

Raccomandazioni pratiche sull'ipertensione arteriosa in gravidanza

Claudio Borghi,¹ Claudio Ferri,² Leonardo Sechi³

¹ Cattedra di Medicina Interna, Università degli Studi, Bologna

² U.O.C. di Medicina Interna Universitaria, Cattedra e Scuola di Medicina Interna, Università

degli Studi de L'Aquila, Ospedale San Salvatore, L'Aquila

³ Clinica Medica, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi, Udine

Andamento fisiologico della pressione arteriosa durante la gravidanza

L'andamento fisiologico della pressione arteriosa durante la gravidanza è caratterizzato da una modica riduzione dei valori sistolici/diastolici rispetto a quelli precedenti la gravidanza stessa, che si realizza comunemente intorno al secondo trimestre. Nel terzo trimestre, invece, i livelli pressori ritornano su valori pari o superiori a quelli precedenti lo stato gravidico. Tali variazioni dei valori pressori si osservano, comunemente, sia nelle donne che prima della gravidanza erano normotese, sia in quelle ipertese.

In questo contesto, l'ipertensione in gravidanza rappresenta una causa importante di mortalità e morbilità materna, fetale e neonatale, costituendo uno dei problemi medici di maggiore frequenza per i ginecologi. Tale problematica, pertanto, investe in pieno il ruolo del clinico esperto nel trattamento dei valori pressori. Questi, infatti, dovrà affiancare il ginecologo e la gravida per prevenire ogni possibile complicanza correlata all'ipertensione arteriosa. Oltre a ciò, lo stesso clinico potrà e dovrà far sì che una idonea educazione preventiva nei confronti dei pericoli potenziali dell'ipertensione arteriosa in gravidanza sia fatta da parte dei colleghi ginecologi in tutte le donne in età fertile e nelle gravide, ad esempio in occasione dei comuni controlli periodici. Ciò per una serie di motivi, esposti più sotto, primo tra tutti la frequenza della problematica: l'ipertensione arteriosa, nelle sue varie forme, è infatti presente in circa il 15% delle gravidanze ed è responsabile di circa il 25% dei parti indotti pretermine.

Misurazione della pressione arteriosa in gravidanza

Per convenzione, anche durante la gravidanza un eventuale stato ipertensivo deve essere identificato con il riscontro di valori pressori $\geq 140/90$ mmHg. Tale riscontro va effettuato in almeno due separate occasioni, utilizzando l'ordinaria misurazione sfigmomanometrica (I e V tono di Korotkoff), nella classica posizione seduta, seguendo le modalità definite dalle attuali linee guida.

Il monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa è molto utile per la definizione e per la prognosi. Esso è superiore alla misurazione della pressione "office", ma non ha ancora valori chiaramente standardizzati che

possano essere usati come riferimento. Il monitoraggio ambulatorio può essere utile, come al di fuori della gravidanza, per identificare le forme di ipertensione cosiddette “white coat”.

Definizione ed aspetti epidemiologici generali

Grossolanamente, in Italia circa una gravidanza ogni dieci è resa più complessa dalla presenza di ipertensione arteriosa, preesistente oppure insorgente durante la gravidanza. In tale ambito, l'esatta incidenza della più temibile complicanza dell'ipertensione in gravidanza – la preeclampsia – non è nota, ma è possibile che possa collocarsi intorno al 5% oppure poco più. Ciò fa dell'ipertensione una delle condizioni da prevenire e monitorare con maggior cura nella donna in gravidanza. La preeclampsia, infatti, rappresenta di per sé il 15% dei casi di mortalità materna, fortunatamente ormai rarissima, e costituisce una delle cause principali di mortalità/morbilità perinatale. In aggiunta, l'ipertensione insorta durante la gravidanza costituisce un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo nel tempo di ipertensione arteriosa stabile, malattia cardiovascolare e morte per cause cardiovascolari. In tale ambito, ovviamente, da non trascurare è anche il ruolo svolto dalla frequente, coesistente presenza di altri elementi di rischio cardiovascolare, favorenti sia la comparsa di ipertensione in gravidanza che delle sue complicanze. Pertanto, la misurazione della pressione arteriosa è un atto doveroso nella donna in età fertile già alla prima diagnosi di gravidanza. Tale atto, però, non può essere considerato in modo disgiunto da una valutazione metabolica globalmente intesa. Da non dimenticare poi, nello stesso contesto, che forme di ipertensione arteriosa apparentemente insorte durante la gravidanza e/o ad essa preesistenti e diagnosticate come essenziali possono in realtà essere conseguenti ad una causa rimasta silente e/o non diagnosticata in fase pre-gravidica.

In tale ambito, per definire l'ipertensione in gravidanza si usa – come già scritto – il classico valore soglia sistole/diastolico (140/90 mmHg) valido anche per i pazienti ipertesi. Tuttavia, il monitoraggio pressorio è tanto di auspicabilmente sistematica effettuazione per ogni sospetto caso di ipertensione in gravidanza, sia preesistente che non, quanto chiaramente superiore alla misurazione clinica in termini diagnostici, prognostici e di adattamento terapeutico. Lo stesso, pur nell'assoluta

scarsità di dati pubblicati in tal senso, è possibile sia vero in gravidanza anche per l'automisurazione pressoria. Naturalmente, una volta obiettivata con certezza l'elevazione del regime tensivo, è sempre opportuno definire con chiarezza le diverse forme di ipertensione arteriosa in gravidanza, suddividendole in:

- ipertensione arteriosa preesistente, definita come una elevazione del regime tensivo effettivamente noto prima della gravidanza, oppure comunque insorgente nella fase precoce (20^a settimana);
- ipertensione gestazionale senza proteinuria;
- ipertensione gestazionale con proteinuria (>300 mg/l oppure >500 mg/24 ore), nota come preeclampsia, tipicamente insorgente (come anche la precedente) dopo la 20^a settimana di gestazione;
- ipertensione arteriosa preesistente, ma complicata da ipertensione gestazionale con proteinuria. In genere, tale forma è caratterizzata da un ulteriore incremento della pressione arteriosa e da una proteinuria spesso severa. Come le due precedenti, anche tale forma insorge dopo la 20^a settimana di gestazione;
- ipertensione arteriosa non classificabile, identificata come un incremento pressorio rilevato in gravidanza dopo la 20^a settimana, ma in cui non sia possibile stabilire con certezza alcun precedente anamnestico. Malgrado tale incertezza, è ovvio che la scomparsa dell'elevazione del regime tensivo – usualmente rilevabile nelle forme di ipertensione arteriosa non preesistenti grossolanamente entro le prime 6 settimane dal parto – deve indurre il clinico alla riclassificazione in ipertensione gestazionale. Ciò, ovviamente, ha sempre estrema rilevanza per il futuro della puerpera e per le future gravidanze. Abbiamo già precisato, infatti, come l'ipertensione in gravidanza sia un indicatore prognostico negativo. Oltre a questo, poi, va anche precisato che l'ipertensione gestazionale tende a peggiorare per entità del rialzo pressorio e severità dei sintomi con il ripetersi delle gravidanze.

Principi di prevenzione e trattamento dell'ipertensione gestazionale e dell'ipertensione preesistente la gravidanza

La prevenzione completa dell'ipertensione gestazionale e della preeclampsia non è possibile. Tuttavia, diverse sono le condizioni di rischio che impongono particola-

re attenzione, il cui controllo è spesso seguito dalla non comparsa e/o precoce identificazione dell'elevazione del regime tensivo. Tra le condizioni generiche direttamente correlate alla gravidanza, figurano la primiparità, la gravidanza multipla, l'età inferiore ai 20 oppure superiore ai 35 anni, gli eventi analoghi durante precedenti gravidanze e la familiarità per ipertensione gestazionale. Tra le condizioni generiche legate al rischio cardiovascolare di per sé figurano invece la presenza di ipertensione preesistente la gravidanza, tutte le condizioni caratterizzate da insulino-resistenza, ma con particolare riferimento al diabete mellito (sia preesistente che gestazionale), e le nefropatie. Tutti gli stati trombofilici, infine, ma soprattutto la presenza di anticorpi antifosfolipidi, facilitano la comparsa di preeclampsia. In tutte queste condizioni andrà sempre effettuato:

- il monitoraggio della pressione arteriosa fin dalle prime settimane di gravidanza. La comparsa di ipertensione entro la 32^a settimana di gravidanza è associata allo sviluppo di preeclampsia nel 50% dei casi, con manifestazioni più severe quando l'insorgenza sia anticipata alla 24^a-28^a settimana;
- il controllo mensile della proteinuria;
- le visite ambulatoriali almeno ogni 2-3 settimane, più serrate con l'avanzare della gravidanza, con verifica della situazione materno/fetale: misurazione pressoria, funzione renale (creatininemia, uricemia, proteinuria), crescita e benessere fetale, ECG, monitoraggio pressorio delle 24 ore, fundus oculi, ecografia renale. La valutazione delle resistenze uterine mediante Doppler è utile, soprattutto alla 24^a e dalla 24^a settimana, quando cioè si conclude il processo di placentazione.

In tutte le suddette condizioni di rischio può essere indicato un trattamento specifico, ad esempio con antiaggreganti. Una volta presente elevazione del regime tensivo, ovviamente, sia preesistente che non, il trattamento è sempre opportuno. Ciò anche se l'utilità in assoluto di tale trattamento nelle forme molto modeste di elevazione tensiva è tutt'altro che provata con certezza per tutti gli outcome materno-fetali. Il riposo a letto, molto celebre in passato, non è necessario, se non in casi molto particolari.

Principi di terapia non farmacologica

Nel dettaglio, il trattamento non farmacologico è l'opzione di scelta per le gravide con valori pressori di 140-149/90-99 mmHg. La gestione dipende dalla presenza di

fattori di rischio associati e include un monitoraggio pressorio settimanale e dell'esame urine, con limitazione delle attività e riposo a letto tenendo il decubito laterale sinistro. Il contenuto calorico della dieta deve essere tale da consentire un incremento ponderale fisiologico che nelle donne obese (<6.8 kg) deve essere inferiore a quello delle donne normopeso (da 11.2 a 15.9 kg). Non va raccomandato invece il calo ponderale ed anche la restrizione del sale nella dieta non è utile poiché questa non ha dimostrato benefici, ma può ridurre il volume plasmatico causando un'ipoperfusione placentare. La supplementazione di calcio (1 g/die) ha dimostrato un discreto beneficio nella riduzione del rischio di preeclampsia, ma non nella prevenzione dell'ipertensione gestazionale. Sia la supplementazione dietetica di olio di pesce e acidi grassi omega-3 che la supplementazione vitaminica e con micronutrienti sono prive di dimostrazioni di beneficio. Non ci sono studi sul consumo di alcol ed i livelli pressori in gravidanza, anche se il consumo di bevande alcoliche, così come l'abitudine al fumo, vanno limitate per gli effetti potenzialmente negativi sullo sviluppo fetale. Infine, nelle gravide con fattori di rischio per preeclampsia (storia di preeclampsia ad insorgenza precedente alla 28^a settimana) una bassa dose di acido acetilsalicilico (75-100 mg/die, somministrato alla sera) iniziata dall'esordio della gravidanza (comunque prima della 16^a settimana) fino al parto riduce il rischio di preeclampsia. L'acido acetilsalicilico è invece privo di efficacia nelle gravide a basso rischio.

Principi di terapia farmacologica

Nel contesto farmacologico, mentre i benefici del trattamento farmacologico dell'ipertensione grave ($\geq 160/110$ mmHg) nella donna gravida sono dimostrati chiaramente, esistono controversie su quali siano gli atteggiamenti più opportuni da tenere nelle gravide con gradi inferiori di ipertensione, poiché in questo contesto una riduzione dei valori pressori potrebbe compromettere la perfusione dell'unità feto-placentare e compromettere lo sviluppo fetale.

Le gravide con ipertensione preesistente alla gravidanza in terapia antipertensiva possono continuare la loro terapia con l'eccezione per i farmaci bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone, che possono essere tossici per il feto, in modo particolare durante il secondo e terzo trimestre. Pertanto, appena accertata la gravidanza, questi farmaci vanno prontamente rimossi e sostituiti.

Il farmaco di prima scelta nell'ipertensione in gravidanza è l'alfa-metildopa, spesso necessaria a dosaggi assai poco tollerati (2-3 g/die in 3 somministrazioni). Tale farmaco, testato in modo non certo ampio, ma almeno soddisfacente, ha però evidenze che, anche se protrate al follow-up post-natale dei neonati, sono alquanto datate. Il labetalolo ha effetti confrontabili a quelli dell'alfa-metildopa, ma può essere somministrato anche per via endovenosa.

Di seconda scelta sono considerati, a torto, i calcioantagonisti diidropiridinici, oggi utilizzati molto più ampiamente di prima, anche se non testati in studi controllati di appropriata dimensione, con evidenze positive sia sotto il profilo dell'efficacia che della sicurezza. Assieme al labetalolo questi sono anche i farmaci di primo impiego nelle emergenze ipertensive della gravida, situazioni in cui può essere utilizzato anche l'urapidil. L'uso dei diuretici – tiazidici e dell'ansa – non è consigliato perché la riduzione della volemia può ridurre il flusso utero-placentare. Anche l'uso del solfato di magnesio va limitato al trattamento delle convulsioni eclamptiche. Sempre più usati, invece, sono i betabloccanti, soprattutto se beta₁-selettivi e se non in fase precoce di gravidanza, più che altro in apposizione ai calcioantagonisti. Proscritti, come si scriveva più sopra, tutti i farmaci attivi in senso inibitorio sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. Questo anche se il loro uso occasionale ed accidentale durante la gravidanza è stato spesso scervo dei giustamente temutissimi eventi avversi per il feto. Ciò vale anche, nell'assoluta modestia dei dati disponibili e più che altro per buon senso clinico, per gli antialdosteronici, che potrebbero esercitare un ruolo in chiave antiandrogenica assolutamente da evitare.

L'obiettivo pressorio del trattamento dell'ipertensione di grado lieve-moderato, come definito dalle linee guida ESH/ESC, è quello solito: <140/90 mmHg. Ciò nell'ipertensione gestazionale, in quella preesistente alla gravidanza con sovrapposizione gestazionale, e nel caso vi sia evidenza di danno d'organo subclinico a livello cardiaco, vascolare o renale. Negli altri casi di ipertensione in gravidanza gli obiettivi della terapia sono meno stringenti (150/95 mmHg).

Se l'ipertensione è grave (usualmente, si definisce lieve un'ipertensione compresa nei valori 140-159/90-109 mmHg e grave quella $\geq 160/110$ mmHg), essa va considerata come situazione di emergenza e richiede l'ospedalizzazione per consentire un monitoraggio stretto delle condizioni cliniche, della pressione arteriosa e dell'esame delle urine, nonché il monitoraggio di emo-

cro, transaminasi, bilirubina e parametri d'emostasi. In questa condizione, il target di trattamento è <150/100 mmHg e la scelta dei farmaci e della loro via di somministrazione va valutata in relazione al tempistica pianificabile per il parto. Oltre ai farmaci sopra indicati può essere utilizzato il nitroprussiato di sodio, ma solo per periodi limitati. Rimane il fatto che l'unica terapia risolutiva quando la preeclampsia si manifesta clinicamente è l'induzione del parto. Se la preeclampsia causa edema polmonare la terapia di scelta è la nitroglicerina endovena.

Evoluzione dopo la gravidanza

Allattamento

Tutti i farmaci antipertensivi sono eliminati nel latte materno sebbene in concentrazioni piuttosto basse. Fanno eccezione il propranololo e la nifedipina che hanno nel latte materno concentrazioni simili a quelle del plasma.

Pressione arteriosa

Le donne con ipertensione in gravidanza possono normotendersi subito dopo il parto per poi ritornare a valori pressori superiori alla norma entro la prima settimana. In questo periodo andrebbe evitata la somministrazione dell'alfa-metildopa che può contribuire a causare forme depressive *post-partum*. Nel dubbio, bisogna comunque attendere la 6^a settimana per capire, qualora non vi fossero elementi anamnestici sufficienti, se la forma ipertensiva era precedente alla gravidanza o gestazionale.

Le donne che hanno sviluppato forme di ipertensione gestazionale o preeclampsia, soprattutto se ad insorgenza precoce, hanno un'augmentata probabilità di sviluppare successivamente un'ipertensione con relative complicanze, ictus e cardiopatia ischemica. Per queste ragioni, tutte le misure preventive generali di ambito cardiovascolare andrebbero implementate nelle donne con questo rilievo anamnestico.

Bibliografia essenziale

- British Columbia Reproductive Care Program. Obstetric Guideline 11: Hypertension in pregnancy. June 2006. <http://www.perinatalservicesbc.ca/NR/rdonlyres/96626841-3B8E-4D91-8A3E-26532659C05E/0/OBGuidelinesHypertension11.pdf>.
- Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, et al.; Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49:242-6.
- Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P; Hypertension Guideline Committee; Strategic Training Initiative in Research in the Reproductive Health Sciences (STIRRHS) Scholars. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(3 Suppl):S1-48.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE clinical guideline 107. August 2010. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13098/50418/50418.pdf>.
- Palma-Reis I, Vais A, Nelson-Piercy C, Banerjee A. Renal disease and hypertension in pregnancy. *Clin Med* 2013; 13:57-62.
- Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. 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). *Eur Heart J* 2011; 32:3147-97.