

ANTI-HIPERTENSIVOS E DIURÉTICOS NO CICLO GRAVÍDICO-PUERPERAL

*Alfeu Roberto Rombaldi

**André Luís Câmara Galvão

***Guilherme Brasil Grezzana

*Cardiologista da Maternidade do HNSC;
Coordenador do programa de Residência Médica em Cardiologia do HNSC

**Cardiologista do Hospital Nossa Senhora da Conceição - POA

***Cardiologista do Hospital São José – Antônio Prado
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Endereço para correspondência:

Rua Oswaldo Hampe 258
– Hospital São José
Telefone: (54) 2933311
Antônio Prado –RS
E-mail: gbgrezzana@yahoo.com.br

Hipertensão arterial sistêmica está presente em aproximadamente 10% de todas as gestações e permanece como a maior causa de mortalidade materna e fetal (1). Os anti-hipertensivos estão entre as drogas cardiovasculares mais utilizadas durante a gravidez. Desta forma, é importante considerar a segurança e eficácia destes medicamentos para o feto e o recém-nascido, analisando o risco e benefício da sua utilização (2).

Metildopa

É a droga mais conhecida e utilizada como anti-hipertensivo durante a gestação (3). Por ultrapassar a barreira placentária e atuar no sistema nervoso central, a metildopa pode interferir no desenvolvimento cerebral do feto (4). Contudo, estudos mais recentes (5) não demonstram efeitos adversos da metildopa quando administrada na gestação. A metildopa é considerada a droga de primeira escolha para tratamento da hipertensão arterial sistêmica crônica na gravidez e também para controle da pré-eclâmpsia após a fase aguda (5,6). Metildopa é utilizada na dose de 750 a 3000 mg/dia, quando o seu uso contínuo pode promover retenção hídrica (7). O aleitamento materno não é contra-indicado.

Clonidina

Apresenta ação semelhante à metildopa, sendo utilizada na gestação na dose de 0,100 a 0,300 mg/dia (8). Não são conhecidos os efeitos na lactação. Bloqueio atrio-ventricular de primeiro grau pode ser encontrado nos recém-nascidos expostos à clonidina.

Prazosin

Pode ser utilizado em substituição à metildopa, contudo a experiência com o seu uso é limitada e as recomendações ainda não estão bem estabelecidas (9).

Beta-Bloqueadores

Os beta-bloqueadores têm sido utilizados no ciclo gravídico-puerperal como antiarrítmicos e como anti-hipertensivos, apresentando bons resultados (9). Contudo, algumas considerações quanto ao

seu uso devem ser observadas (10): evitar terapia prolongada durante o primeiro trimestre; utilizar a menor dose possível; descontinuar a terapêutica com beta-bloqueador 2-3 dias anteriores ao parto; observar os neonatos por 72-96 horas após o nascimento de mães que utilizaram o beta-bloqueador até o final da gestação; utilizar beta-bloqueadores com seletividade beta 1, atividade simpática intrínscica ou bloqueadores alfa adrenérgicos, por terem menor interferência no relaxamento uterino e vasodilatação periférica; evitar a lactação 3-4 horas após a última dose administrada de beta-bloqueador.

Em particular, atenolol, metoprolol e propranolol parecem estar mais associados ao retardo de crescimento intra-uterino (9).

- Labetalol

Bloqueia os receptores beta 1, beta 2 e alfa adrenérgicos. Não apresenta atividade simpática intrínscica e/ou cardiosseletividade (11). Atravessa a barreira placentária e é encontrado no leite materno. Tem sido utilizado em gestantes hipertensas por períodos curtos com segurança, embora possa provocar redução de peso de neonatos. A segurança do seu uso em período prolongado ainda não foi estabelecida (9).

- Propranolol

É o beta-bloqueador mais antigo e o mais utilizado e seu mecanismo principal é a inibição do estímulo adrenérgico sobre o miocárdio (12). A dose habitualmente utilizada varia de 40 a 160 mg/dia. Não é eficaz, no controle da hipertensão arterial sistêmica crônica durante a gravidez sendo utilizado para o tratamento de arritmias, hipertireoidismo e estenose mitral com frequência cardíaca elevada, melhorando o esvaziamento diastólico do átrio esquerdo. Atravessa a barreira placentária, sendo bem tolerado quando a dosagem utilizado não é elevada. Hiperbilirrubinemia, hipoglicemia, hipotermia, depressão respiratória e atenuação da resposta ao estresse perante a anoxia podem surgir como efeito colateral de uma posologia mais elevada (13). Há relatos de baixo peso em neonatos. É encontrado em baixas concentrações no leite materno.

- Metoprolol

É um beta-bloqueador cardiosseletivo não sendo ainda submetido a estudos randomizados placebo-controlados. Usado na dose de 50 a 200mg/dia, em termos de efeito anti-hipertensivo e evolução perinatal é comparável à nicardipina e hidralazina (14).

- Atenolol

Beta-bloqueador cardiosseletivo e sem atividade simpaticomimética intrínseca. Utilizado na dose de 50 a 100 mg/dia. Apresenta benefícios sobre a morbidade fetal e o estresse respiratório (15). Foi observada redução de peso em neonatos de gestantes utilizando atenolol (16). Efeitos potenciais negativos do atenolol foram notados quando comparados com pindolol em relação aos parâmetros hemodinâmicos fetais (17).

- Pindolol

Beta-bloqueador não seletivo com atividade simpática intrínseca. Empregado preferencialmente na hipertensão arterial sistêmica na dose de 10 a 20 mg/dia. O uso parenteral não afetou a função cardíaca fetal quando comparado ao atenolol (18). Demonstrou melhora da função renal quando comparado à metildopa em estudo com 32 gestantes (19).

Antagonistas dos Canais de Cálcio

Em estudo prospectivo, não foi observado risco de teratogenicidade relacionado a esta classe de anti-hipertensivo (20). São eficientes na redução da pressão arterial materna e não produzem efeitos adversos sobre o feto nos tratamentos de curta duração. Contudo, sua utilização em gestantes com hipertensão arterial crônica ainda não está definida. Seu efeito é potencializado na presença de sulfato de magnésio.

- Nifedipina

Eficaz na redução da pressão arterial sem apresentar efeitos benéficos no tempo de internação hospitalar materna ou evolução perinatal (21). Não apresenta efeitos adversos sobre o fluxo útero-placentário e hemodinâmica fetal (22). Deve-se evitar o uso no primeiro trimestre.

- Nimodipina

Utilizada no manuseio agudo da pré-eclâmpsia como agente anti-hipertensivo nas últimas 24 horas do parto, com efeito benéfico nos parâmetros hemodinâmicos materno-fetais (23).

- Anlodipina

Não há relato sobre a segurança na utilização deste medicamento durante o período gestacional. Estudos estão sendo conduzidos e os seus resultados estarão disponíveis em breve.

Vasodilatadores:

- Hidralazina

Habitualmente utilizada por via oral ou endovenosa com meia-vida aproximada de 6 horas. Dose oral varia de 50 a 150 mg/dia e a IV 5 mg em bolo e após 5 a 10 mg a cada 20 ou 30 minutos em até três vezes (24). Utilizada particularmente em gestantes com pré-eclâmpsia. Pode ser associada à metildopa ou a beta-bloqueador para o controle da pressão arterial. Efeitos adversos principais: taquicardia, tremor, cefaléia e vômitos. Parece não apresentar efeito adverso na circulação fetal (25).

- Nitratos

Apresentam como efeito a redução do retorno venoso e, assim, menor enchimento ventricular, diminuindo a tensão parietal e a pós carga. Podem ser utilizados na gestação podendo causar hipotensão postural.

- Nitroprussiato de Sódio

Contra-indicado na gestação devido ao acúmulo de seu metabólito tiocianato que ultrapassa a barreira placentária, levando à intoxicação e ao óbito fetal (26).

Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

O captopril e o enalapril atravessam a barreira placentária e apresentam nível plasmático similar no sangue materno e no cordão

umbilical, no momento do parto (27). Efeitos adversos quanto à utilização de inibidores da enzima de conversão da angiotensina na gestação: oligoâmnio, falência renal fetal, hipotensão neonatal associada a anúria, patência do canal arterial, efeitos teratogênicos, complicações respiratórias e morte fetal e neonatal.

Em trabalho de Huttunen et al (28) não foi detectado enalaprilato no leite materno de púperas que fizeram ingestão de enalapril no período pós-parto.

DIURÉTICOS NA GRAVIDEZ

O uso de diuréticos durante o período de gestação é controverso, devido a um número insuficiente de dados sobre teratogênese desta classe de drogas na primeira metade do período gestacional. Adicionalmente, os efeitos sobre a hemodinâmica materna e fetal ainda não estão de todo compreendidos (29).

Meta-análise de nove estudos randomizados, entre 1960 e 1970, demonstraram que o tratamento com diuréticos não previne pré-eclâmpsia ou reduz a mortalidade perinatal (30).

De modo agudo, a pressão arterial é reduzida devido à contração volumétrica, enquanto um efeito sustentado deve-se a uma combinação de contração de volume e decréscimo na resistência periférica (31).

Diuréticos de Alça

Doses usuais entre 20 e 120 mg/dia e duração do efeito entre 4 e 6 horas. Ototoxicidade e condições de desequilíbrio hidroeletrólítico são os efeitos colaterais mais frequentes. Durante a gestação, a furosemida atravessa a barreira placentária (32). Administração de furosemida durante a gestação não altera de jeito significativo o volume de líquido amniótico (33) mas reduz o fluxo sanguíneo intervulso (34).

Não há evidência de efeitos teratogênicos da furosemida. Contudo, tem sido descrita associação de furosemida e o desenvolvimento de hipospádia (35). De acordo com o Food and Drug Administration (FDA) para classificação de risco de teratogênese, a furosemida é classificada como categoria C, e seu uso deve ser limitado no primeiro trimestre, com monitorização fetal durante o segundo e terceiro trimestres.

Tiazídicos

Tiazídicos podem induzir natriurese acima de 10% da carga de sódio filtrada. Efeitos colaterais principais em pacientes obstétricas são similares àqueles em pacientes não-gestantes, como hipovolemia, hipocalcemia, alcalose metabólica (36), hiperuricemia (37) e intolerância aos carboidratos (38). Efeitos no feto incluem hipoglicemia, trombocitopenia, anemia hemolítica, hiponatremia e bradicardia fetal (39). De acordo com a classificação do FDA, os Tiazídicos são classe D e seu uso deve ser evitado no primeiro trimestre gestacional.

Poupadores de Potássio

Estes fármacos produzem diurese de sódio, mas, em contraste com tiazídicos e diuréticos de alça, poupam potássio. A espironolactona inibe competitivamente a aldosterona, enquanto o triamterene e amilorida não dependem da sua presença.

De acordo com o FDA, a espironolactona é classe D, devendo ser evitada no primeiro trimestre de gestação principalmente pelo seu efeito antiandrogênico (40).

Inibidores da Anidrease Carbônica

Seu principal uso é no glaucoma, sendo pouco utilizada como diurético. Durante a gravidez, tem sido administrada para tratamento de pseudotumor cerebral (41). De acordo com a classificação do FDA para teratogênese, a Acetazolamida é classe D, devendo ser evitada no primeiro trimestre.

Diuréticos Osmóticos

Não existem informações sobre teratogênese com o uso de manitol, sendo classificado como classe D pelo FDA e devendo ser evitado no primeiro trimestre de gestação.

Na Hipertensão

Diuréticos não previnem pré-eclâmpsia ou morte perinatal. Podem ser utilizados ocasionalmente no tratamento da hipertensão crônica mas não são drogas de primeira linha e só devem ser utilizados em combinação com agentes antiadrenérgicos e vasodilatadores.

Na Insuficiência Cardíaca Congestiva

Furosemda e tiazídicos, com ou sem digoxina, permanecem como o melhor tratamento para insuficiência cardíaca congestiva e edema pulmonar na gravidez (43). Inibidores da enzima conversora da angiotensina são contra-indicados na gestação pelos efeitos adversos no sistema renal do feto (44).

Contra-indicações

Diuréticos são contra-indicados em quadro clínico de redução da perfusão placentária, pacientes com pré-eclâmpsia e crescimento intra-uterino retardado.

Lactação

Tiazídicos, furosemda e acetazolamida são excretados no leite materno (45). Contudo, os riscos farmacológicos para o lactente são remotos. A administração de tiazídicos não é recomendada no primeiro mês de lactação pela inibição da formação do leite materno. O canrenone, principal metabólito da espironolactona, é encontrado no leite materno (46), e seu efeito para o lactente é desconhecido. A American Academy of Pediatrics considera o uso destes medicamentos compatíveis com a amamentação materna (47).

Referências Bibliográficas:

1- Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *Hypertension* 1993;22:127-137.

2- Grand A. Grossesse et médicaments cardiologiques. *Ver Fr Gynecol Obstet*, 88:297-312,1996.

3- Barrilon A, Grand A, Gerbeaux A. Treatment of the heart during pregnancy. *Ann Med Intern*, 125:437-41, 1974.

4- Lewis PJ, bulpitt CJ, Zuzpan FP. A comparison of current british and american practice n management of hypertension in pregnancy. *J Obstet Gynecol*, 1:78-83, 1980.

5- Redman CWG, Ounsten MK. Safety for the child of drug treatment for hypertension in pregnancy. *Lancet*, i:1237, 1992.

6- Redman CWG. Treatment of hypertension in pregnancy. *Kidney Int*, 18:267-78, 1980.

7- Rudge MV, Peracioli. Gravidez e hipertensão arterial. *Rev SOCESP*,6:573-80 1994.

8- Horvath JS, Phippard A, Korda A, Henderson-Smart DJ, Chiuld Am Tiller DL. Clonidine hydrochloride – a safe and effective antihypertensive agent in pregnancy. *Obstet Gynecol*,66:614-8, 1985.

9- Andrade J, Avila WS. Doença Cardiovascular, Gravidez e Planejamento Familiar - São Paulo: Editora Atheneu, 2003.

10- Elkayam U MD, Gleicher N MD. The use of Beta-adrenergic Blocking Agents In Pregnancy And Lactation Cardiac Problems in Pregnancy, Third Edition 357-358,1998

11- Sibai BA, Gonzalez AR, Mabie WC, Moretti M. A comparison of labetalol plus hospitalization versus hospitalization alone in the management of preeclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynecol*,70:323-7, 1987.

12- Lopes AC, Martinez FEE, Kulaiy Jr L. Fármacos cardiovasculares na gravidez. In:Lopes AC, Delascio D. Cardiopatia e gravidez. São Paulo: Sarvier, 205-13,1994.

13- Heikkila J, Jounela A, Kajila M, Luomanmaki K, Frick MH. Betablockade-selection and use. *Am Clin Res*,11:267-70,1979.

14- Jannet, D, Carbonne B, Sebban E, Milliez J. Nifedipine versus metoprolol in the treatment of hypertension during pregnancy: A randomized commparative trial. *Obstet Gynecol*,84:354-9,1994.

15- Rubin PC, Butters L,Clark DM et al. Placebo-controlled trial of atenolol in treatment of pregnancy-associated hypertension. *Lancet*, i:431-4, 1983.

16- Butters L, Kennedy S, rubin PC. Atenolol in essential hypertension in pregnancy. *B M J*,301:587-9, 1990.

17- Montan S, Ingermarsson I, Marsal K, Sjuberg NO. Randomized controlled trial of atenolol and pindolol in human pregnancy: Effects on fetal hemodynamics. *B M J*, 304:946-9, 1992.

18- Rasanen J, Jouppila P. Uterine and fetal hemodynamics and fetal cardiac fuction after atenolo and pindolol infusion. A radomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 62: 2-195-201, 1995.

19- Yoshida T, Tadegawa Y, Miyago M, Hasegawa Y. Hyperphalangism induced by Ca-blochers in rat fetuses. *Teratology*, 40:gg8-9, 1989.

20- Magee LA, Schick B, donnenfeld AE et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: A prospectievee, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gyneco*, 174:823-8,1996.

21- Sibai BA, Barton R, Sherif A, Akl S, Sarinoglu C, Mercer BM. A randomized prospective study of nifedipine and bed rest versus alone in the management of preeclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynecol*, 167:879-84, 1992.

22- Moretti MM, Fairlie FM, Akl S, Khory AD, Sibai BM. The effect of nifedipine therapy on fetal and placental doppler Wave forms in preeclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynecol*, 163:1844-8, 1990.

23- Belfort MA, Saade GR, Moise KJ et al. Nimodipine in the management of preeclampsia> Maternal and fetal effects. *Am J Obstet Gynecol*, 171:417-24, 1994.

24- Mabie WC, Gonzalez AR, Sibai BM, Amon E. A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy. *Obstet Gynecol*, 70:328-33, 1987.

25- Gudmundsson S, Gennser G, Maral K. Effects of hydralazine on placental and rena l circulation in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 74:415-8 1995.

26- Lewis PE, Cefalo RC, Naulty JS, N'Dhay FL. Placental transfer and fetal toxicity of sodium nitroprusside. *Gynec Invest*, 8:46, 1977.

27- Hanssens M, Keire MJNC, Vankelecom F, Van Assche F. Fetal and neonatal effects of tratment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol*,78:128-35, 1991.

28- Huttnen K, Gronhagen-Riska C, Fyhrquist F. Enalapril treatment of a nursing with slightly impaired renal funtion. *Letter*, 31:278,1989.

29- ElkayamU , Third Edition, Cardiac Problems in Pregnancy 1998; 351.

30- Collins R, Yuruf S, Peto R. Overview of randomized trials in pregnancy. *Br Med J* 1985;290:17-23.

31- Mabie WC, Pernoll ML, Biswas MK. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 197-205.

32- Beermann B, Groschinsky-Grind M, Fahraeus L, Lindstrom B. Placental transfer of furosemid. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24:560-562.

33- Votta RA, Parada OH, Winogard RH, Alvaraez OH, Tomassinni TL, Pastori AA. Furosemda action on the creatinine concentration of amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1975;123:621-624.

34- Suonio S, Saarikoski S, Tahvanaienen K, Paakkonen A, Olkkonen H. Acute effects of dihydralazine mesylate, furosemda, and metoprolol on maternal hemodynamics in pregnancy induced hypertension. *Am J Ostet Gynecol* 1985;155:122-125.

35- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 4 edicion. Baltimore:Williams & Williams: 1994.

- 36- Prichard JÁ, Walley PJ. Severe hypokalemia due to prolonged administration of chlorothiazide during pregnancy Am J Obstet Gynecol 1961; 81:1241-1244.
- 37- McAllister CJ, Stull CG, Courey NG. Amniotic fluid levels of uric acid and creatinine in toxemic patientes. Possible relation to diuretic use. Am J Obstet Gynecol 1973;115:560-563.
- 38- Goldman JÁ, Neri A, Ovadia J, Echerling B, DeVries A. Effect of chlorothiazide on intravenous glucose tolerance in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1969;105:556-560.
- 39- Senior B, Slone D, Shapiro S, Mitchell AA, Heinonen OP. Benzothiazides and neonatal hypoglycaemia. Lancet 1976;2:377.
- 40- Messina M, Biffignandi P, Ghigo E, Jeantet MG, Molinatti GM. Possible contraindication or spironolactone during pregnancy. J Endocrinol Invest 1990;2:222. Letter.
- 41- Meeker DP, Barnett GH. Right pleural effusion due to a migrating ventriculoperitoneal shunt. Cleveland Clin J Med 1994;61:144-146.
- 42- Raymond R, Underwood DA, Moodie DS. Cardiovascular problems in pregnancy. Cleveland Clin J Med 1987;54:95-104.
- 43- Hanssens M, Keirse MJ, Vankelecom F, Van-Assche FA. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. Obstet Gynecol 1991;78:128-135.
- 44- Wethmann MW and cols. Excretion of chlorothiazide in human breast milk. J Pediatr 1972;81:781-783.
- 45- Phelps DL and cols. Spironolactone:relationship between concentrations of dethioacetylated metabolite in human serum and milk.J Pharm Sci 1977;66:1203.
- 46- American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into breast milk. Pediatrics 1994;93:137-150.