela presença de HA após a 20ª semana associada a proteinúria. Na ausência de proteinúria significativa, o diagnóstico pode ser baseado na presença de cefaleia, turvação visual, dor abdominal, plaquetopenia (menos que 100.000/mm³), elevação das enzimas hepáticas (o dobro do basal), comprometimento da função renal (creatinina acima de 1,1 mg/dl ou o dobro do basal) ou escotomas visuais. A eclâmpsia tem seu diagnóstico com a instalação de um estado convulsivo, geralmente tônico-clônico, após a exclusão de epilepsia ou outra causa conhecida para a presença da convulsão.

3. Hipertensão crônica com pré-eclâmpsia superposta.

4. Hipertensão gestacional. A hipertensão gestacional é caracterizada pela ocorrência de HA após a 20ª semana sem a presença de proteinúria. O diagnóstico preciso é feito retrospectivamente, após o final da gestação. A pressão arterial pode permanecer elevada até a 12ª semana de puerpério. A hipertensão gestacional tem pequena morbidade, tendência de recorrer nas gestações subsequentes e ocorre em 6% das gestações.

Mais recentemente, a pré-eclâmpsia foi subdividida de acordo com o seu início, em pré-eclâmpsia de início precoce, quando ocorre até 34ª semanas de gestação, e PE tardia, quando a manifestação clínica ocorre após 34ª semana. A PE precoce representa 5% a 20% dos casos e apresenta maior

gravidade clínica, com elevadas taxas de mortalidade materna e fetal. A PE tardia apresenta melhor prognóstico materno e perinatal (4).

No Brasil (5-7), a principal causa determinante de complicação materna é a doença hipertensiva gestacional, representando 20% a 25% de todas as causas de óbito materno. A incidência da PE é de, aproximadamente, 1,5 % e a de eclâmpsia (EC) 0,6%. Nas áreas mais desenvolvidas, a incidência de EC é de 0,2% e de morte materna 0,8%, enquanto que, nas regiões menos favorecidas, a incidência sobe para 8,1% e 22%, respectivamente.

No Ceará (8), de 1998 a 2015, foram notificados 43.385 óbitos em mulheres em idade fértil (MIF), sendo 4,9% (2.157/43.385) mortes maternas por causas obstétricas diretas e indiretas, o que representa 85,5% (1.845/2.157) das causas de morte materna. Em 2015, a principal causa de morte materna foi a Doença Hipertensiva Específica da Gestação (DHEG), representando 51,4% (19/36) dos óbitos maternos por causas obstétricas diretas. A esta seguiu-se as síndromes hemorrágicas, com 13,5% (5/36) dos óbitos, a atonia uterina com 10,8% (4/36) e aborto com 5,4% (2/36).

De acordo com dados do Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA, em 2010, a taxa de PE aumentou de 3,4% para 3,8% entre os anos 1980-2010 (9).

A pré-eclâmpsia grave representa um fator de risco significativo para morte fetal, restrição do crescimento intrauterino e nascimento de pré-termos tardios, isto é, nascidos com 34 a 36 semanas de gestação (10-12). As elevadas taxas de prematuridade nos últimos anos correspondem, quase exclusivamente, a pré-termo tardio, que apresenta taxas significativamente mais elevadas de morbimortalidade, em relação ao recém-nascido a termo (13-14).

A prematuridade é um sério problema de saúde pública (15-16), principalmente nos países menos desenvolvidos, e reflete às condições de atenção ao pré-natal. Aproximadamente 11% de todos os bebês nascidos vivos em todo o mundo nascem prematuros, com menos de 37 semanas de gestação (17). A prematuridade apresenta anormalidades microvasculares (18-19) que, na idade adulta, se correlacionam com o risco de desenvolver precocemente

doenças cárdio-metabólicas, como hipertensão arterial, intolerância a glucose, dislipidemia, doença arterial coronariana e acidentes vasculares encefálicos (20-23). A teoria “Origens de desenvolvimento da doença”, também conhecida como Teoria de Barker (24), apesar de ter gerado muitas controvérsias, se consolidou após o resultado de inúmeros estudos em humanos e em animais experimentais, submetidos a várias condições adversas durante a gestação, que demonstraram que as doenças manifestadas na idade adulta podem ter origem ou serem determinadas na vida fetal, *in utero* (24-27).

A pré-eclâmpsia, o descolamento prematuro da placenta e a restrição do crescimento intrauterino (RCIU) são consideradas doenças isquêmicas da placenta (DIP) (28-29). O mecanismo fisiopatológico em comum é a insuficiência vascular placentária. A pesquisa dos mecanismos envolvidos na deficiência da regulação do fluxo sanguíneo uteroplacentário e de seu impacto no desenvolvimento fetal podem propiciar o diagnóstico precoce das complicações materno-fetais.

A implementação de medidas preventivas no pré-parto e a prevenção do parto prematuro nas gestantes de alto risco, em especial, as que desenvolvem DHG (30-33) requerem o desenvolvimento de novos métodos de estratificação para as gestantes em risco, objetivando diminuição dos resultados adversos neonatais, relacionadas, principalmente, com a PE (4-8,16).

Anti-Hipertensivos Orais na Doença Hipertensiva da Gestação

Os ensaios clínicos (*trials*) para o tratamento da hipertensão na gravidez são limitados. O único estudo com anti-hipertensivo na gestação com adequado seguimento clínicos a longo prazo dos recém-nascidos, follow-up de 7,5 anos, foi com a alfa metildopa, há mais de 40 anos (34). Durante o período gestacional são descritos apenas 29 ensaios clínicos, com 3.350 mulheres expostas a uma ampla variedade de fármacos, incluindo os anti-hipertensivos orais (35). Portanto, a avaliação da terapêutica com anti-hipertensivos e seus efeitos maternos e fetais são derivados de informações providas de pequenos estudos clínicos e de meta-análises (35-39) baseadas nesse pequeno número de ensaios clínicos existentes.

As mudanças fisiológicas que ocorrem no período gestacional (40-41) influenciam a biodisponibilidade dos fármacos, donde as doses e intervalos de administração das medicações anti-hipertensivas podem variar, o que requer a individualização do tratamento clínico da hipertensão na gestação (42).

A *Food and Drug Administration* (FDA) classifica (43) as drogas no período gestacional e na lactação, quanto ao risco fetal em cinco categorias:

Categoria A – quando estudos controlados em mulheres não demonstram risco para o feto no 1º trimestre, sem evidências de risco nos últimos trimestres e a possibilidade de prejuízo fetal parece remota;

Categoria B – estudos animais não mostram risco fetal, mas não há estudos controlados em humanos ou estudos de reprodução animal que mostraram efeitos adversos que não foram confirmados em estudos controlados humanos no 1º trimestre e não há evidência de risco nos últimos trimestres; **Pindolol**.

Categoria C – estudos animais mostram risco fetal, porém não há estudos controlados em mulheres ou não há estudos em animais e humanos. São usadas se o benefício justificar o potencial risco para o feto. **Metildopa, Nifedipina, Verapamil, Furosemida, Hidroclorotiazida, Propranolol, Metoprolol**.

Categoria D – há evidência de risco fetal humano. Só devem ser usadas se o benefício terapêutico sobrepuja o potencial risco para o feto, por exemplo, em uma situação ameaçadora da vida ou em doenças sérias para as quais drogas seguras não podem ser usadas ou não são efetivas; **Atenolol**.

Categoria X – Estudos mostram anormalidades fetais em animais e humanos e o uso da droga claramente sobrepuja qualquer benefício. São contraindicados em mulheres que estão ou podem ficar grávidas. **Inibidores da enzima conversora da angiotensina - IECA, Bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II**.

Metildopa (Categoria C). A alfa-metildopa atua nos adrenorreceptores alfa-2 e seu efeito anti-hipertensivo é a nível do sistema nervoso central (53). A α -metildopa constitui a droga anti-hipertensiva mais bem estudada, segura, efetiva e é considerada de primeira linha para o tratamento da hipertensão na gravidez (44-46, 54). Não tem sido observada diminuição da incidência de restrição de crescimento fetal (RCF), prematuridade, cesarianas ou morte perinatal (54). Estudos mais recentes (55) indicam que não afeta os índices de pulsatilidade e resistência do Doppler da artéria uterina materna, sugerindo que não prejudica a circulação uteroplacentária e o consequente crescimento fetal. Os efeitos colaterais maternos como sonolência, boca seca e alterações hepáticas são comuns. Deve ser evitada se houver comprometimento das enzimas hepáticas.

Antagonistas dos canais de cálcio (Categoria C). Nos últimos 15 anos, as características farmacológicas deste grupo de drogas resultaram na demonstração de sua eficácia e segurança (38,43,56-57) no tratamento da hipertensão moderada na

Artigo Original

gravidez e, mais recentemente, nas emergências hipertensivas nas DHG (49, 58). A nifedipina não é teratogênica no primeiro trimestre (43) e com o seu uso na hipertensão grave (59) não foram observadas alterações significativas no fluxo sanguíneo uteroplacentário ou no coração fetal. A anlodipina é muito pouco estudada na gestação, com apenas relatos de casos, sendo utilizada no primeiro trimestre da gestação e na amamentação, não demonstrando ser teratogênica. Os antagonistas dos canais de cálcio podem ser administrados na lactação (60).

Beta-bloqueadores. Os betabloqueadores no 1º trimestre podem levar a restrição do crescimento intrauterino (RCIU) e no último trimestre, bradicardia fetal e neonatal (61-63). Não há contraindicação ao aleitamento materno, mas, é excretado no leite (43). O uso de atenolol durante o primeiro trimestre da gravidez foi associado com baixo peso ao nascer (61) e é classificado como classe D, ou seja, não deve ser administrado no período gestacional. A exposição a qualquer β -bloqueador está associada a maior incidência de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG), pré-termos e aumento da mortalidade perinatal (64). O metoprolol (Categoria C) apresenta risco no segundo e terceiro trimestre da gestação (43), mas não há relato de malformações congênitas ou de retardo de crescimento fetal. Propranolol (Categoria C). Há relatos de retardo de crescimento intrauterino, bradicardia e hipoglicemia neonatal, especialmente em doses diárias superiores a 160 miligramas. Além disso, placentas pequenas e anomalias congênitas ocorreram em recém-nascidos cujas mães receberam propranolol durante a gravidez. Quando administrado durante o trabalho de parto, a depressão respiratória neonatal também tem sido relatada (43). O labetalol não é comercializado no Brasil.

Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs). São drogas consideradas (Categoria C). Contraindicadas na gravidez, orienta-se para serem suspensas tão logo a mulher deseje engravidar ou, no caso de gravidez não esperada, tão logo seja confirmada a gestação. Consideradas teratogênicas (65), podem ocasionar oligodrâmnio, restrição do crescimento intrauterino (RCIU), hipoplasia calvária e pulmonar, insuficiência renal anúrica e morte fetal ou neonatal. Após o parto os IECAs podem ser administrados, já que o aleitamento é permitido. Não há dados sobre o aleitamento com os BRAs.

A última revisão sistemática da Cochrane (48), em 2014, analisou 49 *trials*, envolvendo 4723 mulheres, com o objetivo

primário de avaliar os benefícios e riscos potenciais para a mulher e o feto, com o tratamento na hipertensão leve a moderada, ou seja, níveis pressóricos para a pressão arterial sistólica (PAS) de 140 a 169 mmHg e para a pressão arterial diastólica (PAD) de 90 a 109 mmHg, na gravidez. As drogas estudadas foram: alfa-agonistas (metildopa), betabloqueadores (acebutolol, atenolol, labetalol, mepindolol, metoprolol, pindolol, oxprenolol e propranolol), bloqueadores dos canais de cálcio (isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina e verapamil), vasodilatadores (hidralazina e prazinina), ketanserina e trinitrato de glicerila (nitroglicerina - NTG). Todos os fármacos foram administrados por via oral, com exceção da NTG, que foi administrada por via transdérmica. As conclusões da meta-análise foi de que em 50% dos casos, o uso de antihipertensivos resultou em redução no risco de apresentar hipertensão grave mas não reduziu significativamente o desenvolvimento da pré-eclâmpsia. Houve redução de 20% no risco de desenvolver PE. Apesar deste resultado ser moderado, tem uma importância clínica indiscutível, considerando-se a gravidade clínica da doença quando instalada. Não há dados suficientes para concluir a superioridade de qualquer antihipertensivo oral na DHG. Houve redução de 29% no risco geral de morte fetal ou neonatal com o uso de drogas anti-hipertensivas; A única droga em que a redução da mortalidade fetal ou neonatal foi estatisticamente significativa, foi a metildopa, administrada isoladamente. No *end-point* secundário, ao comparar grupos de drogas antihipertensivas, constatou-se que os betabloqueadores e os bloqueadores dos canais de cálcio parecem ser mais eficazes do que a metildopa para evitar um episódio de hipertensão grave; não existiu diferença significativa entre beta-bloqueadores versus metildopa; bloqueadores dos canais de cálcio versus metildopa; beta-bloqueadores versus bloqueadores dos canais de cálcio.

Para as mulheres com hipertensão grave, definida como uma PA sistólica sustentada ≥ 160 mmHg e / ou uma PA diastólica ≥ 110 mmHg, existe consenso de que a terapêutica anti-hipertensiva deva ser administrada para diminuir o risco materno de lesões no sistema nervoso central (49). As hipertensas crônicas (50-52) devem ser idealmente avaliadas antes da gestação, com foco na presença de lesão de órgãos alvo, e causas secundárias para hipertensão arterial, como estenose da artéria renal, hiperaldosteronismo primário e feocromocitoma. Os riscos de pré-eclâmpsia e de possíveis eventos adversos maternos, fetais e neonatais devem ser informados.

Referências

1. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. GBD 2015 Maternal Mortality Collaborators. *Lancet*. 2016 Oct 8; 388(10053):1775-1812.
2. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, Gülmezoglu AM, Temmerman M, Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2: e323-33.
3. ACOG (Hypertension in Pregnancy Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists) Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013; 122(5):1122-31.
4. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia.. *Obstet Gynecol*. 2014 Oct;124(4):771-81.
5. Abalos E, Cuesta C, Carolli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP, et al., on behalf of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*. 2014; 121(Suppl. 1):14-24.
6. Sass N, Silveira MR, Oliveira LG, Facca T, Sato JL, Korkes HA, et al. Maternal mortality in Brazil and proportion to hypertensive disorders: a trend of stagnation. *Pregnancy Hypertens*. 2015; 5 (1):78.
7. Giordano JC, Parpinelli MA, Cecatti JG, Haddad SM, Costa ML, Surita FG, et al. The burden of eclampsia: results from a multicenter study on surveillance of severe maternal morbidity in Brazil. *PLoS One*. 2014;9(5): e97401.
8. Secretaria da Saúde do Estado do Ceará. Informe Epidemiológico Mortalidade Materna, Infantil e fetal [Internet]. Fortaleza; 2016 [accessed on 2017 fevereiro 12]. Available from: <http://www.saude.ce.gov.br/index.php/boletins>.
9. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-2172.
10. Vinnars MT, Nasiell J, Holmström G, Norman M, Westgren M, Papadogiannakis N. Association between placental pathology and neonatal outcome in preeclampsia: a large cohort study. *Hypertens Pregnancy*. 2014 May;33 (2):145-58.
11. Ananth C, Keyes K, Wapner R. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ*. 2013; 347: f6564.
12. Carl H, Backes, Kara Markham, Pamela Moorehead, Leandro Cordero, Craig A. Nankervis, and Peter J. Giannone. Maternal Preeclampsia and Neonatal Outcomes. *J Pregnancy*. 2011; 2011: 214365.
13. Masoura S, Kalogiannidis I, Margioulas-Siarkou C, Diamanti E, Papouli M, Drossou-Agakidou V, Prapas N, Agorastos T. Neonatal outcomes of late preterm deliveries with pre-eclampsia. *Minerva Ginecol*. 2012 Apr;64(2):109-15.
14. Araújo BF, Zatti H, Madi JM, Coelho MB, Olmi FB, Canabarro CT. Analysis of neonatal morbidity and mortality in late-preterm newborn infants. *J Pediatr*. (Rio J). 2012 May;88(3):259-66.
15. Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016 Apr;21(2):74-9.
16. Vogel, J.P., Lee, A.C.C., Souza, J.P. Maternal morbidity and preterm birth in 22 low and middle income countries: a secondary analysis of the World Health Organization Global Survey Dataset. *BMC. Pregn Childbirth*. 2014; 14:1-14.
17. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379 (9832):2162-2172.
18. Lewandowski AJ, Davis EF, Yu G, Digby JE, Boardman H, Whitworth P, et al. Elevated blood pressure in preterm-born offspring associates with a distinct antiangiogenic state and microvascular abnormalities in adult life. *Hypertension*. 2015;65(3):607-14.
19. Visentin S, Grumolato F, Nardelli GB, Di Camillo B, Grisan E, Cosmi E. Early origins of adult disease: low birth weight and vascular remodeling. *Atherosclerosis*. 2014 Dec;237(2):391-9.
20. Mercurio G, Bassareo PP, Flore G, Fanos V, Dentamaro I, Scicchitano P, Laforgia N, Ciccone MM. Prematurity and low weight at birth as new conditions predisposing to an increased cardiovascular risk. *Eur J Prev Cardiol* 2013 Apr;20(2):357-67.
21. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med*. 2007;356(20):2053-2063.
22. Dalziel SR, Parag V, Rodgers A, Harding JE. Cardiovascular risk factors at age 30 following pre-term birth. *Int J Epidemiol*. 2007;36(4):907-915.
23. Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M. Blood pressure among very low birth weight (<1.5 kg) young adults. *Pediatr Res*. 2005;58(4):677-684.
24. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*. 1995; 311 (6998): 171-174.
25. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007;261(5):412-417.
26. Sallout B, Walker M. The fetal origin of adult diseases. *J Obstet Gynaecol*. 2003; 23: 555-560.
27. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental Origins of Chronic Disease. *Physiol Rev*. 2016 Oct;96(4):1509-65.
28. Bertagnolli M, Luu TM, Lewandowski AJ, Leeson P, Nuyt AM. Preterm Birth and Hypertension: Is There a Link? *Curr Hypertens Rep*. 2016 Apr;18(4):28.

Artigo Original

29. Parker SE, Werler MM. Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations. *Semin Perinatol*. 2014 Apr;38(3):133-8.
30. Kar M. Role of biomarkers in early detection of preeclampsia. *J Clin Diagn Res*. 2014 Apr;8(4):BE01-4.
31. Abdelaziz A, Maher MA, Sayyed TM, Bazeed MF, Mohamed NS. Early pregnancy screening for hypertensive disorders in women without a-priori high risk. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Oct;40(4):398-405.
32. C Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. High Risk of Pre-Eclampsia Identification Group Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016 Apr 19;353: i1753.
33. de Carvalho RC, Campos Hde H, Bruno ZV, Mota RM. Predictive factors for pregnancy hypertension in primiparous adolescents: analysis of prenatal care, ABPM and microalbuminuria. *Arq Bras Cardiol*. 2006 Oct;87(4):487-9.
34. Redman CW. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. *Lancet*. 1976; 2:753-756.
35. Easterling TR. Pharmacological management of hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2014 Dec;38(8):487-95.
36. Magee L, Sadeghi S. Prevention and treatment of postpartum hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD004351.
37. Shekhar S, Gupta N, Kirubakaran R, Pareek P. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for severe hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2016 Jan;123(1):40-7.
38. van Geijn HP, Lenglet JE, Bolte AC. Nifedipine trials: effectiveness and safety aspects. *BJOG*. 2005 Mar;112 Suppl 1:79-83.
39. Magee LA, Elran E, Bull SB, Logan A, Koren G. Risks and benefits of beta-receptor blockers for pregnancy hypertension: overview of the randomized trials. *Lancet*. 2000 Jan 8;355(9198):87-92.
40. de Paola, Angelo Amato Vincenzo / Montenegro, Sergio / Moreira, Maria da Consolação Vieira - Livro-texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2ª edição. Ed Manole, Seção 27 - Cardiopatia e gravidez. Capítulo 1; 2015.
41. Frederiksen, M. C. Physiologic changes in pregnancy and their effect on drug disposition. *Semin. Perinatol*. 25, 120-123 (2001).
42. Pieper PG. Use of medication for cardiovascular disease during pregnancy. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Dec;12(12):718-29.
43. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. (editors). *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.
44. European Society of Gynecology (ESG).; Association for European Paediatric Cardiology (AEPC).; German Society for Gender Medicine (DGesGM)., Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Iung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. (2011) 32, 3147-3197.
45. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) Hypertension in Pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guideline. 2010; 107:1-29.
46. ACOG (Hypertension in Pregnancy Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists) Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013; 122(5):1122-31.
47. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; SOGC Hypertension Guideline Committee. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. SOGC Clinical Practice Guideline. No. 307, May 2014. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36 (5):416-38 (SOGC -Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada-2014).
48. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 6;(2):CD002252.
49. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 31;(7):CD001449.
50. Ellen W. Seely, MD; Jeffrey Ecker, MD. Chronic Hypertension in Pregnancy. *Circulation*. 2014; 129:1254-1261.
51. Bramham K1, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014 Apr 15;348: g2301.
52. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2002 Aug;100(2):369-77.
53. Csonka D, Zupkó I, Minorics R, Márki A, Csík G, Falkay G. The effects of alpha-methyldopa on myometrial noradrenaline release and myometrial contractility in rat. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(8):986-94.
54. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet*. 1982;1(8273):647-9.
55. Khalil A, Harrington K, Muttukrishna S, Jauniaux E. Effect of antihypertensive therapy with alpha-methyldopa on uterine artery Doppler in pregnancies with hypertensive disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Jun;35(6):688-94.
56. Smith P, Anthony J, Johanson R. Nifedipine in pregnancy. *BJOG*. 2000 Mar;107(3):299-307.
57. Benedetto C, Zonca M, Giarola M, Maulà V, Chiarolini L, Carandente F. 24-hour blood pressure monitoring to evaluate the effects of nifedipine in pre-eclampsia and in chronic hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997 Jun;104(6):682-8.

58. Shekhar S, Sharma C, Thakur S, Verma S. Oral nifedipine or intravenous labetalol for hypertensive emergency in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2013; 122:1057–63.
59. Moretti MM, Fairlie FM, Akl S, Khoury AD, Sibai BM. The effect of nifedipine therapy on fetal and placental Doppler waveforms in preeclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Dec;163(6 Pt 1):1844-8.
60. Ahn HK, Nava-Ocampo AA, Han JY, et al. Exposure to amlodipine in the first trimestre of pregnancy and during breastfeeding. *Hypertens Pregnancy.* 2007;26:179.
61. Bayliss H, Churchill D, Beevers M, Beevers DG. Anti-hypertensive drugs in pregnancy and fetal growth: evidence for “pharmacological programming” in the first trimester? 2002;21(2):161-74.
62. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD002863.
63. Magee LA, Elran E, Bull SB, Logan A, Koren G. Risks and benefits of beta-receptor blockers for pregnancy hypertension: overview of the randomized trials. *Lancet.* 2000 Jan 8;355(9198):87-92.
64. Meidahl Petersen K1, Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M, Brødbæk K, Køber L, Torp-Pedersen C, Poulsen HE. β -Blocker treatment during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a nationwide population-based cohort study. *BMJ Open.* 2012; 2(4): e001185.
65. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimestre exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 2006;354:2443.