



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Fetopatia e medicação na gravidez: a propósito de um caso clínico

Carolina Horta Rodrigues da Silva Correia

Orientado por:

Prof. Doutora Helena Fonseca

Co-orientado por:

Dr. José da Cunha

JULHO'2021

RESUMO

A gestação é um período muito importante. Todas as ações da gestante vão influenciar o desenvolvimento embrionário e fetal que é particularmente vulnerável à ação de agentes extrínsecos. Nestes inclui-se a toma de fármacos, que é comum especialmente no primeiro trimestre, período em que ocorre a organogénese. A exposição pré-natal a determinados medicamentos pode ter efeitos nefastos como aborto, prematuridade, alterações do crescimento intrauterino, malformações e até distúrbios do comportamento e/ou da aprendizagem. Contudo, existem patologias que requerem um tratamento continuado, e nem sempre há dados suficientemente robustos para a decisão de manter ou suspender uma terapêutica em curso previamente à gravidez. A hipertensão arterial, uma condição frequente, está associada a complicações maternas e fetais major, se não tratada. Dentro dos fármacos usados existem vários com consequências negativas, ao induzirem fetopatia, como é o caso dos antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II).

Pretende-se, com base num caso clínico de exposição in útero a ARA II com consequente insuficiência renal neonatal, fazer uma revisão da literatura sobre os efeitos teratogénicos da utilização de alguns fármacos durante a gravidez. Será dado maior enfoque à utilização de anti-hipertensores como ARA II e consequências do seu uso para o feto. Pretende-se ainda abordar a comunicação de más notícias e a adoção de medidas de cuidados paliativos na fase final de vida.

Palavras chave: fetopatia, agentes teratogénicos, malformações congénitas, Antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II)

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

ABSTRACT

Pregnancy is a very important period. All actions of the pregnant woman will influence the embryonic and fetal development that is particularly vulnerable to the action of extrinsic agents. These include taking drugs, which is common especially in the first trimester, when organogenesis occurs. Prenatal exposure to certain medications may have adverse effects such as abortion, prematurity, changes in intrauterine growth, malformations, and even behavioral and/or learning disorders. However, there are pathologies that require continuous treatment, and there is not always sufficient robust data for the decision to maintain or suspend a therapy in progress prior to pregnancy. Arterial hypertension, a prevalent condition, is associated with major maternal and fetal complications if left untreated. Among the drugs used, there are several with negative consequences when inducing fetopathy, such as angiotensin II receptor blockers (ARBs).

It is intended, based on a clinical case of exposure in utero to ARA II with consequent neonatal renal failure, to review the literature on the teratogenic effects of the use of some drugs during pregnancy. Greater focus will be given to the use of antihypertensive drugs such as ARA II and the consequences of their use for the fetus. A further purpose is to address the communication of bad news and the adoption of palliative care measures in the final life stage.

Keywords: Fetopathy, teratogenic agents, congenital malformations, Angiotensin II Receptor Blocker (ARBs)

The final work expresses the opinion of the author of the author, and Lisbon Faculty of Medicine is not responsible for the contents in it.

ÍNDICE

1. Introdução	6
2. Caso clínico	7
3. Farmacoterapia na gravidez e efeitos fetais das principais classes	10
4. Hipertensão arterial e Antagonistas Recetores da Angiotensina II.....	17
5. Discussão	19
6. Conclusão.....	24
7. Bibliografia	25

LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS

ARA II – Antagonista dos recetores de angiotensina II

ARBs- Angiotensin II Receptor Blocker

AT1 – Recetor da angiotensina tipo 1

AT2 – Recetor da angiotensina tipo 2

BCCs- Bloqueadores dos canais de cálcio

HTA – Hipertensão arterial

HTPPRN – Hipertensão Pulmonar Persistente do recém-nascido

IECA – Inibidor da enzima conversora da angiotensina

RCIU - Restrição do crescimento intrauterino

SRA – Sistema renina-angiotensina

TFG – Taxa de filtração glomerular

UCIN – Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas observou-se um aumento significativo da idade da primeira gravidez, situando-se a média nos 30 anos em países como Portugal, Reino Unido e Alemanha. Este aumento da idade materna juntamente com uma fraca adesão aos cuidados pré-concepcionais, uma vez que uma grande parte das gestações não são planeadas, traduz-se num aumento da prevalência de doenças maternas crónicas como diabetes e hipertensão na gravidez, que requerem tratamento médico. Assim, existe risco aumentado de exposição fetal a fármacos (1,2).

A hipertensão arterial (HTA) representa uma das doenças crónicas mais frequentes, sendo importante o seu controlo na gravidez, uma vez que esta pode agravar e colocar em risco a saúde materna e fetal. Cerca de 5% das mulheres em idade fértil estão sob medicação antihipertensora (3). Entre as terapêuticas mais utilizadas estão os antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II), que são contraindicados na gravidez. Estes associam-se a defeitos graves no desenvolvimento fetal, especialmente quando utilizados no 2º e 3º trimestres (1,3).

A fetopatia a ARA II compreende alterações, habitualmente graves, em vários órgãos e sistemas como insuficiência renal, displasia renal, hipotensão, oligoâmnios, hipoplasia pulmonar e hipocalvária.

Neste trabalho apresenta-se o caso clínico de um recém-nascido (RN) com exposição *in utero* a telmisartan com conseqüente insuficiência renal neonatal. Com base no caso, faz-se uma revisão sobre potenciais efeitos teratogénicos de fármacos frequentemente utilizados na prática clínica, com ênfase na fetopatia por ARA II.

2. CASO CLÍNICO

Recém-nascido (RN) do sexo feminino, raça caucasiana. Mãe com 40 anos de idade e antecedentes pessoais de obesidade mórbida, HTA crónica medicada com telmisartan (ARA II) e tireoidite crónica/hipotireoidismo medicada com levotiroxina. Pai saudável, bem como dois irmãos. Sem antecedentes familiares de consanguinidade, doenças renais ou neuromusculares.

Gesta III (IO 2002; 2 cesarianas anteriores), não planeada nem vigiada até às 32 semanas. Internamento hospitalar após o diagnóstico de gravidez, por anidrâmnios com provável correlação com a medicação anti-hipertensora. As serologias realizadas revelaram imunidade para a rubéola, sendo as restantes negativas. O estudo ecográfico da morfologia fetal foi limitado pela obesidade materna e ausência de líquido amniótico, no entanto, foi descrita hiperecogenicidade renal e bexiga pouco preenchida. Na admissão foi suspensa a terapêutica com telmisartan e substituída por metildopa. Realizada indução da maturação pulmonar fetal com betametasona.

Parto por cesariana, às 33 semanas e 2 dias de gestação por suspeita de sofrimento fetal (redução dos movimentos fetais e não reatividade na monitorização fetal). Peso ao nascer de 2040g (percentil 58), índice de Apgar de 8/9/9 ao primeiro, quinto e décimo minuto, respetivamente. Boa adaptação à vida extrauterina, com choro espontâneo tendo apenas necessitado de aspiração das vias aéreas superiores.

Internado na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) desde o primeiro dia de vida (D1) por prematuridade e para vigilância de função respiratória e renal.

À admissão apresentava hipotonia axial generalizada com postura em flexão das extremidades, cianose central (SpO₂ 83%) e polipneia ligeira com boa resposta ao oxigénio suplementar. Também é referida “fontanela anterior de grandes dimensões, com limite anterior logo acima do nível das órbitas, comunicando com a fontanela posterior (diâmetro transversal 13cm). Proeminência frontal. Achatamento da base do nariz”. Radiografia de tórax inicial sem alterações relevantes.

Com cerca de 20h de vida observou-se agravamento clínico, com insuficiência respiratório e hipoxemia refratária, sem melhoria com ventilação não invasiva. Ventilação mecânica de alta frequência com parâmetros elevados tendo sido ainda

medicado com surfactante, óxido nítrico inalado e posteriormente alprostadil, sem melhoria sustentada da oxigenação. Ventilação complicada com pneumotórax bilateral com necessidade de colocação de drenos torácicos. Na radiografia de tórax verificou-se enfisema intersticial difuso.

Quadro de oligoanúria desde a admissão, com conseqüente retenção hídrica grave, sem resposta à administração de diurético (furosemida em perfusão). Desenvolveu subseqüentemente insuficiência renal progressiva tendo os valores de creatinina aumentado de 0,7 mg/dL na admissão até ao máximo de 3 mg/dL em D19, sem desequilíbrios iônicos significativos, mas com acidose metabólica de difícil correção. Iniciada diálise peritoneal em D4, com várias complicações técnicas (deslocação e obstrução do dreno e drenagem extra-dreno). A partir de D12 observaram-se períodos de diurese espontânea normal. A ecografia renal realizada no 1º dia de vida revelou rins com 4 cm de maior eixo, hiperecogenicidade do parênquima renal, com boa diferenciação cortico-medular e sem hidronefrose.

Do ponto de vista hemodinâmico manteve-se instável com hipotensão de difícil controlo necessitando de suporte inotrópico em doses elevadas e sem resposta à hidrocortisona. O ecocardiograma realizado D3 e D9 revelava sinais de hipertensão pulmonar como insuficiência tricúspide e canal arterial patente com shunt bidirecional, sem cardiopatia estrutural. Medicado com milrinona sem resposta evidente.

Hemoculturas iniciais negativas. Em D12, por subida dos parâmetros de infeção em RN em diálise peritoneal, iniciou-se antibioterapia de largo espectro com ajustamento da dose à função renal. Isolamento em D24 de *Staphylococcus hominis* tendo sido efetuado ajuste na terapêutica de acordo com o antibiograma.

Do ponto de vista alimentar, nunca tolerou nutrição entérica mantendo-se sempre com nutrição parentérica.

Instalação de quadro de colestase de agravamento progressivo com valores transaminases normais e hepatomegalia atingindo a linha média.

Do ponto de vista neurológico, manteve a hipotonia descrita inicialmente com predomínio nos membros superiores, com as mãos em desvio cubital em repouso e com mobilidade espontânea diminuída. As ecografias transfontenelares seriadas revelaram hemorragia peri-intraventricular grau II bilateral e sinais indiretos de edema cerebral.

A evolução do internamento não foi favorável, alternando entre períodos de agravamento e alguma estabilidade. Em D25, por se manter em falência multiorgânica com suporte intensivo elevado, a situação clínica foi encarada como irreversível sem benefício da manutenção dos cuidados intensivos de suporte de vida. Após informação e consentimento da mãe foi batizado, aumentou-se a sedoanalgesia e suspendeu-se o suporte de vida tendo o RN falecido ao colo da mãe no mesmo dia.

A autópsia clínica revelou sinais de pneumonia bilateral não se tendo observado alterações histopatológicas a nível renal. Aguarda reapreciação da histologia renal.

3. FARMACOTERAPIA NA GRAVIDEZ E EFEITOS FETAIS DAS PRINCIPAIS CLASSES

A terapêutica farmacológica na gravidez pode revelar-se um desafio na prática clínica. Existe ainda grande incerteza quanto à dose e segurança de muitos fármacos nesta fase, sendo estes dos elementos mais importantes a ter em conta aquando da prescrição na mulher grávida. A farmacoterapia pode afetar o desenvolvimento fetal sem que o seu efeito seja evidente de imediato, e os problemas que daí decorrem podem ter consequências adversas para toda a vida (4,5).

No entanto, a utilização de fármacos durante a gravidez é comum e está tendencialmente a aumentar. Um estudo realizado nos Estados Unidos durante 33 anos, demonstrou que aumentou cerca de 60% e que a média de medicamentos usados duplicou durante a realização do estudo (5,6). Dados mais recentes em vários países demonstraram uma ampla utilização de medicação na gravidez, com uma prevalência entre os 60% e 90% (4,5). Estes dados podem ser explicados por diversos fatores. Entre eles destaca-se o facto de 40 a 50% das gestações não serem planeadas e de a idade da primeira gravidez estar a aumentar, associando-se à pré-existência de comorbilidades antes da gravidez como hipertensão e diabetes, que estão entre as condições com maior risco de complicações obstétricas (1,4,5,7,8-10). Do mesmo modo, numerosas intercorrências agudas como infeções do trato urinário, náuseas e vômitos podem afetar negativamente a saúde e bem-estar materno-fetal se não adequadamente tratadas. Para a maioria destas situações, a farmacoterapia durante a gravidez acaba por ser muitas vezes necessária, ocorrendo a maioria das exposições involuntárias a fármacos durante o 1º trimestre. Uma vez que a saúde materna é um grande preditor da saúde fetal, com base no exposto, é importante acautelar os riscos e benefícios do tratamento (7-10).

Os distúrbios que mais frequentemente necessitam de tratamento farmacológico são a infeção do trato urinário, náuseas, depressão, hipertensão/pré-eclâmpsia, diabetes, ameaça de parto pré-termo e asma (10). De um modo geral, os grupos de medicamentos mais usados são os analgésicos, os antiácidos, os antieméticos e os antibióticos (8,9). Recentemente tem havido um aumento na utilização de antidepressivos, referindo alguns estudos que esta classe já representa 25% dos fármacos usados na gravidez (8,11).

O conhecimento dos potenciais efeitos adversos associados à exposição a medicamentos durante a gravidez tem crescido substancialmente desde o uso de talidomida em grávidas nos anos 60, que induzia malformações fetais como focomelia (5). No entanto, a experiência clínica ainda é insuficiente relativamente à segurança dos fármacos na gravidez e, por vezes, apenas estudos observacionais permitem uma avaliação dos riscos (9,11). Também os dados sobre farmacocinética/farmacodinâmica e eficácia na gravidez são extrapolados de estudos conduzidos em mulheres não grávidas ou homens, uma vez que as grávidas são consideradas uma população especial constituindo a gravidez um critério de exclusão dos ensaios clínicos de medicamentos. Esta lacuna pode levar a sobredosagem ou subdosagem e, conseqüentemente, reduzir a eficácia ou aumentar o risco de toxicidade (5,8,10,11). Do que se conhece até à data, poucos fármacos têm demonstrado ser teratogénios *major*, sendo exemplo destes a varfarina, a isotretinoína e o valproato de sódio. No entanto, o risco de teratogenicidade *minor* ou de efeitos mais subtis no desenvolvimento fetal e infantil são desconhecidos para a maioria dos fármacos (8).

Um agente teratogénico pode ser definido como qualquer fator ambiental com capacidade de induzir alterações no desenvolvimento do embrião ou feto após a exposição materna (12-14). Em termos clínicos, estes agentes podem levar a aborto espontâneo, malformações estruturais ou funcionais, restrição do crescimento intrauterino, morte fetal, alterações cognitivas e comportamentais e também a carcinogénese transplacentária (13,15). São potenciais teratogénios os fármacos e outras substâncias químicas como a nicotina e o álcool, doenças e infeções maternas (por exemplo infeção pelo grupo TORCH), toxinas ambientais e agentes físicos como a radiação (12). Os efeitos teratogénicos dependem de uma resposta individual variável que é influenciada por múltiplos fatores, como o período do desenvolvimento embrionário em que ocorre a exposição, a dose e duração, a farmacocinética, exposições concomitantes e predisposição genética (14,15).

A exposição materna a um agente teratogénico tem, portanto, a capacidade de originar malformações congénitas - alterações do desenvolvimento presentes ao nascimento- e aumentar a incidência destes defeitos na população. As malformações congénitas podem ser estruturais, funcionais, metabólicas, comportamentais ou hereditárias e constituem uma causa importante de mortalidade infantil, doenças

crônicas e incapacidade (14,17). A incidência de malformações congênitas (*major* e *minor*) na população em geral estima-se corresponder a 3 a 4% dos nascimentos (4). Existem diversas causas que podem induzir estas alterações, nomeadamente os agentes teratogénicos já descritos, fatores genéticos ou ainda uma conjugação dos anteriores (14). No entanto, a etiologia é desconhecida em mais de 70% dos casos. A utilização de fármacos é uma causa rara, representando cerca de 2 % das anomalias congénitas de etiologia conhecida (9,10,12).

O momento em que os fatores teratogénicos atuam sobre o embrião é determinante para as estruturas que poderão vir a ser afetadas, bem como para a capacidade da natureza em contrariar estes efeitos. Nas fases muito precoces do desenvolvimento, durante as duas primeiras semanas após a concepção, a probabilidade de haver efeito teratogénico é baixo (13). Isto ocorre porque ainda existe um potencial regenerativo elevado e a eliminação materna de agentes teratogénicos ocorre antes de a placentação estar concluída pelo que a biodisponibilidade do agente para o feto é baixa (13). Se durante estas duas semanas houver uma morte celular significativa, pode ocorrer aborto espontâneo. Caso apenas um número reduzido de células seja afetado pode haver compensação pelas restantes, possibilitando uma gravidez viável. Este processo é conhecido como a teoria do *all-or-none* (12,13,15). A altura de maior suscetibilidade a efeitos teratogénicos ocorre entre a 3ª e a 8ª semana de gestação, que compreende o período em que decorre a maioria das transformações estruturais e anatómicas, correspondendo à organogénese embrionária. As alterações anatómicas mais relevantes originam-se maioritariamente antes do 36º dia de gestação, e ocorrem malformações congénitas major como a espinha bífida, fenda palatina ou amelia (13). Esta fase crítica do desenvolvimento corresponde ao 1º trimestre, altura em que a maioria das mulheres faz medicação na gravidez (6,9,10). Após este período, desde a 9ª semana de gestação até ao nascimento, passamos a ter efeitos fetais, onde o crescimento e a função de um órgão e/ou sistema serão predominantemente afetados (13). Em geral quanto mais cedo ocorrer a exposição *in utero* a agentes teratogénicos mais graves serão os efeitos no feto ou embrião.

Na imagem 1 apresentam-se os períodos críticos do desenvolvimento embrionário e os defeitos congénitos que podem ocorrer pela exposição a teratogénicos.

Um exemplo que apoia o descrito anteriormente ocorre com o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs). Estes fármacos são potencialmente teratogênicos, estando os seus efeitos no primeiro trimestre associados a defeitos cardíacos congênitos, enquanto no segundo e terceiro trimestres podem afetar o desenvolvimento renal e causar displasia tubular renal, anúria, oligoâmnios, restrição do crescimento intrauterino (RCIU) e hipotensão neonatal.

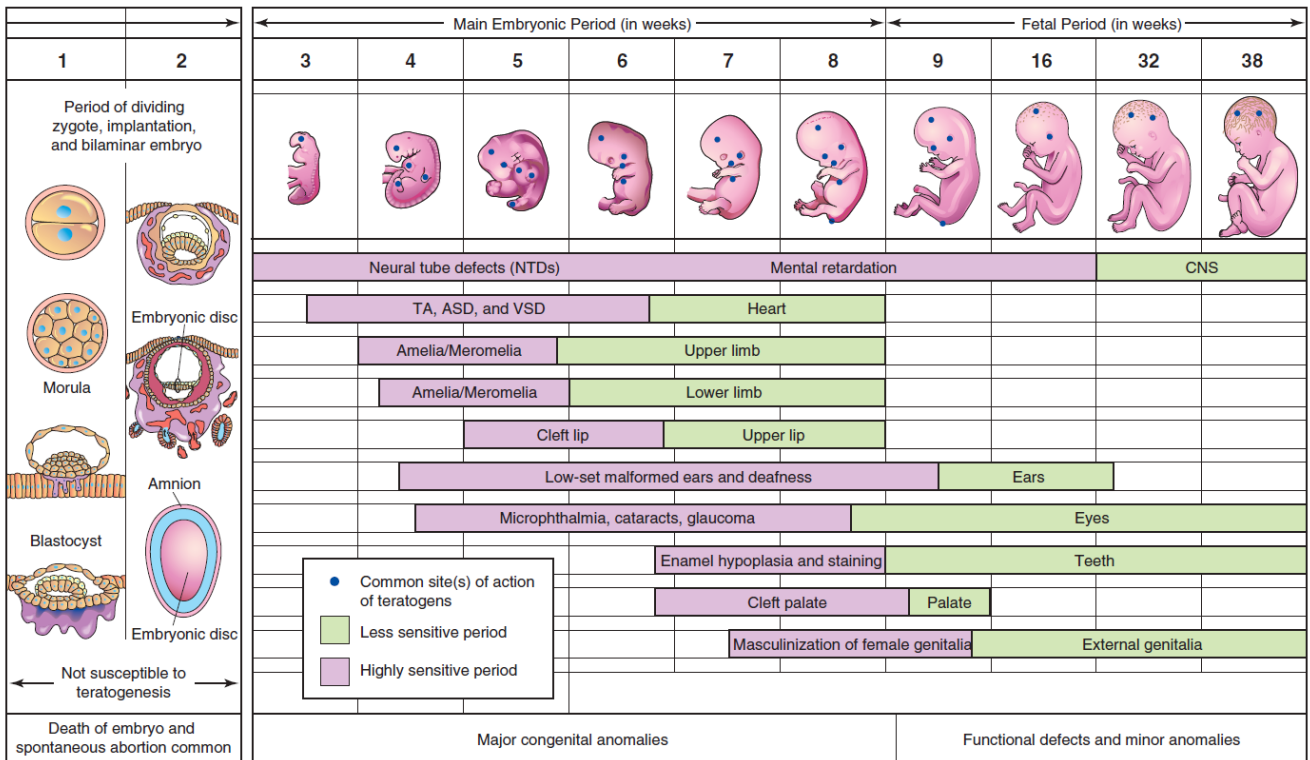


Figura 1- Períodos críticos do desenvolvimento embrionário/fetal. Nas primeiras duas semanas o embrião não é susceptível a efeitos teratogênicos. Se ocorrer morte da maioria das células o embrião morre, mas se apenas algumas forem lesadas pelo teratogênio há potencial de recuperação e a gravidez prossegue. Nos períodos mais sensíveis (roxo) originam-se malformações congênicas major (amelia, defeitos do tubo neural, espinha bífida). Em períodos menos susceptíveis a teratogênicos (a verde) podem ocorrer malformações minor (14).

Tendo em conta a especificidade e a variabilidade de repercussões que a farmacoterapia na gravidez pode ter, é importante que os clínicos, especialmente os que contactam com a população pediátrica, tenham conhecimento sobre os efeitos de medicamentos no período neonatal e posterior. Na tabela 1 apresenta-se um resumo dos possíveis efeitos teratogênicos ou fetotóxicos de medicamentos de uso comum.

Fármaco	Possíveis efeitos teratogênicos
Tetraciclina	<p>O seu uso é contraindicado após as <u>15-20 semanas</u> de gestação. Atravessam a barreira placentária depositando-se nos ossos e dentes embrionários nos locais de calcificação ativa.</p> <p>Alteração permanente da coloração da dentição decídua para amarelo-acastanhado. Defeitos dentários como hipoplasia do esmalte. Existem alguns casos descritos de diminuição crescimento ossos longos.</p>
Aminoglicosídeos - Estreptomicina - Gentamicina	<p>Ototoxicidade (lesão VIII par craniano e perda de audição).</p> <p>Nefrotoxicidade.</p>
Trimetropim-sulfametoxazol	<p>Defeitos do tubo neural (antagonista do folato)</p> <p>Anemia e icterícia neonatal (se não tratada pode levar a <i>kernicterus</i>) sobretudo se parto pré-termo</p>
Quinolonas	<p>Artropatia irreversível e erosão cartilágnea em estudos animais</p>
Ácido Acetilsalicílico	<p>Seguro em doses de 50-150mg/dia.</p> <p>Evitar doses mais elevadas no <u>primeiro trimestre</u> por risco de aborto espontâneo e malformações fetais.</p> <p><u>Após as 32 semanas</u> não administrar por mais de 48h por risco de encerramento prematuro do canal arterial.</p> <p><u>Administração 24h antes do parto</u> pode induzir hemorragia intracraniana neonatal.</p>
AINEs - Ibuprofeno - Diclofnac - Indometacina	<p>Contraindicado o uso no <u>2º e 3 trimestres</u> por mais de 48 horas. A partir das <u>28 semanas</u> existe risco de encerramento prematuro do canal arterial e consequente hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (60 - 100% casos ocorrem com uso de indometacina após as 32 semanas). Também se descrevem alterações da perfusão renal e diminuição da produção de urina com oligohidrâmnios bem como casos de insuficiência renal neonatal após exposição <i>in útero</i>. Possível reversão destas alterações alguns dias após descontinuação do fármaco.</p>

IECA e ARA II	<p>Contraindicados no <u>2º e 3 trimestres</u>. No 1º trimestre não devem ser utilizados visto existirem opções mais seguras (risco de malformações cardíacas e do sistema nervoso central).</p> <p>Associam-se a múltiplas complicações e anomalias fetais como: displasia renal, insuficiência renal (com oligúria/anúria), oligohidrâmnios, morte neonatal, hipotensão arterial, RCIU, hipoplasia pulmonar e SDR, alterações craniofaciais e hipocalvária, deformações dos membros (ex: pé boto) e persistência do canal arterial.</p>
Diuréticos	<p>Apenas indicados em casos de hipertensão grave, insuficiência cardíaca ou edema agudo do pulmão.</p> <p>Ao reduzirem o volume plasmático podem levar a diminuição da perfusão placentária e comprometer o suprimento fetal</p> <p><u>Tiazidas</u>: administração perto do parto tem risco de trombocitopenia e hemorragia e pode induzir distúrbios hidroeletrolíticos e hipoglicémia.</p>
Varfarina	<p>Risco de malformações fetais (atravessa facilmente a barreira placentária).</p> <p><u>1º trimestre</u>: risco de aborto espontâneo e <u>embriopatia da Varfarina</u> – hipoplasia nasal, atresia das coanas e rarefação das epífises ósseas (25% dos casos, sobretudo entre as 6-9 semanas).</p> <p><u>2 e 3º trimestres</u>: Hemorragias fetais (por exemplo, intracranianas) e anomalias do sistema nervoso central (como agenesia do corpo caloso ou do vérmis cerebelar, atrofia do nervo óptico, microftalmia; atrasos no desenvolvimento; morte fetal/neonatal).</p>
Fenitoína	<p>Contraindicado na gravidez. Os seus efeitos adversos ocorrem devido a alteração do metabolismo do folato e vitamina K.</p> <p><u>S. Fetal da hidantoína</u> – alterações craniofaciais como microcefalia, hipertelorismo, pregas epicânticas, depressão e alargamento da base nasal, fenda labial ou palatina, RCIU, atraso do desenvolvimento psico-motor hipoplasia das falanges distais e unhas, hirsutismo, hérnia umbilical ou inguinal</p>
Valproato de sódio Carbamazepina	<p>Defeitos do tubo neural (espinha bífida, mielomeningocele) -1-2 % risco se exposição durante a embriogénese.</p>

	<p>Dismorfias craniofaciais - sobrelhas finas, nariz largo, narinas antevertidas, filtro longo e lábio superior fino.</p> <p>Défice cognitivo e autismo.</p>
<p>SSRIs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sertralina - Paroxetina - Fluoxetina - Citalopram - Escitalopram 	<p>Uso no <u>3º trimestre</u> associa-se a um risco de 10-30% de desenvolvimento da <u>síndrome de abstinência neonatal</u> caracterizada por: alterações neurocomportamentais (irritabilidade, agitação, tremores, hiper ou hipotonia), respiratórias (aumento da frequência respiratória, congestão nasal), gastrointestinais (dificuldade na alimentação, vômitos, diarreia), febre, e hipoglicémia. Estas alterações comportamentais são habitualmente moderadas, autolimitadas e com duração de cerca de 2 dias.</p> <p>Risco de <u>hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido</u> (HTPPRN).</p> <p>Paroxetina: se usado no <u>1º trimestre</u> pode haver risco aumentado de malformações cardíacas especialmente defeitos septais interauriculares e interventriculares.</p>
Lítio	<p>Malformações cardíacas como <u>anomalia de Ebstein</u> que ocorre na válvula tricúspide. Pode originar regurgitação tricúspide grave e aumento marcado da aurícula direita que conferem uma morbidade elevada.</p>
<p>Retinoides sistémicos (Isotretinoína)</p>	<p>Contraindicados durante toda a gravidez sendo o período crítico entre as <u>3ª a 5ª semanas de gestação</u>. Alteram a diferenciação celular epitelial, inibem a migração neurónios.</p> <p>Risco de aborto espontâneo;</p> <p>Múltiplas malformações (até 1/3 casos): dismorfias craniofaciais - implantação baixa das orelhas, micrognatia, achatamento da ponte nasal; aplasia tímica; alterações cardíacas - transposição dos grandes vasos e tetralogia Fallot; defeitos do tubo neural - espinha bífida, hidrocefalia.</p> <p><u>Após o período neonatal</u> está associado a atraso do desenvolvimento psicomotor.</p>

Tabela 1- Fármacos potencialmente teratogénicos ou fetotóxicos na gravidez. Os fármacos referidos na tabela não causam necessariamente as alterações descritas no embrião ou feto. Os retinóides, talidomida, e o valproato são os únicos apresentados que em monoterapia estão associados a um aumento de 30% do risco de malformações major. O período da gravidez em que ocorre a exposição e a farmacocinética individual são decisivos para a indução destes efeitos (4,9,12-22).

4. HIPERTENSÃO ARTERIAL E ANTAGONISTAS RECETORES DA ANGIOTENSINA II

A hipertensão arterial é uma das doenças mais frequentes em Portugal com uma prevalência de 36% na população com idades compreendidas entre os 25 e os 74 anos. Esta patologia afeta cerca de 12% das mulheres em idade fértil (entre os 25 e 44 anos) (23). Os inibidores do sistema renina- angiotensina (SRA) onde se incluem os IECA e os ARA II são o tratamento de primeira linha na HTA crónica (24-30). Embora os seus efeitos fetotóxicos sejam conhecidos, a sua prescrição em mulheres em idade fértil tem aumentado (25,26). São utilizados em 0.1-0.5% das gestações contribuindo para um aumento evitável do risco de desenvolvimento de malformações fetais (26).

A patologia hipertensiva na gravidez representa um problema de saúde pública importante, uma vez que complica 5-10 % das gestações a nível mundial (24,25,29). Esta pode surgir como uma de quatro formas: hipertensão crónica ou pré-existente, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia ou pré-eclâmpsia sobreposta a hipertensão crónica (25,29,30). A HTA na gravidez é uma das principais causas de mortalidade materna nos países desenvolvidos e, associa-se também, a um risco aumentado de mortalidade e morbilidade neonatal (24,31). Um controlo ineficaz desta condição pode ter consequências maternas como descolamento da placenta, edema pulmonar, acidente vascular cerebral e insuficiência renal aguda, ou fetais como risco aumentado de prematuridade, atraso de crescimento intrauterino, morte fetal e neonatal (24,29,32). Qualquer que seja o tipo de hipertensão, esta deve ser controlada para evitar os efeitos adversos descritos. Na hipertensão grave o tratamento farmacológico está recomendado, no entanto na HTA ligeira e moderada as indicações são menos claras sendo necessária uma avaliação individualizada (24,25,30).

As grávidas com HTA crónica podem continuar com a sua medicação antihipertensora habitual, exceto se utilizarem IECA ou ARA II uma vez que estes são contraindicados na gravidez. Os fármacos de eleição, que demonstram um bom perfil de segurança na gravidez incluem a metildopa, o labetalol e os bloqueadores dos canais de cálcio (BCCs) como a nifedipina (24,25,29,32).

A popularidade atribuída aos inibidores do sistema renina- angiotensina não se deve apenas ao seu potente efeito antihipertensor. À sua eficácia comprovada na redução da HTA e perfil relativamente seguro de efeitos adversos, aliam-se os seus

efeitos cardio e renoprotetores, permitindo-lhes ser utilizados em diversas patologias como a doença renal crónica (DRC) e diabetes (28, 33,34). Dentro deste grupo de fármacos os ARA II são os mais recentes e que demonstram maior eficácia no controlo da HTA. Exercem a sua função através do bloqueio seletivo do receptor do tipo 1 (AT1) da angiotensina II bloqueando o SRA (31,35-37).

O SRA tem um papel importante no mecanismo fisiológico de regulação da pressão arterial e na composição e volume do fluido extracelular (38,39). A angiotensina II é a principal hormona efetora deste sistema (33,40) atuando através da ligação a dois tipos de receptores: os receptores do tipo 1 (AT1) e receptores do tipo 2 (AT2) (37,41). Os recetores do tipo 1 (AT1) são encontrados em diversos órgãos como coração, rins, músculo liso vascular, cérebro, pulmões e glândulas suprarrenais. É pela ligação a estes receptores que a angiotensina II vai exercer a maioria dos seus efeitos biológicos de vasoconstrição e aumento da pressão arterial (37). Esta ações ocorrem pela libertação de aldosterona pela supra-renal com consequente reabsorção de água e sódio pelo rim e expansão do fluido extracelular (32,37,42). Os recetores do tipo 2 (AT2) não têm uma função tão bem definida, mas parecem desempenhar um papel no desenvolvimento e crescimento fetal, uma vez que a sua expressão diminui após o nascimento (39).

Portanto os ARA II vão contrariar todos os efeitos descritos diminuindo a pressão arterial. Estes atravessam a barreira placentária (33) induzindo um bloqueio farmacológico do SRA fetal associado a fetopatia que pode ir desde alterações graves no desenvolvimento renal até à morte fetal ou neonatal.

5. DISCUSSÃO

Apresenta-se o caso clínico de um recém-nascido pré-termo, com falência multissistêmica no contexto de insuficiência renal oligo/anúrica desde o nascimento por lesão renal *in útero* devido à toma de telmisartan pela mãe, tendo falecido no período neonatal.

O telmisartan é um fármaco antihipertensor que pertence à classe dos antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II) frequentemente utilizado mesmo em mulheres em idade fértil (43). Esta classe está contraindicada na gravidez especialmente no 2º e 3º trimestres, uma vez que pode induzir anomalias fetais. Os seus possíveis efeitos teratogênicos no primeiro trimestre ainda geram controvérsia na literatura. A fetopatia a ARA II caracteriza-se por diversas combinações entre oligoâmnios, insuficiência renal, hipoplasia pulmonar, contraturas dos membros, hipoplasia calvária, hipotensão fetal/neonatal, restrição do crescimento intrauterino e morte fetal ou neonatal (32,37,40). Outras alterações que podem estar presentes são deformações faciais (3,37) e mais recentemente foi descrita também trombose da veia cava inferior (44).

O SRA é fundamental para o normal desenvolvimento renal fetal uma vez que promove o crescimento e proliferação celular através da angiotensina II (3,45). Vai permitir também a manutenção da taxa de filtração glomerular no sistema de baixa pressão do feto, o controlo da pressão arterial fetal e a regulação da circulação umbilico-placentária (32,37). Todos os constituintes deste sistema são altamente expressos no rim fetal e surgem de forma consistentemente coordenada (40). Os receptores da angiotensina estão ambos presentes, mas diferem na sua expressão e localização ao longo da maturação fetal (37,40). Os receptores AT2 predominam no início da embriogénese especialmente em áreas de diferenciação mesenquimatosa e de nefrónios recém formados e atuam como mediadores da apoptose (37,40). Já os receptores AT1 são mais expressos em fases mais avançadas do desenvolvimento fetal, em tecidos renais mais maduros, localizando-se nos glomérulos, túbulos renais e vasculatura renal (37,44). Portanto, os ARA II como têm a capacidade de atravessar a placenta, (33) inibem a ligação da angiotensina ao receptor AT1 e conseqüentemente o SRA fetal o que leva a hipotensão fetal, hipoperfusão renal e isquémia (32,37). O

resultado é uma redução da filtração glomerular, oligoâmnios e alteração do desenvolvimento tubular renal (32).

A gravidade da lesão renal induzida pelos ARA II está dependente da altura da gestação em que ocorre a exposição bem como da duração da mesma (27,43). Os efeitos fetais são mais severos quando a exposição ocorre no 2º e 3º trimestres comparativamente com a exposição apenas no primeiro (3,32). Uma das explicações para este facto pode dever-se à maior expressão de receptores AT1 da angiotensina II em fases mais avançadas do desenvolvimento fetal pelo que o seu bloqueio pelos ARA II terá mais consequências nessa altura (46).

O oligoâmnios está presente em mais de 90% dos fetos expostos a ARA II no 2º e 3º trimestres apenas (43) e habitualmente é o primeiro sinal clínico de fetopatia a estes fármacos, tal como ocorreu no caso apresentado. Os ARA II promovem a vasodilatação arteriolar que conduz à diminuição da pressão de filtração glomerular, com conseqüente diminuição do débito urinário e oligoâmnios (32,37). Na embriogénese normal os glomérulos primitivos surgem entre a 8ª e 9ª semanas de gestação e a função tubular está ativa a partir da 14ª semana (37,44,47). A nefrogénese ocorre durante o desenvolvimento fetal até às 34-36 semanas. Os rins fetais começam a funcionar excretando urina para o líquido amniótico entre a 9ª a 12ª semana, sendo que inicialmente a maioria deste deriva do sangue materno. O volume de líquido amniótico aumenta progressivamente com a maturação fetal, e às 20 semanas gestação a urina fetal já constitui 90 % do líquido amniótico, sendo esta provavelmente a causa pela qual não se observa oligoâmnios no 1º trimestre (44). Estudos recentes demonstraram que a descontinuação dos ARA II pode reverter o oligoâmnios o que se associa a um prognóstico fetal mais favorável, sugerindo que a lesão renal foi menos grave e potencialmente reversível. Também a suspensão precoce e um maior intervalo entre cessação do fármaco e o parto demonstrou ser favorável (a reversão do oligoâmnios ocorreu sobretudo entre as 2 e as 6 semanas após descontinuação do fármaco) (27,34,36,43).

No caso descrito, a terapêutica com telmisartan foi prolongada, não se tendo verificado reversão do oligoâmnios e o período que decorreu entre a descontinuação do fármaco e o parto foi curto, sendo estes fatores de mau prognóstico.

No exame objetivo inicial do recém-nascido, além da descrição de hipotonia generalizada e contratura dos membros (mãos em desvio cubital) são descritas dismorfias faciais típicas de oligoâmnios, conhecidas como *fácies* de Potter (48). Estas caracterizam-se por ponte nasal ampla, orelhas com implantação baixa com hipoplasia cartilaginosa, retrognatismo e fontanelas anterior e posterior amplas (46). Estas características fenotípicas descritas, a hipoplasia pulmonar, a contratura dos membros e a hipoplasia calvária decorrem do oligoâmnios, como consequência de hipoperfusão renal, insuficiência renal e oligúria (46, 48).

Um volume adequado de líquido amniótico é crucial para o desenvolvimento pulmonar fetal normal e, portanto, pode ocorrer hipoplasia pulmonar como resultado de oligoâmnios especialmente se este tiver um início precoce, for prolongado e grave. O mecanismo pelo qual se desenvolve a hipoplasia pulmonar parece ser devido a vários fatores, tais como a ausência de líquido e a diminuição da pressão intrapulmonar e a compressão da parede torácica fetal pelo útero, com consequente redução do espaço para que o pulmão cresça e/ou restrição dos movimentos respiratórios fetais (37,47). No caso apresentado houve necessidade de ventilação mecânica desde início do internamento uma vez que este apresentava insuficiência respiratória pela hipoplasia pulmonar com hipertensão pulmonar, não tendo sido possível a reversão deste quadro apesar da otimização da terapêutica.

A hipoplasia calvária corresponde a hipoplasia óssea (mas sem afeção do tecido cerebral) que por vezes se associa a suturas cranianas e fontanelas significativamente aumentadas simetricamente, aumentando o risco de trauma no parto, uma vez que, o cérebro fica menos protegido (40). Estas alterações podem ser decorrentes de uma conjugação de oligoâmnios e hipotensão fetal que origina uma insuficiente perfusão tecidual. Os ossos membranosos do feto são altamente vascularizados e requerem grandes quantidades de oxigénio para que se desenvolvam. Assim, a redução do fluxo sanguíneo fetal por diminuição da atividade do SRA pode resultar em baixo suprimento de oxigénio, que pode interferir com a mineralização e ossificação craniana. Além disso, o oligoâmnios permite ainda que a musculatura uterina exerça pressão direta no crânio fetal (37,40).

Relativamente às consequências neonatais da exposição a ARA II, numa série de 7 casos, a maioria dos recém-nascidos apresentou-se com hipoplasia e hipertensão

pulmonar com necessidade de ventilação e administração de óxido nítrico (48). Também se observou hipotensão refratária a fluidoterapia e vasopressores (que parece ser uma característica da hipotensão nesta fetopatia (37,40)) e insuficiência renal oligoanúrica. Outras características descritas nestes casos foram defeitos graves da ossificação craniana com anquilose e hipotonia dos membros. Dos 7 casos, 4 faleceram por complicações decorrentes da hipoplasia e hipertensão pulmonares, tendo sido a hipotensão refratária a principal causa de morte noutro caso. Nos restantes, o principal problema foi o compromisso da função renal, sendo que 2 deles necessitaram de iniciar diálise peritoneal (48). Portanto, esta série é compatível com o que ocorreu no caso clínico apresentado tanto do ponto de vista das alterações fetais como das terapêuticas instituídas, sendo que quanto mais precocemente for iniciada a terapêutica de substituição renal melhor parece ser a recuperação da função renal, mesmo em casos de exposição prolongada ao fármaco (46).

Na literatura existem várias descrições de morte fetal e neonatal, sendo que a incidência de casos com prognóstico favorável é incerta pelo viés de publicação e por não existirem muitos estudos sobre os efeitos a longo prazo (3,46). Uma revisão sistemática recente demonstrou que, em 50% das crianças que tiveram fetopatia e sobreviveram, não se observaram sequelas permanentes, enquanto as restantes apresentavam diferentes graus de disfunção renal, má progressão estatura-ponderal e atraso do desenvolvimento psicomotor. Entre estes, 10% desenvolveram doença renal terminal (3).

Não existem dúvidas relativamente à toxicidade fetal dos ARA II no 2º e 3º trimestres, no entanto, o seu efeito teratogénico no 1º trimestre é menos claro pois os estudos disponíveis são limitados e apresentam resultados contraditórios (31). Num estudo conduzido por *Cooper et al.* foi descrito aumento do risco relativo de malformações congénitas, cardíacas e do sistema nervoso central, comparando com fetos não expostos. No entanto, estudos posteriores não conseguiram replicar estes resultados (32). É importante sublinhar a ideia de que as malformações congénitas que podem ocorrer após a exposição *in útero* a ARA II se podem dever a condições maternas subjacentes (por exemplo diabetes mellitus, obesidade, idade materna avançada) e não apenas a um efeito do fármaco (3,32,44,49). Mesmo não se verificando um risco aumentado de anomalias congénitas no 1º trimestre é importante que o fármaco seja

descontinuado até as 10 semanas de gestação para evitar o risco de hipotensão fetal grave e insuficiência renal se a exposição se mantiver (44, 49).

No presente caso clínico existiam vários fatores de mau prognóstico como a presença de hipoplasia pulmonar com lesão renal grave e anúria neonatal (principal fator de mau prognóstico (50)) com necessidade de diálise peritoneal. Apesar de todas as terapêuticas instituídas, a situação foi irreversível e o recém-nascido faleceu 25 dias após o nascimento.

Este caso representa um bom exemplo de aplicação dos cuidados paliativos neonatais. Recentemente existe maior sensibilização para a adoção de medidas de limitação terapêutica e de cuidados paliativos quando as intenções curativas se revelam fúteis, não sendo medicamente justificadas (51,52). Este tipo de cuidados foca-se no recém-nascido e na sua família em situações em que não é expectável que ocorra a cura, através de medidas de conforto, controlo de sintomas e apoio psicológico, espiritual e emocional, prolongando-se até depois da morte, com o processo de luto (53). São exemplos de candidatos a este tipo de cuidados os recém-nascidos não viáveis com prematuridade extrema, aqueles com anomalias congénitas incompatíveis com a sobrevivência a curto prazo e os que têm um prognóstico letal a médio ou longo prazo (51).

As decisões sobre o planeamento dos cuidados de fim de vida devem ser baseadas na melhor informação disponível sobre o diagnóstico e prognóstico da condição subjacente, o que nem sempre é possível. Relativamente à fetopatia a ARA II a informação na literatura é variada, o que pode dificultar uma decisão sobre a manutenção ou suspensão de uma terapêutica. Nos cuidados paliativos a decisão conjunta entre médicos e os pais, a comunicação aberta e a documentação clara são essenciais (54). A família tem um papel central no fim de vida do recém-nascido e tem-se demonstrado um incentivo dos profissionais de saúde para que os pais estejam presentes no momento da morte, segurando o filho nos braços, uma vez que permite a atribuição de significados, dignifica a vivência da doença e da morte e pode facilitar posteriormente o processo de luto (51). Esta abordagem foi utilizada neste caso em que os pais foram sempre informados da situação clínica e a suspensão das medidas de suporte de vida ocorreu enquanto o recém-nascido estava ao colo da mãe.

6. CONCLUSÃO

É importante que os profissionais de saúde estejam atentos aos fármacos usados em mulheres em idade fértil, e que desenvolvam uma atitude crítica sobre o uso de medicamentos na gravidez. A farmacoterapia na gravidez só deve ser utilizada quando estritamente necessária para evitar riscos para o feto. O objetivo deve ser a escolha do fármaco cuja avaliação risco/benefício seja mais favorável, a administração da menor dose possível de forma a alcançar uma resposta terapêutica adequada e concomitantemente não comprometer a segurança materna e fetal. No entanto, este balanço é difícil e deve ser avaliado caso a caso, pesando os riscos e benefícios de cada medicação.

No caso da hipertensão arterial em mulheres em idade fértil a fazer medicação com ARA II, estas devem ser informadas dos riscos fetais no caso de ocorrer a gravidez e esta medicação deve ser prontamente alterada para outra mais segura como a metildopa. Se ocorrer exposição no 2º ou 3º trimestre é importante realizar ecografia para despistar a existência de oligoâmnios e possíveis alterações fetais.

Este caso reflecte bem a dificuldade na abordagem de recém-nascidos com lesões congénitas graves. A ponderação e reavaliação constante do prognóstico e medidas terapêuticas a instituir, o seu intuito curativo ou paliativo, a comunicação adequada entre a equipa e a disponibilidade constante para os pais estão na base dos cuidados de qualidade, indispensáveis às crianças com doenças graves e às suas famílias.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Morgan, T. M., Jones, D. P., & Cooper, W. O. (2014). Renal teratogens. *Clinics in perinatology*, 41(3), 619–632. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2014.05.010>
2. PORDATA (2021 Junho 15). Idade média da mãe ao nascimento do primeiro filho. <https://www.pordata.pt/Portugal/Idade+m%C3%A9dia+da+m%C3%A3e+ao+nascimento+do+primeiro+filho-805>.
3. Bullo, M., Tschumi, S., Bucher, B. S., Bianchetti, M. G., & Simonetti, G. D. (2012). Pregnancy Outcome Following Exposure to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Antagonists. *Hypertension*, 60(2), 444–450. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.112.196352>
4. Dathe, K., & Schaefer, C. (2019). The Use of Medication in Pregnancy. *Deutsches Arzteblatt Online*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0783>
5. Sun, D, Hutson, JR, Garcia-Bournissen, F. Drug therapy during pregnancy. *Br J Clin Pharmacol*. 2020, 1– 3. <https://doi.org/10.1111/bcp.14649>
6. Mitchell, A. A., Gilboa, S. M., Werler, M. M., Kelley, K. E., Louik, C., & Hernández-Díaz, S. (2011). Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 205(1), 51.e1–51.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.02.029>
7. Bérard, A., Abbas-Chorfa, F., Kassai, B., Vial, T., Nguyen, K. A., Sheehy, O., & Schott, A. M. (2019). The French Pregnancy Cohort: Medication use during pregnancy in the French population. *PloS one*, 14(7), e0219095. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219095>
8. Lupattelli, A., Picinardi, M., Cantarutti, A., & Nordeng, H. (2020). Use and Intentional Avoidance of Prescribed Medications in Pregnancy: A Cross-Sectional, Web-Based Study among 926 Women in Italy. *International journal of environmental research and public health*, 17(11), 3830. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113830>
9. Lenoir, C., Boumaïza, S., Ing Lorenzini, K. R., Boulvain, M., Desmeules, J. A., & Rollason, V. (2020). Outcomes of drug exposition during pregnancy: Analysis from a teratology information service. *European journal of obstetrics*,

- gynecology, and reproductive biology*, 247, 42–48.
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.01.042>
10. Chambers, C. D., Polifka, J. E., & Friedman, J. M. (2008). Drug safety in pregnant women and their babies: ignorance not bliss. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 83(1), 181–183. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100448>
 11. Ayad, M., & Costantine, M. M. (2015). Epidemiology of medications use in pregnancy. *Seminars in perinatology*, 39(7), 508–511. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.08.002>
 12. Cunningham, F., Leveno, K., Bloom, S., Dashe, J., Spong, C., Hoffman, B., & Casey, B. (2018). Teratology, teratogens, and fetotoxic agents (25th ed.). *Williams Obstetrics*. McGraw Hill Education.
 13. Graça, L. M. (2012). Elementos de teratologia. *Medicina Materno-Fetal* (4^a ed., pp. 101-103). Lidel
 14. Moore, K., Persaud, T. V. N., & Torchia, M. G. (2016). *The developing human: clinically oriented embryology*. (10th ed.). Elsevier.
 15. Schaefer, C., Peters, P., & Miller, R. K. (2015). *Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment* (3rd ed.). Academic Press.
 16. Casanova, R., Chuang, A., Goepfert, A. R., Hueppchen, N. A., Weiss, P. M., & American College of Obstetricians and Gynecologists. (2019). *Beckmann and Ling's obstetrics and gynecology*.
 17. Mai, C. T., Isenburg, J. L., Canfield, M. A., Meyer, R. E., Correa, A., Alverson, C. J., Lupo, P. J., Riehle-Colarusso, T., Cho, S. J., Aggarwal, D., & Kirby, R. S. (2019). National population-based estimates for major birth defects, 2010–2014. *Birth Defects Research*, 111(18), 1420–1435. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1589>
 18. Običan, S., & Scialli, A. R. (2011). Teratogenic exposures. *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics*, 157C(3), 150–169. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30310>
 19. Center for Drug Evaluation and Research. (n.d.). *NSAIDs may cause rare kidney problems in unborn babies*. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-recommends-avoiding-use-nsaids-pregnancy-20-weeks-or-later-because-they-can-result-low-amniotic>

20. Bookstaver, P. B., Bland, C. M., Griffin, B., Stover, K. R., Eiland, L. S., & Mclaughlin, M. (2015). A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 35(11), 1052–1062. <https://doi.org/10.1002/phar.1649>
21. Creeley, C. E., & Denton, L. K. (2019). Use of Prescribed Psychotropics during Pregnancy: A Systematic Review of Pregnancy, Neonatal, and Childhood Outcomes. *Brain sciences*, 9(9), 235. <https://doi.org/10.3390/brainsci9090235>
22. Marecos C., Cunha M. (2016). Valproato e gravidez: riscos e consequências a propósito de três casos clínicos. Sociedade Portuguesa de Neurologia. *Sinapse*, 16(2), 16-19. <http://hdl.handle.net/10400.10/1918>
23. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. 1º Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF 2015): Estado de Saúde. Lisboa: INSA IP, 2016. https://www.apfisio.pt/wpcontent/uploads/2018/08/1_INSEF_rel%C3%B3rio_estado-de-saude.pdf
24. Braz Nogueira JRV et al. Guidelines de 2018 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial. *Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular*. 2020;66–70. https://www.sphta.org.pt/files/revista_76_2020_0304_supl.pdf
25. Pucci, M., Sarween, N., Knox, E., Lipkin, G., & Martin, U. (2015). Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in women of childbearing age: risks versus benefits. *Expert review of clinical pharmacology*, 8(2), 221–231. <https://doi.org/10.1586/17512433.2015.1005074>
26. Ahmed, B., Zoega, H., & Havard, A. (2018). Renin-angiotensin system blockers in early pregnancy among women with chronic hypertension: getting to the heart of the risk-benefit equation. *International journal of epidemiology*, 47(3), 683–686. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy066>
27. Weber-Schoendorfer, C., Kayser, A., Tissen-Diabaté, T., Winterfeld, U., Eleftheriou, G., Te Winkel, B., Diav-Citrin, O., Greenall, A., Hoeltzenbein, M., & Schaefer, C. (2020). Fetotoxic risk of AT1 blockers exceeds that of angiotensin-converting enzyme inhibitors: an observational study. *Journal of hypertension*, 38(1), 133–141. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002233>
28. Georgaki-Angelaki, E., Stergiou, N., Naoum, E., Papassotiriou, I., & Anagnostakou, M. (2009). Olmesartan medoxomil-induced acute renal failure in

- a premature newborn following maternal exposure during pregnancy: a case report and review of the literature. *NDT plus*, 2(4), 295–297. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfp045>
29. Moretti, M. E., Caprara, D., Drehuta, I., Yeung, E., Cheung, S., Federico, L., & Koren, G. (2012). The Fetal Safety of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers. *Obstetrics and gynecology international*, 2012, 658310. <https://doi.org/10.1155/2012/658310>
 30. Van Gelder, M. M., Van Bennekom, C. M., Louik, C., Werler, M. M., Roeleveld, N., & Mitchell, A. A. (2015). Maternal hypertensive disorders, antihypertensive medication use, and the risk of birth defects: a case-control study. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 122(7), 1002–1009. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13138>
 31. Korkeas, H. A., Oliveira, L. G. D., Berlinck, L., Goes, F. S., Borges, A. F. A., Kirsztajn, G. M., & Sass, N. (2014). Human fetal malformations associated with the use of an angiotensin II receptor antagonist: Case Report. *Jornal Brasileiro De Nefrologia*, 36(3). <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20140059>
 32. Darby, M., Martin, J. N., Jr, & LaMarca, B. (2013). A complicated role for the renin-angiotensin system during pregnancy: highlighting the importance of drug discovery. *Expert opinion on drug safety*, 12(6), 857–864. <https://doi.org/10.1517/14740338.2013.823945>
 33. Enzensberger, C., Eskef, K., Schwarze, A., Faas, D., & Axt-Fliedner, R. (2012). Course and outcome of pregnancy after maternal exposure to angiotensin-II-receptor blockers--case report and review of the literature. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980)*, 33(5), 493–496. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245942>
 34. Velázquez-Armenta, E. Y., Han, J. Y., Choi, J. S., Yang, K. M., & Nava-Ocampo, A. A. (2007). Angiotensin II receptor blockers in pregnancy: a case report and systematic review of the literature. *Hypertension in pregnancy*, 26(1), 51–66. <https://doi.org/10.1080/10641950601147937>
 35. Gersak, K., Cvijic, M., & Cerar, L. K. (2009). Angiotensin II receptor blockers in pregnancy: a report of five cases. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 28(1), 109-12. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.02.004>

36. Wei, Q., Zhang, L., Duan, M. F., Wang, Y. M., Huang, N., & Song, C. R. (2021). Use of angiotensin II receptor blocker during pregnancy: A case report. *Medicine*, *100*(3), e24304. <https://doi.org/10.1097/MD.000000000000244>
37. Alwan, S., Polifka, J. E., & Friedman, J. M. (2005). Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, *73*(2), 123–130. <https://doi.org/10.1002/bdra.20102>
38. Buttar, H. S. (1997). An overview of the influence of ACE inhibitors on fetal-placental circulation and perinatal development. *Molecular and Cellular Biochemistry*, *176*, 61–71. <https://doi.org/10.1023/a:1006822911586>
39. Guron, G., & Friberg, P. (2000). An intact renin-angiotensin system is a prerequisite for normal renal development. *Journal of hypertension*, *18*(2), 123–137. <https://doi.org/10.1097/00004872-200018020-00001>
40. Quan A. (2006). Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *Early human development*, *82*(1), 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2005.11.001>
41. De Almeida, L. F., & Coimbra, T. M. (2019). When Less or More Isn't Enough: Renal Maldevelopment Arising From Disequilibrium in the Renin-Angiotensin System. *Frontiers in Pediatrics*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00296>
42. Niimura, F., Kon, V., & Ichikawa, I. (2006). The renin–angiotensin system in the development of the congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Current Opinion in Pediatrics*, *18*, 161-166.
43. Shimada, C., Akaishi, R., Cho, K., Morikawa, M., Kaneshi, Y., Yamda, T., & Minakami, H. (2015). Outcomes of 83 fetuses exposed to angiotensin receptor blockers during the second or third trimesters: a literature review. *Hypertension Research*, *38*(5), 308–313. <https://doi.org/10.1038/hr.2015.12>
44. Marchetto, L., Sordino, D., De Bernardo, G., & Trevisanuto, D. (2015). Postnatal acute renal failure after fetal exposure to angiotensin receptor blockers. *BMJ Case Reports*, bcr2014207450. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-207450>
45. Sekine, T., Miura, K.-I., Takahashi, K., & Igarashi, T. (2009). Children's toxicology from bench to bed - Drug-induced Renal Injury (1): The toxic effects of ARB/ACEI on fetal kidney development. *The Journal of Toxicological Sciences*, *34*(Special Issue 2), SP245–SP250. <https://doi.org/10.2131/jts.34.sp245>

46. Pérez-Iranzo, A., Ferreres, A. N., & Bou, A. J. (2017). Maternal olmesartan exposure causing neonatal failure. *BMJ Case Reports*, 2017. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-218921>
47. Carrillo, M. P., Presa, J. C., Molina, F. S., Valverde, M., & Puertas, A. M. (2010). Efecto de los inhibidores de los receptores de angiotensina II en la gestación. *Clinica e Investigacion En Ginecologia y Obstetricia*, 37(4), 166–168. <https://doi.org/10.1016/j.gine.2009.02.008>
48. Hünseler, C., Paneitz, A., Friedrich, D., Lindner, U., Oberthuer, A., Körber, F., Schmitt, K., Welzing, L., Müller, A., Herkenrath, P., Hoppe, B., Gortner, L., Roth, B., Kattner, E., & Schaible, T. (2011). Angiotensin II receptor blocker induced fetopathy: 7 cases. *Klinische Padiatrie*, 223(1), 10–14. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1269895>
49. Schaefer C. (2003). Angiotensin II-receptor-antagonists: further evidence of fetotoxicity but not teratogenicity. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*, 67(8), 591–594. <https://doi.org/10.1002/bdra.10081>
50. Lallemand, M., Prévost, S., Nobili, F., Riethmuller, D., Ramanah, R., Seronde, M.-F., & Mottet, N. (2018). Prenatal hypocalvaria after prolonged intrauterine exposure to angiotensin II receptor antagonists. *Journal of the Renin-angiotensin-aldosterone System*, 19(4), 147032031881094. <https://doi.org/10.1177/1470320318810940>
51. Soares, C., Rodrigues, M., Rocha, G., Martins, A., & Guimarães, H. (2013). Fim de vida em neonatologia: Integração dos cuidados paliativos. *Acta Medica Portuguesa*, 26(4), 318–326.
52. Bhatia J. (2006). Palliative care in the fetus and newborn. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*, 26 Suppl 1, S24–S33. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211468>
53. Association for Children’s Palliative Care. A Guide to the Development of Children’s Palliative Care Services: Report of the Joint Working Party. 4th ed. London: ACT/ RCPCH; 2018.
54. Cuidados Paliativos Pediátricos. Relatório do Grupo de Trabalho do Gabinete do secretário de Estado Adjunto do Ministério da Saúde. <http://www.icpcn.org/wp-content/uploads/2015/07/Relat%C3%B3rio-do-GdT-de-CPP-2.pdf>