

U

LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **Fetopatia por exposição a ARA II**

#### **Caso clínico e revisão teórica**

Carina Fernandes Francisco

---

**JUNHO'2020**



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **Fetopatia por exposição a ARA II**

#### **Caso clínico e revisão teórica**

Carina Fernandes Francisco

**Orientado por:**

Dr.ª Ana Rita Martins Colaço de Sandes

---

**JUNHO'2020**



## RESUMO

---

A hipertensão arterial é uma doença muito prevalente, sendo os antagonistas dos recetores de angiotensina II (ARA II) fármacos de primeira linha, utilizados muitas vezes em mulheres em idade fértil, sabendo que estes estão classificados pela FDA como categoria D na gravidez.

A fetopatia a ARA II consiste no conjunto de lesões fetais e neonatais provocada pela exposição intrauterina a estes fármacos e caracteriza-se por oligoâmnios/aniâmnios, doença renal de gravidade variável e defeitos tubulares renais, hipoplasia pulmonar, hipoplasia calvária, contraturas dos membros, hipotensão neonatal refratária, restrição do crescimento fetal e, por vezes, morte fetal ou neonatal.

Apresenta-se o caso clínico de uma criança, cuja mãe foi medicada com azilsartan até às 30 semanas de gestação, tendo-se verificado um importante oligoâmnios não reversível com a cessação do fármaco e necessidade de parto prematuro. A recém-nascida apresentou hipoplasia pulmonar com síndrome de dificuldade respiratória e necessidade de ventilação mecânica, hipoplasia calvária e anquilose dos membros, bem como doença renal grave com necessidade de diálise peritoneal. Embora com importantes fatores de mau prognóstico, esta bebé esteve hemodinamicamente estável e com diurese mantida desde o nascimento, tendo sido possível suspender a diálise peritoneal. Atualmente, aos 16 meses de vida, os principais problemas da lactente são a má progressão estatura-ponderal e a doença renal crónica que, no entanto, não necessita presentemente de qualquer terapêutica.

Embora os efeitos fetotóxicos dos ARA II sejam bem conhecidos e o seu uso seja totalmente contraindicado na gravidez, esta situação continua a ocorrer. Este caso alerta para as graves implicações da administração de ARA II durante a gravidez, sobretudo nos dois últimos trimestres, reforçando a importante consciencialização de médicos e doentes para este risco.

É muito importante uma monitorização interdisciplinar consistente de todas as crianças com exposição fetal a ARA II, com particular foco no desenvolvimento neurológico e na função renal. Continuam a ser necessários mais estudos para analisar as consequências a longo prazo da exposição intrauterina a ARA II.

**Palavras chave:** Fetopatia; Antagonistas dos recetores de angiotensina II (ARAII); Hipertensão arterial; Gravidez.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

## ABSTRACT

---

Arterial hypertension is a highly prevalent disease and Angiotensin II Receptor Blockers (ARB) are first-line drugs, often used in women of childbearing age, knowing that these are classified by the FDA as category D in pregnancy.

ARB fetopathy consists of a set of fetal and neonatal lesions caused by intrauterine exposure to these drugs and is characterized by oligohydramnios/anhydramnios, kidney disease of variable severity and renal tubular defects, pulmonary hypoplasia, hypocalvaria, limb contractures, refractory neonatal hypotension, fetal growth restriction and sometimes fetal or neonatal death.

This is the case report of a child, whose mother was medicated with azilsartan during pregnancy. She presented an important non-reversible oligohydramnios and the need for premature delivery. The newborn had pulmonary hypoplasia with respiratory distress syndrome requiring mechanical ventilation, hypocalvaria and ankylosis of the limbs, as well as severe kidney disease requiring peritoneal dialysis. Despite the initial bad prognosis factors, this baby was hemodynamically stable and with diuresis maintained since birth, and it was possible to suspend peritoneal dialysis. Currently, at 16 months of age, the main problems of the infant are poor height-weight progression and chronic kidney disease, which doesn't require any therapy at the moment.

Although the fetotoxic effects of ARB are well known and their use is totally contraindicated in pregnancy, this situation continues to occur. This case warns about the serious implications of administering ARB during pregnancy, especially in the last two trimesters, reinforcing the importance of the awareness of doctors and patients about this risk.

Consistent interdisciplinary monitoring of all children with fetal exposure to ARB is very important, with a particular focus on neurological development and renal function. Further studies are still needed to analyze the long-term consequences of intrauterine exposure to ARB.

**Keywords:** Fetopathy; Angiotensin II Receptor Blocker (ARB); Arterial Hypertension; Pregnancy

The final work expresses the opinion of the author and not of the Lisbon Faculty on Medicine.

## ÍNDICE

---

1. Lista de siglas e acrónimos	7
2. Introdução	8
2.1. Hipertensão em idade fértil	8
2.2. Antagonistas dos recetores de angiotensina II	10
2.3. Desenvolvimento do SRA e rim fetal	11
2.4. Fetopatia a ARA II	13
2.5. ARA II no 1º trimestre	16
3. Caso Clínico	19
4. Discussão	28
5. Conclusão	33
6. Agradecimentos	34
7. Bibliografia	35

## 1. LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS

---

- ARA II – Antagonista dos recetores de angiotensina II
- ARB – *Angiotensin II Receptor Blocker*
- AT1 – Recetor da angiotensina tipo 1
- AT2 – Recetor da angiotensina tipo 2
- AVC – Acidente vascular cerebral
- BiPAP – *Bilevel Positive Airway Pressure*
- CID – Coagulação intravascular disseminada
- DGS – Direção-Geral da Saúde
- DRC – Doença renal crónica
- ECA – Enzima conversora da angiotensina
- FDA – *Food and Drug Administration*
- FiO<sub>2</sub> – Fração de oxigénio inspirado
- Hb – Hemoglobina
- HSM – Hospital Santa Maria
- HTA – Hipertensão arterial
- HTP – Hipertensão pulmonar
- IECA – Inibidor da enzima conversora da angiotensina
- IMC – Índice de massa corporal
- LES – Lúpus eritematoso sistémico
- mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro
- nCPAP – *Nasal Continuous Positive Airway Pressure*
- PA – Pressão arterial
- PAD – Pressão arterial diastólica
- PAS – Pressão arterial sistólica
- PTH – Hormona paratiroideia
- RM-CE – Ressonância magnética crânio-encefálica
- RVP – Resistência vascular periférica
- SRA – Sistema renina-angiotensina
- TFG – Taxa de filtração glomerular
- UCIN – Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais
- UNTRP – Unidade de Nefrologia e Transplantação Renal Pediátrica

## 2. INTRODUÇÃO

---

Os antagonistas dos recetores de angiotensina II (ARA II) estão classificados pela *Food and Drug Administration* (FDA) como fármacos de categoria D quando usados durante a gravidez (1).

A fetopatia a ARA II consiste no conjunto de lesões fetais e neonatais provocadas pela ingestão materna de antagonistas dos recetores de angiotensina II, com maior incidência quando os fármacos são administrados nos segundo e terceiro trimestres de gestação. Esta síndrome caracteriza-se por malformações renais graves, muitas vezes associadas a outras deformidades, nomeadamente pulmonares, ósseas, musculares, cardíacas e vasculares.

Este trabalho apresenta o caso clínico de uma criança, cuja mãe foi medicada com azilsartan durante a gravidez, sendo precedido de uma revisão teórica atualizada sobre esta patologia.

### 2.1. Hipertensão em idade fértil:

A Hipertensão arterial (HTA) é uma doença muito comum em Portugal, com os dados da Direção-Geral da Saúde (DGS) a estimar uma prevalência global de 29,1%. Em pessoas do sexo feminino e com idade inferior a 35 anos, esta prevalência é de 1,9%, subindo para 27,7% quando a idade se encontra compreendida entre os 35 e os 64 anos (2). Os ARA II são fármacos frequentemente utilizados no tratamento da HTA, mesmo em mulheres em idade reprodutiva (3), expondo-as ao risco de malformações fetais se engravidarem durante esta terapêutica.

Por sua vez, a patologia hipertensiva na gravidez afeta 5-10% das mulheres grávidas a nível mundial, sendo atualmente uma das principais causas de morbidade e mortalidade materna, fetal e neonatal (4,5). Definida como uma pressão arterial sistólica (PAS) superior ou igual a 140mmHg e uma pressão arterial diastólica (PAD) superior ou igual a 90mmHg em consulta, a hipertensão na gravidez pode dever-se a uma hipertensão crónica pré-existente ou a uma hipertensão gestacional (6–8). Esta pode classificar-se em ligeira (PAS 140-159mmHg e PAD 90-109mmHg) ou grave (PAS  $\geq$ 160mmHg e PAD  $\geq$  110mmHg) (4). A hipertensão crónica é aquela cujo diagnóstico precede a gravidez ou é feito anteriormente às 20 semanas de gestação (7–9), persistindo por mais de 6 semanas após o parto (4). A hipertensão gestacional é aquela

que se desenvolve após as 20 semanas de gestação e, habitualmente, resolve até às 6 semanas após o parto (4,7). Por sua vez, a pré-eclâmpsia consiste numa hipertensão gestacional associada a proteinúria significativa ( $>0,3\text{g}/24\text{h}$  ou rácio albumina/creatinina na urina  $\geq 30\text{mg}/\text{mmol}$ ) (10) e a eclâmpsia caracteriza-se pela presença de convulsões em grávidas com pré-eclâmpsia.

A hipertensão mal controlada na gravidez tem diversos riscos conhecidos tanto para a mãe, entre os quais o descolamento da placenta, acidente vascular cerebral (AVC), falência multiorgânica ou coagulação intravascular disseminada (CID), como para o feto, cujos riscos são o atraso de crescimento intrauterino, cardiopatia congénita (8), prematuridade ou morte intrauterina, muito associados à evolução para pré-eclâmpsia (7,8,11–13). Assim, e por forma a impedir a ocorrência destes efeitos secundários, é de extrema importância um correto tratamento da hipertensão na grávida. A prevenção da pré-eclâmpsia deve ser realizada em todas as mulheres com risco de pré-eclâmpsia moderado (caracterizado por um ou mais dos seguintes fatores de risco: primigestas, idade  $\geq 40$  anos, intervalo entre gravidezes  $\geq 10$  anos, IMC  $\geq 35\text{kg}/\text{m}^2$  na primeira consulta, história familiar de pré-eclâmpsia ou gravidez múltipla) ou elevado (incluindo qualquer um dos seguintes: doença hipertensiva numa gravidez prévia, doença renal crónica (DRC), doença autoimune como lúpus eritematoso sistémico (LES) ou síndrome dos anticorpos antifosfolipídicos, diabetes tipo 1 ou 2 ou hipertensão arterial crónica). Nestas situações é recomendada a administração de aspirina 100-150mg diariamente, entre as 12 e as 36 semanas (8,12,14).

De acordo com as orientações da Sociedade Europeia de Cardiologia, o tratamento da hipertensão na gravidez deve ser iniciado em todas as mulheres com aumento persistente da pressão arterial (PA)  $\geq 150/95\text{mmHg}$  e em todas aquelas com hipertensão gestacional ou hipertensão crónica com sobreposição de hipertensão gestacional (11). Durante a gravidez, os fármacos de 1ª linha são a metildopa, o labetalol e os bloqueadores dos canais de cálcio, como a nifedipina, tendo como alvo a PA  $\leq 140/90\text{mmHg}$  (4,7,12,15). Valores de pressão arterial acima dos 170/110mmHg são considerados emergências obstétricas e exigem hospitalização e tratamento com os fármacos anteriormente mencionados (4,10). Caso a mulher se encontre em eclâmpsia ou pré-eclâmpsia grave é também necessária a hospitalização e tratamento anti-hipertensivo, devendo ser ponderada a indução do parto após estabilização materna (4).

As grávidas com hipertensão arterial crónica podem, muitas vezes, manter a sua medicação anti-hipertensiva, com exceção daquelas cujo tratamento é realizado com

inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), ARA II ou inibidores diretos da renina, pois estes fármacos têm um efeito fetotóxico importante e são, por isso, contraindicados na gravidez (4,9,12,13,16).

Por forma a impedir a ocorrência desta fetopatia desencadeada pelos fármacos inibidores do sistema renina-angiotensina (SRA) e tendo em conta a contraindicação absoluta ao uso dos mesmos na gravidez (4), é benéfica a alteração da medicação anti-hipertensiva em consulta pré-concepcional numa mulher hipertensa, medicada com ARA II e que deseje engravidar (8,9,12,17,18). Tal como na hipertensão na gravidez, também na pré-conceção os fármacos utilizados são a metildopa, o labetalol e os bloqueadores dos canais de cálcio (8). Além da alteração farmacológica, a grávida deve ser ainda incentivada a avaliar o seu controlo hipertensivo e a otimizá-lo para diminuir o risco de efeitos adversos maternos e fetais, mantendo também um peso corporal e dieta saudáveis (8). No pós-parto, a grávida deve voltar ao tratamento que fazia antes da gestação (com exceção dos fármacos contraindicados durante o aleitamento materno), evitando prolongar o tratamento com metildopa, pois esta encontra-se associada à depressão pós-parto (12).

## **2.2. Antagonistas dos recetores de angiotensina II:**

Os ARA II são fármacos comumente utilizados no tratamento de diversas patologias, nomeadamente a hipertensão arterial, tendo uma elevada eficácia e poucos efeitos adversos (1,9,13,19). Atuam inibindo o SRA ao antagonizarem o efeito da angiotensina II no recetor AT1 (5,19–21) e têm efeitos cardio, cérebro e renoprotetores (22,23).

O sistema renina-angiotensina está envolvido na regulação da pressão arterial e da homeostase do volume de fluído extracelular (21). A renina, uma aspartil-protease sintetizada e secretada pelas células justaglomerulares do rim em resposta à diminuição de volume extracelular, catalisa a formação de angiotensina I a partir do angiotensinogénio (derivado do fígado), sendo esta rapidamente convertida em angiotensina II pela enzima conversora da angiotensina (ECA) (7,13,17,20). A ECA catalisa ainda a degradação da bradicinina, uma hormona vasodilatadora, em péptidos inativos (13). A angiotensina II é a principal hormona do SRA e atua diretamente no músculo liso vascular, induzindo vasoconstrição e remodelação vascular, além de estimular a libertação de aldosterona pelo córtex supra-renal, induzindo retenção de

sódio e expansão do volume de fluido extracelular (22,24,25). Desta forma, o SRA é responsável pelo aumento da pressão arterial.

Existem dois tipos de recetores de angiotensina na membrana plasmática das células dos órgãos-alvo: tipo 1 (AT1) e tipo 2 (AT2) (13,21). Os recetores AT1 são os responsáveis pela vasoconstrição (13,25), libertação de aldosterona pela supra-renal e retenção de sódio e água (20), com conseqüente aumento da pressão arterial. Estes encontram-se expressos em vários órgãos, como o coração, rins, vasos sanguíneos, pulmões, cérebro, fígado e supra-renais (21). Os recetores AT2 encontram-se maioritariamente nos tecidos fetais, sendo responsáveis pelo crescimento e desenvolvimento fetais e diminuindo a sua expressão após o nascimento (26,27). No adulto, embora tenham uma baixa expressão, participam na remodelação cardiovascular e acredita-se que tenham um efeito contrário ao dos recetores AT1, induzindo vasodilatação (28).

A inibição farmacológica do SRA fetal pelos ARA II, sendo estes fármacos capazes de atravessar a barreira placentária (29), prejudica gravemente a perfusão vascular fetal e a função renal (13).

### **2.3. Desenvolvimento do SRA e rim fetal:**

O desenvolvimento do rim fetal é um processo programado e regulado por diversas moléculas, cuja perturbação pode originar malformações congénitas do rim e trato urinário (30).

Na embriogénese humana normal, os metanefro começam a desenvolver-se na 5<sup>a</sup> semana de gestação (21), os glomérulos primitivos aparecem por volta da 8<sup>a</sup>/9<sup>a</sup> semanas e a função tubular começa após a 14<sup>a</sup> semana (13,23,31). A nefrogénese prolonga-se até às 34-36 semanas, evoluindo de cerca de 15.000 nefrónios por rim, às 15 semanas, para aproximadamente 1.000.000 por rim às 40 semanas (21,23,31,32). Também a taxa de filtração glomerular (TFG) aumenta à medida que a nefrogénese ocorre, até esta estar completa (21).

No início da gestação, o líquido amniótico deriva do sangue materno, sendo que os rins fetais só iniciam a excreção de urina entre a 9<sup>a</sup> e a 12<sup>a</sup> semanas (13,21,33). O volume de líquido amniótico aumenta progressivamente à medida que o feto cresce e, às 20 semanas, mais de 90% do líquido é já constituído por urina fetal (13,23,34). O feto em desenvolvimento tem uma pressão de perfusão renal geralmente baixa, portanto a

resistência arterial mediada pela angiotensina II é essencial para regular a TFG e a produção de urina (13,33,35). Deste modo, o adequado funcionamento do SRA tem uma elevada importância no desenvolvimento normal do rim fetal (30).

Os componentes do SRA encontram-se todos presentes durante o desenvolvimento fetal, a partir da 5ª semana de gestação (17,36). No entanto, embora ambos os recetores AT1 e AT2 estejam presentes, a sua expressão e localização difere à medida que o desenvolvimento renal evolui (13,17). No início da embriogénese, a expressão do recetor AT2 predomina sobre o recetor AT1 (13,33). Enquanto os recetores AT2 se localizam maioritariamente no mesênquima e nos nefrónios recém-formados, os recetores AT1 encontram-se nos nefrónios mais maduros (13,17,37,38), dentro dos glomérulos, túbulos e vasculatura renal (34). Após o nascimento, a expressão dos recetores AT1 aumenta à medida que a expressão de AT2 diminui, sendo que no fim da segunda semana de vida pós-natal, o mRNA de AT2 é quase indetetável (17,21).

A angiotensina II é essencial no controlo da pressão arterial fetal, da circulação umbilico-placentária e na manutenção da TFG fetal na circulação de baixa pressão do feto (13,23,36). Segundo estudos animais, a ligação angiotensina II – recetor AT1 potencia o crescimento e proliferação celulares, essenciais na fase final da nefrogénese, permitindo a maturação do nefrónio e a formação dos ureteres (7,20,30). A angiotensina II, associada a ambos os recetores, tem um papel crucial na morfogénese ramificada, angiogénese, formação da papila e crescimento tubular do nefrónio (7,30,39).

Ao atravessarem a placenta, atuando no SRA fetal (22), os ARA II inibem a função da angiotensina II antagonizando os recetores AT1, e podem levar a hipotensão fetal, hipoperfusão renal e isquémia. Assim, ao induzirem vasodilatação da arteríola eferente, diminuem a pressão de filtração glomerular e induzem anúria e conseqüente oligoâmnios (7,13,33). Mais ainda, os ARA II podem comprometer o desenvolvimento tubular (7) e a organogénese renal (22), induzindo alterações histológicas graves, como atrofia ou hipoplasia papilar, fibrose tubulointersticial e atrofia e dilatação tubulares, que resultam num comprometimento da capacidade de concentração urinária (20,30,40).

Ao terem uma depuração hepática, e tendo os fetos e recém-nascidos um fígado imaturo, a semivida do fármaco mostra-se aumentada nestes casos, atingindo valores estimados de 116h (41).

## 2.4. Fetopatia a ARA II:

A fetopatia a ARA II consiste no conjunto de lesões fetais e neonatais provocadas pela ingestão materna de antagonistas do recetor de angiotensina II, durante a gestação, com maior incidência quando os fármacos são administrados nos segundo e terceiro trimestres. Esta síndrome caracteriza-se por oligoâmnios/aniâmnios, insuficiência renal e defeitos tubulares renais, hipoplasia pulmonar, hipoplasia calvária, contraturas dos membros, hipotensão neonatal refratária, restrição do crescimento fetal e morte fetal ou neonatal (3,7,13,18,30,33,42). Podem estar ainda presentes deformações faciais, canal arterial patente (13,42) ou trombose da veia cava inferior (33).

- Oligoâmnios: resulta da diminuição da produção de urina (o principal constituinte do líquido amniótico nos segundo e terceiro trimestres (20)) por diminuição da filtração glomerular fetal que se encontra comprometida pela inibição da atividade da angiotensina II (13,21,33). Esta diminuição do volume de líquido amniótico é habitualmente o primeiro sinal clínico de fetopatia (18) e mostrou ser a principal causa dos restantes efeitos adversos da exposição a ARA II no feto.

- Insuficiência renal e defeitos tubulares renais: O tratamento com ARA II materno nos segundo e/ou terceiro trimestres da gravidez, leva a uma diminuição no funcionamento do SRA fetal, induzindo uma hipotensão importante que suprime a função renal fetal, reduzindo a produção de urina e conseqüentemente originando oligoâmnios e anúria neonatal (13,43,44). Em humanos, verificou-se que mutações nos genes que codificam a renina, o angiotensinogénio, a ECA ou os recetores AT1 estão associadas à Disgenesia tubular renal (patologia autossómica recessiva), o que confirma a importância do SRA na gestação, para garantir uma normal diferenciação tubular (13,33). A ausência de uma TFG adequada durante um longo período de tempo nos segundo e/ou terceiro trimestres, prejudica gravemente o desenvolvimento tubular renal (17,42,45), estando descritas alterações ecográficas e histológicas em rins de bebés com fetopatia a ARA II, nomeadamente rins aumentados e hiperecogénicos na ecografia e disgenesia tubular com ausência ou redução da diferenciação dos túbulos proximais na avaliação histológica (1,13,18,20,46,47). Menos frequentemente, foram documentados casos de múltiplos pequenos quistos renais e displasia tubular (15,18,33).

- Hipoplasia pulmonar: Para que os pulmões se desenvolvam normalmente é necessário um volume adequado de líquido amniótico (48). Perante um oligoâmnios, existe uma maior compressão da parede torácica fetal pelo útero, com conseqüente

redução do espaço para crescimento pulmonar e restrição dos movimentos respiratórios fetais, bem como diminuição da pressão intrapulmonar devido ao efluxo de líquido pulmonar para o saco amniótico (17,22,48,49). A fase canalicular crítica de desenvolvimento pulmonar humano ocorre entre as 16 e as 28 semanas, sendo esta a fase em que o oligoâmnios tem um maior risco de induzir hipoplasia pulmonar (13).

- Hipoplasia calvária: Caracteriza-se pela presença de ossos hipoplásicos e suturas habitualmente abertas, sem alteração no desenvolvimento do tecido cerebral (17,50). Os ossos apresentam-se hipoplásicos, mas mantêm geralmente a forma e posição normais e as suturas e fontanelas apresentam-se simetricamente aumentadas (50,51). Tendo em conta o facto dos ossos membranosos fetais serem altamente vascularizados e necessitarem de uma alta pressão de oxigénio para se desenvolverem (44), a diminuição do fluxo sanguíneo fetal provocada pela inibição do SRA, resulta numa hipóxia prolongada que limita a angiogénese (50) e, conseqüentemente, provoca uma mineralização e ossificação deficitária dos ossos do crânio (13). No entanto, além da hipotensão fetal com hipoperfusão (50), também o oligoâmnios pode interferir com a ossificação calvária, ao permitir que a musculatura uterina exerça pressão direta sobre o crânio fetal em desenvolvimento (13,24,43). O afastamento das suturas cranianas e aumento das fontanelas, diminui a proteção do cérebro, deixando-o mais suscetível ao trauma durante o trabalho de parto e o parto (17). Alguns autores sugerem ainda que a inibição de determinados fatores de crescimento dos osteoblastos possa ser outra hipótese fisiopatológica para explicar a ossificação tardia (44,50,51). A hipoplasia calvária é habitualmente visível em ecografia, onde o crânio se apresenta deformável sob a sonda, notando-se um atraso significativo da ossificação dos ossos parietais e/ou abóbada occipital (17,50).

- Hipotensão arterial refratária: Observada em cerca de 15% dos casos, é descrita como refratária por não responder à fluidoterapia e ao suporte inotrópico (52). Deve-se maioritariamente à diminuição da resistência vascular periférica (RVP) e conseqüente vasodilatação, secundária ao bloqueio do SRA após a exposição pré-natal a ARA II (52). A pressão arterial é resultado do produto do débito cardíaco e da RVP, sendo este segundo fator, o principal determinante da pressão arterial em bebés prematuros durante a transição para a vida extrauterina (52).

O oligoâmnios que se encontra presente em mais de 90% dos fetos após exposição a ARA II nos segundo e terceiro trimestres (3) é igualmente o responsável pelas contraturas de membros e deformações faciais que podem estar associadas à

fetopatia a ARA II (13). Este dismorfismo facial aparece frequentemente descrito como fácies de Potter (50), caracterizando-se por ponte nasal ampla, orelhas baixas e rodadas posteriormente, com hipoplasia cartilaginosa, queixo pequeno e recuado e fontanelas anterior e posterior amplas e deiscuentes (34). Aparecem ainda frequentemente associadas as contraturas dos membros, como o valgo redutível das mãos e pés descrito por Pérez-Iranzo *et al.* (34). Estas alterações são consequência do oligoâmnios na medida em que na ausência de um volume de líquido amniótico normal, o feto se torna mais suscetível à pressão exercida pelas paredes uterinas.

Também a morte fetal pode dever-se a oligo ou aniâmnios grave que resulte em compressão do cordão umbilical com consequente alteração da frequência cardíaca fetal e morte intrauterina ou durante o parto (1). Além disso, a hipoplasia pulmonar grave e consequente insuficiência respiratória é também uma causa comum de morte neonatal nestes recém-nascidos (1).

Oppermann *et al.* descreveu pela primeira vez a presença de trombose da veia cava inferior como novo possível efeito fetotóxico dos ARA II. Foi descrita trombose da veia cava inferior próxima às veias renais em 3 casos de recém nascidos com fetopatia a ARA II (33) e proposto que um fluxo sanguíneo renal diminuído possa causar trombose das veias renais fetais, prevalecendo sobre o efeito antitrombótico dos ARA II (33). Esta lesão é associada maioritariamente à presença de uma hipotensão profunda induzida pela ausência de atividade do SRA, mas não são totalmente excluídos os fatores de risco genéticos ou adquiridos, nomeadamente trombofilias primárias ou hipoplasia venosa, que podem também contribuir para a trombose (33). Mais tarde, Weber-Schoendorfer *et al.* consideraram a trombose da veia cava inferior como parte da fetopatia a ARA II quando associada a pelo menos um dos outros sinais característicos (18).

Este padrão de malformações fetais é semelhante ao observado com o tratamento materno com IECA durante os segundo e terceiro trimestres (3,17,33), sendo a persistência do canal arterial uma característica mais atribuída à fetopatia por IECA, acreditando-se que o aumento dos níveis de bradicinina possa contribuir para a falha no encerramento do canal arterial (17).

A fetopatia a ARA II provou ser um efeito de grupo terapêutico e não uma característica de apenas alguns dos fármacos que a constituem, pois estes efeitos adversos característicos verificaram-se associados a diferentes fármacos do grupo de antagonistas dos recetores da angiotensina II, mostrando ainda serem independentes da

dose utilizada (33). Um feto exposto a ARA II deve, assim, ser monitorizado regularmente com ecografias seriadas para avaliação do crescimento fetal, volume de líquido amniótico e malformações na organogênese (17,22).

### **2.5. ARA II no 1º trimestre:**

O efeito fetotóxico ou teratogénico dos ARA II quando utilizados apenas no 1º trimestre continua a ser uma questão controversa. Os estudos realizados até à data comprovam o aumento do risco fetal associado à toma de ARA II nos segundo e terceiro trimestres quando comparado com o primeiro (1,7,29), estando esta toxicidade fetal já amplamente documentada (1,5,13,18,29). Os estudos em animais publicados, confirmam os efeitos fetotóxicos observados em humanos aquando da exposição intrauterina a ARA II nos segundo e terceiro trimestres, mas nenhum referiu efeitos adversos associados a este consumo durante o primeiro trimestre (21).

Em 2006, Cooper *et al.* publicou o primeiro grande estudo que associou o consumo de IECA no primeiro trimestre e o bloqueio do SRA fetal, a um risco aumentado de malformações congénitas cardiovasculares e do sistema nervoso central (16). Porém, foram diversos os autores que encontraram defeitos neste estudo, nomeadamente a ausência de controlo de fatores concomitantes como a diabetes não diagnosticada ou diabetes controlada com a dieta (9,21), a idade materna mais avançada (9,21,53) ou a presença de obesidade (9,19). Um inadequado controlo glicémico durante a gravidez está associado a um maior risco de defeitos cardiovasculares e do sistema nervoso central (19,54) e uma idade materna mais avançada, bem como a presença de obesidade têm sido associadas a um aumento no risco de malformações congénitas (19,53). Estes autores defendem que o risco de malformações congénitas em fetos expostos a inibidores do SRA apenas no primeiro trimestre é semelhante ao risco nos fetos expostos a outros fármacos anti-hipertensivos, acreditando que a causa destas malformações se deve essencialmente à hipertensão ou a fatores associados, como a diabetes, idade materna avançada ou obesidade, e não ao fármaco utilizado (21,29,55). Os dados disponíveis sobre o uso específico de ARA II no primeiro trimestre são, no entanto, limitados (29,56,57).

Num outro estudo retrospectivo em que foram comparados fetos com exposição a ARA II no primeiro trimestre, com fetos de mães não hipertensas e no qual foram tidas em conta mais variáveis (como a idade materna, IMC ou número de gestações

anteriores), a incidência cumulativa de abortos espontâneos e partos prematuros foi maior no grupo exposto ao fármaco e o peso ao nascer foi significativamente menor neste grupo (57). Após estes resultados, foi comparado o grupo de fetos expostos a ARA II com um grupo de fetos cujas mães se encontravam medicadas com metildopa durante o primeiro trimestre e verificou-se um risco semelhante de abortos e partos prematuros entre estes dois grupos (29,57). No entanto, no que toca às malformações congénitas, estas foram mais prevalentes nos fetos expostos a ARA II do que no grupo exposto a metildopa, mas esta diferença não atingiu significância estatística (57). Anteriormente, Diav-Citrin *et al.* tinha já descrito uma taxa de malformações congénitas semelhante entre o grupo exposto a inibidores do SRA (IECA ou ARA II), o exposto a outros anti-hipertensivos e o de fetos com mães hipertensas não medicadas (29).

Foram várias as publicações com casos de grávidas expostas a IECA ou ARA II no primeiro trimestre, sem nunca se encontrar um padrão específico de malformações (9,19,21,57). Verificou-se efetivamente um risco aumentado de aborto (5), parto prematuro e um menor peso ao nascer nos fetos expostos a IECA ou ARA II quando em comparação com um grupo de controlo (29), mas este foi semelhante ao dos fetos expostos a outros anti-hipertensivos e aos fetos de mães hipertensas não controladas (9,19), acreditando-se que estas consequências estejam provavelmente relacionadas com a patologia materna subjacente e não com o tratamento (21). Apenas a análise do peso ao nascer mostrou uma associação significativa entre os IECA, ARA II e beta-bloqueantes e o menor peso ao nascer, o que não se verificou aquando da utilização de metildopa ou bloqueadores dos canais de cálcio (29).

Um possível viés desta conclusão prende-se com o facto de que a comparação é feita em grávidas que interromperam o tratamento com os inibidores do SRA no primeiro trimestre, pelo que a prematuridade e o menor peso ao nascer, podem na verdade ser influenciados pela hipertensão subjacente, medicação adicional ou outras comorbilidades (57).

A também verificada maior taxa de interrupções voluntárias da gravidez em gestantes medicadas com inibidores do SRA pode refletir os receios das mulheres associados à exposição a um agente com toxicidade fetal conhecida (29,57), além de que estes casos estão muitas vezes associados a gravidezes não planeadas (57).

Assim, quando utilizados exclusivamente no 1º trimestre, os ARA II não demonstraram um aumento do risco de malformações congénitas face a outros anti-hipertensivos ou a uma hipertensão não controlada (3,7,19,29,55,58) e não devem, por

isso, ser considerados teratogénicos (19,29,50,56). No entanto, a exposição no primeiro trimestre a fármacos anti-hipertensivos pode estar, em geral, associada a um maior risco de malformações congénitas (9,19,59).

Apesar da ausência de teratogenicidade comprovada, a exposição intrauterina a ARA II no primeiro trimestre pode igualmente originar fetopatia por inibição do SRA, embora com muito menor frequência que aquando da exposição nos segundo e terceiro trimestres (42). Não sendo possível definir concretamente a partir de que idade gestacional se iniciam os efeitos tóxicos dos ARA II no feto, esta medicação deve ser alterada assim que a gravidez seja diagnosticada (21).

Face aos dados ainda inconclusivos, acredita-se que, como política preventiva, os médicos não devem prescrever IECA e ARA II em gestantes ou mulheres que pretendam engravidar (5). Uma vez que não existe evidência convincente de que os ARA II possam causar malformações congénitas caso a exposição ocorra apenas no primeiro trimestre, a utilização inadvertida destes fármacos na grávida não é considerada indicação para término de uma gravidez desejada (21,43,57).

### 3. CASO CLÍNICO

---

Criança do sexo feminino, caucasiana, nascida a 01/11/2018 e atualmente com 18 meses de idade, natural e residente no Funchal.

Mãe de 38 anos, G2P1, com antecedentes pessoais de obesidade e HTA, sob terapêutica com azilsartan (ARA II) e sem outras comorbilidades ou medicação habitual. Pai e mãe proprietários de um restaurante, com o 12º ano de escolaridade. Pai e irmã de 10 anos saudáveis, sem doenças relevantes conhecidas. Pais não consanguíneos. Sem antecedentes familiares de relevo, nomeadamente patologia nefrourológica.

Gestação vigiada desde o primeiro trimestre, com encaminhamento para consulta hospitalar e pedido de amniocentese, após deteção de oligoâmnios na ecografia realizada às 16 semanas. Nesta data não foi realizada qualquer alteração à medicação anti-hipertensiva. A amniocentese, realizada às 20 semanas, demonstrou um cariótipo normal - 46XX.

Às 30 semanas de idade gestacional, a grávida foi internada no Hospital Dr. Nélio Mendonça por crise hipertensiva, tendo, no internamento, suspenso azilsartan e iniciado metildopa com controlo da pressão arterial. Realizou ecografias às 31, 32 e 33 semanas, mantendo oligoâmnios e rins fetais aumentados de volume. Por este motivo, foi realizada indução maturativa pulmonar completa às 31 semanas de idade gestacional. Parto por cesariana, devido a apresentação pélvica, às 33 semanas de gestação.

Índice de Apgar de 8/9/10 aos 1, 5 e 10 minutos. O peso ao nascer foi de 2380g (adequado para a idade gestacional), comprimento de 42cm e perímetro cefálico de 30cm (Figura 1). Ao exame objetivo salientava-se hipoplasia calvária e anquilose das extremidades.

Internada na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) do Hospital Dr. Nélio Mendonça, inicialmente sob biPAP com necessidade de FiO<sub>2</sub> até 80% passando posteriormente a ventilação invasiva. Apresentava ainda agravamento da função renal com aumento dos valores de creatinina nos primeiros dias de vida (Gráfico 1).

Foi colocada a hipótese de fetopatia a ARA II, pelo que foi transferida em D1 de vida para a UCIN do Hospital de Santa Maria (HSM).

### **Evolução no internamento em UCIN:**

Respiratório: A bebé apresentou síndrome de dificuldade respiratória associado a hipoplasia pulmonar confirmada em radiografia torácica, com necessidade de ventilação invasiva de D1 a D8, seguido de nCPAP de D8 a D10, e melhoria progressiva do quadro.

Cardiovascular: Bebé hemodinamicamente estável com pressões arteriais adequadas. Realizou ecocardiograma em D2 que demonstrou “aumento das cavidades direitas face às esquerdas e insuficiência tricúspide ligeira” - sinais característicos de hipertensão pulmonar (HTP), que foi transitória. Repetiu ecocardiograma em D5 onde se confirmou resolução da HTP.

Renal: Agravamento da função renal desde o nascimento, com creatinina máxima de 3,03mg/dL (Gráfico 1) e ureia máxima de 69mg/dL em D5, que motivou realização de diálise peritoneal de D5 a D28. Apresentou também hipercaliémia, com valor máximo de 6,4mmol/L em D2, tendo realizado resina permutadora de iões de potássio, com bom resultado. Acidose metabólica (pH 7,12) em D2 com necessidade de terapêutica com bicarbonato de sódio. Sem outros desequilíbrios eletrolíticos.

Em D2 realizou ecografia renal que demonstrou: “Rins francamente globosos com diâmetro bipolar aproximado de 5,7cm à direita e 6,5cm à esquerda, com marcada hiperecogenicidade do parênquima e perda de diferenciação periférico-central”. Repetiu ecografia abdominal e renal em D5, revelando “Ligeira hepatomegalia homogénea. Vias biliares não dilatadas e vesícula vazia. Veia porta permeável. Pâncreas, baço e suprarrenais sem alterações. Rins globosos e de dimensões muito aumentadas (Rim direito: 61x36x38mm/43mL; Rim esquerdo: 60x31x33mm/32mL), de contornos regulares, parênquima hiperecogénico e com perda completa da diferenciação cortico-medular. Sem dilatações pielocaliciais bilateralmente. Bexiga vazia. Útero normal. Ligeira distensão inespecífica de ansas intestinais com conteúdo hiperecogénico no interior. Pequena quantidade de líquido intraperitoneal com visualização de cateter de diálise peritoneal. Cateter arterial umbilical com a extremidade em topografia habitual”.

Neurológico: Verificou-se hipoplasia calvária, com “ausência dos ossos da calote craniana” em radiografia a D2 (Figura 2). Na ecografia transfontanelar do mesmo dia, foi relatada “Ausência de malformações aparentes, com presença de pequenos focos de hiperecogenicidade na região occipital esquerda”. Repetiu ecografia transfontanelar em D7, D12 e D18 que demonstraram “Enfarte occipital esquerdo com duas pequenas cavitações, sem sinais de hipertensão intracraniana”.

Metabólico: Iniciou alimentação entérica a D2 com boa tolerância. Foi verificada hiperbilirrubinemia com valor máximo 9,7mg/dL em D4 que motivou fototerapia de D2 a D5, com normalização dos valores de bilirrubina.

Infecioso: Medicada com ampicilina+cefotaxime de D1 a D8, sem parâmetros de infecção, hemocultura negativa.

Ao 23º dia de vida (idade corrigida de 36 semanas e 1 dia), foi transferida da UCIN para a Unidade de Nefrologia e Transplantação Renal Pediátrica (UNTRP). Aqui, manteve-se hemodinamicamente estável, com pressões arteriais adequadas e uma diurese mantida a 3-5mL/kg/hora. Teve uma boa evolução ponderal (15-30g/dia), tolerando a alimentação com leite materno e suplemento com leite adaptado, sendo o peso a D43 de 2820g, com o perímetro cefálico a evoluir no percentil 50 (P50) (Figura 1).

Com a melhoria progressiva da função renal (Gráfico 1), foi suspensa a diálise peritoneal a D28 de vida (D5 de internamento em unidade). A D30, por reagramento da hipercalemia (Gráfico 2) reiniciou resina permutadora de iões. Reiniciou também terapêutica com bicarbonato de sódio.

Como intercorrência no internamento na UNTRP teve febre a D26 e D27, com pico máximo de 39,8°C, e que cedia ao paracetamol, associado a ligeiro rubor no local de inserção do cateter de diálise e exsudado purulento seco pericater. No entanto, apresentou parâmetros inflamatórios negativos e hemocultura, urocultura, exame de exsudado pericater e exame do líquido de diálise peritoneal também negativos, pelo que foi medicada apenas com paracetamol e manteve-se apirética deste D28 de vida.

Foi realizada avaliação de termo a D42, repetindo ecografia transfontanelar que demonstrou “Lesão parieto-occipital esquerda de menores dimensões” e RM-CE que revelou “Áreas de conformação irregular com sinal semelhante ao do líquido (hipossinal em T1 e hipsinal em T2), em topografia parieto-occipital bilateral (com maior expressão à esquerda), cortico-subcorticais, sem significativo efeito de massa. Na ponderação T2\* observou-se hipossinal em relação com hemorragia não recente. As alterações supracitadas encontravam-se em provável relação com lesões lacunares. O padrão de mielinização mostrou-se aparentemente adequado ao grupo etário. Sem outras alterações” (Figuras 3 e 4). Por suspeita de enfarte occipital perante os achados nos exames de imagem, foi realizado estudo de fatores protrombóticos (Tabela 1) a D42, que se revelou normal.

Estudo de Fatores Protrombóticos	
Anticoagulante lúpico	Negativo
Antitrombina III funcional	98%
Anticardiolipina IgG	Negativo
Anticardiolipina IgM	Negativo
Anticorpo anti-β2 glicoproteína 1 IgG	Negativo
Anticorpo anti-β2 glicoproteína 1 IgM	Negativo
Proteína C funcional	70%
Pesquisa de mutação do Factor V de Leiden	Ausência de mutação
Pesquisa de variante PT20210A mutação da protrombina	Ausência de mutação

Tabela 1: Estudo de fatores protrombóticos a D42.

### **Das avaliações multidisciplinares realizadas, salienta-se:**

- Observação pela Genética Médica que confirmou o quadro clínico compatível com fetopatia a ARA II, tendo em conta as manifestações clínicas de oligoâmnios, hipoplasia pulmonar, alterações renais - rins aumentados e hiperecogénicos, hipoplasia dos ossos da calote craniana e alterações das extremidades, com anquilose, excluindo doença malformativa hereditária.

- Observação pela neuropediatria, demonstrando discreta hipotonia principalmente axial, sem outras alterações ao exame neurológico.

- Observação por neuroftalmologia que não demonstrou qualquer alteração.

Teve alta a 14/12/2018, com 44 dias de vida, clinicamente bem e sem necessidade de diálise peritoneal. Manteve a medicação com resina permutadora de iões, bicarbonato de sódio, colecalciferol e ferro, bem como fisioterapia. Voltou para a Madeira onde manteve acompanhamento em consulta de pediatria com o apoio da UNTRP e também de neuropediatria e de medicina física e reabilitação.

Desde então revelou má evolução estatura-ponderal, com peso e comprimento abaixo do P5 (Figuras 5 e 6). Relativamente ao quadro neurológico verificou-se uma evolução da hipotonia para hipertonia progressiva do tronco e dos membros com posterior melhoria do tónus muscular e desenvolvimento psicomotor aparentemente adequado, à data atual. Demonstrou ainda uma evolução positiva da hipocalvária, com progressiva ossificação do crânio.

Verificou-se uma recuperação gradual da função renal (Gráfico 1), com valores de creatinina a descer de 1,25mg/dL à data de alta, para 0,83mg/dL aos 9 meses, altura em que retira o cateter de diálise peritoneal. Suspendeu eritropoietina aos 5 meses (Gráfico 2), bicarbonato de sódio e resina permutadora de iões aos 8 meses (Gráfico 2).

**Das reavaliações e exames complementares de seguimento realizados, destaca-se:**

- Rastreio auditivo neonatal (aos 3 meses e 2 semanas – 2 meses de idade corrigida): normal bilateralmente;

- Triplex carotídeo realizado a 18/02/2019, aos 3 meses e 2 semanas de idade, que demonstrou “Permeabilidade do sistema carotídeo com velocidades de fluxo normais. Artérias vertebrais permeáveis com velocidades e sentidos de fluxo normais”;

- EcoDoppler transcraniano com “Permeabilidade de todos os segmentos estudados com velocidades e sentidos de fluxo normais e simétricos e índices de pulsatilidade dentro da normalidade”, também realizado aos 3 meses e 2 semanas;

- Avaliação pela neuroftalmologia a 25/02/2019, aos 3 meses e 3 semanas de idade, que referiu “Acuidade visual dentro do normal para a idade, com fundo ocular sem alterações relevantes”.

Na última consulta, **aos 16 meses**, mantinha-se assintomática com diurese conservada e pressão arterial normal. Destacava-se má evolução estatura-ponderal, com um peso de 5475g (Figura 5) e uma altura de 65,1cm (Figura 6), ambos bastante inferiores ao P5 para a idade. Desenvolvimento psicomotor adequado à idade. Sem medicação.

Analiticamente, verifica-se uma melhoria da função renal, com valores de creatinina de 0,83mg/dL, TFG de 35,3 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (Gráfico 1) e ureia de 47,3mg/dL. Não apresentava anemia (Hb 14,8mg/dL – Gráfico 2), hipercaliémia (K<sup>+</sup> 4,70mmol/L – Gráfico 2) ou acidose (pH 7,39 e HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 22,1mmol/L), mantendo, no entanto, uma ligeira hiponatremia (Na<sup>+</sup> 131,0mmol/L). Em relação ao metabolismo mineral-ósseo, manteve valores normais de fósforo (P 4,03mg/dL) e apresentava uma ligeira hipercalcémia, (CA<sup>2+</sup> 10,35mg/dL) e uma PTH aumentada (PTH 171,0 pg/mL).

Aguarda parecer da Endocrinologia relativamente ao crescimento e estudo da função tubular em urina de 24h.

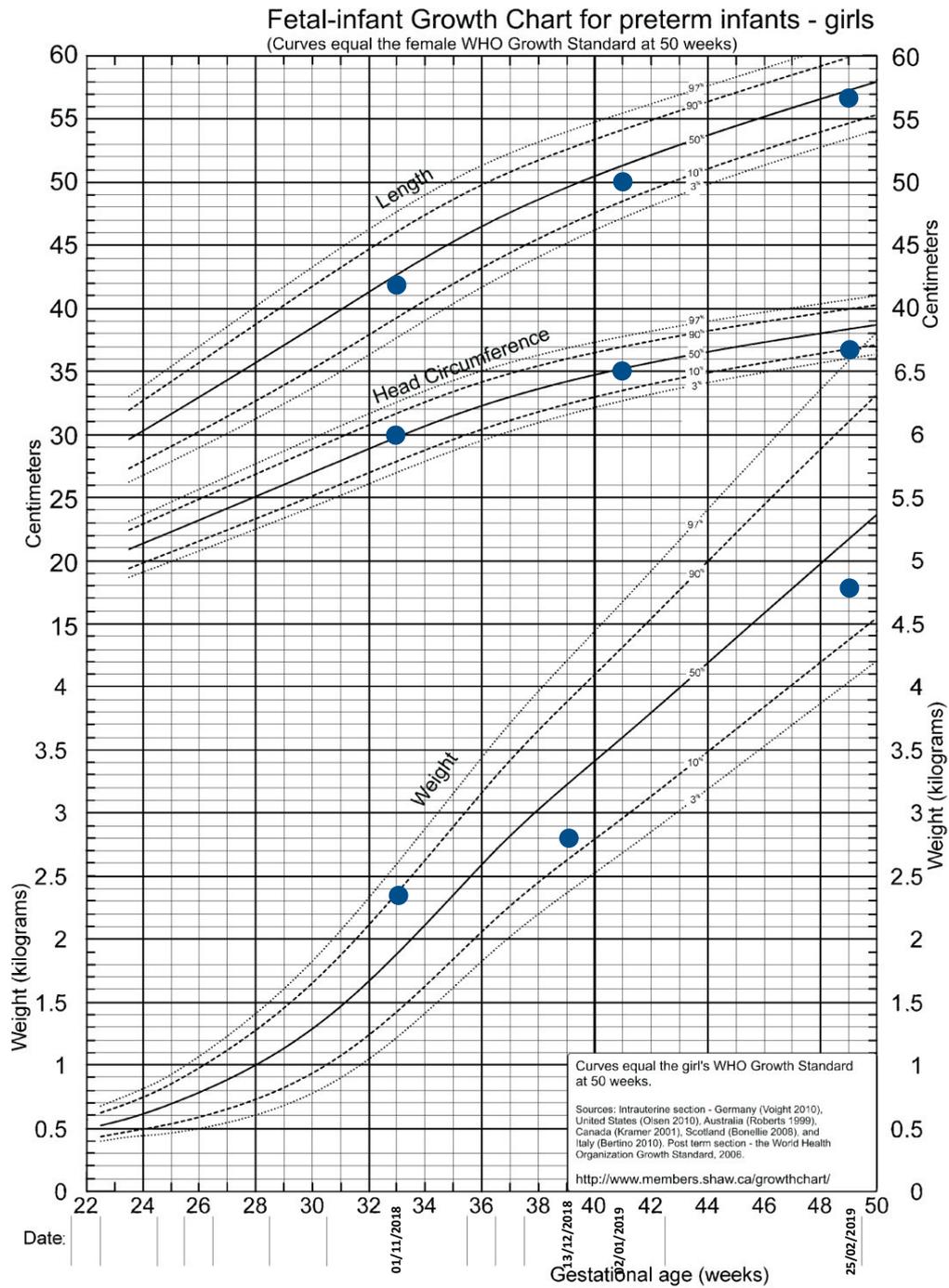
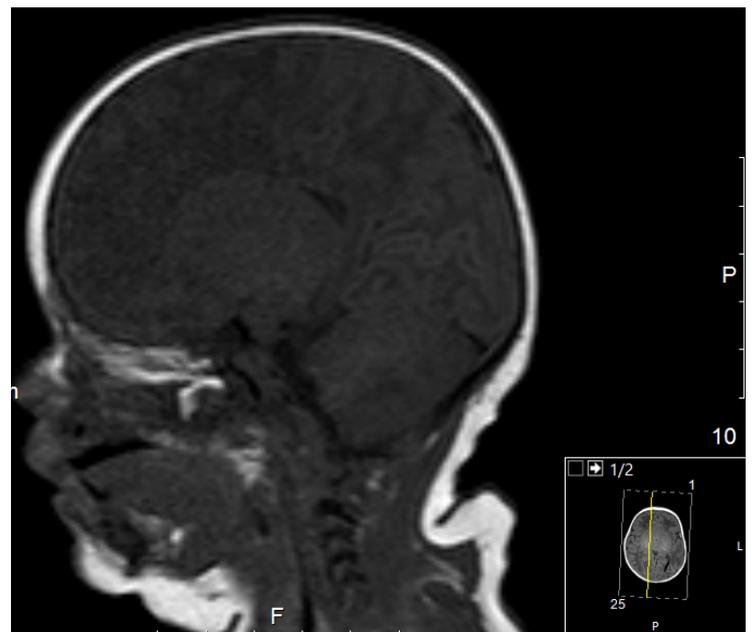
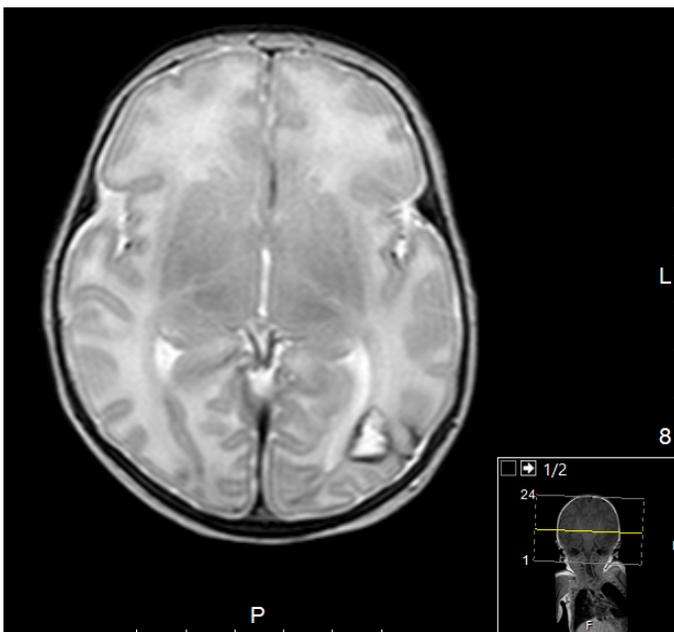


Figura 1: Curvas de crescimento de *Fenton* para prematuros. Dados do período de internamento.



Figura 2: Radiografia de perfil de crânio em D2. Linha hiperdensa correspondente a calote craniana, visível apenas nas regiões frontal e occipital



Figuras 3 e 4: RM-CE em D42: hipersinal em T2 (Figura 3) e hipossinal em T1 (Figura 4) parieto-occipital com maior expressão à esquerda, cortico-subcorticais, sem significativo efeito de massa. Alterações em provável relação com lesões lacunares.

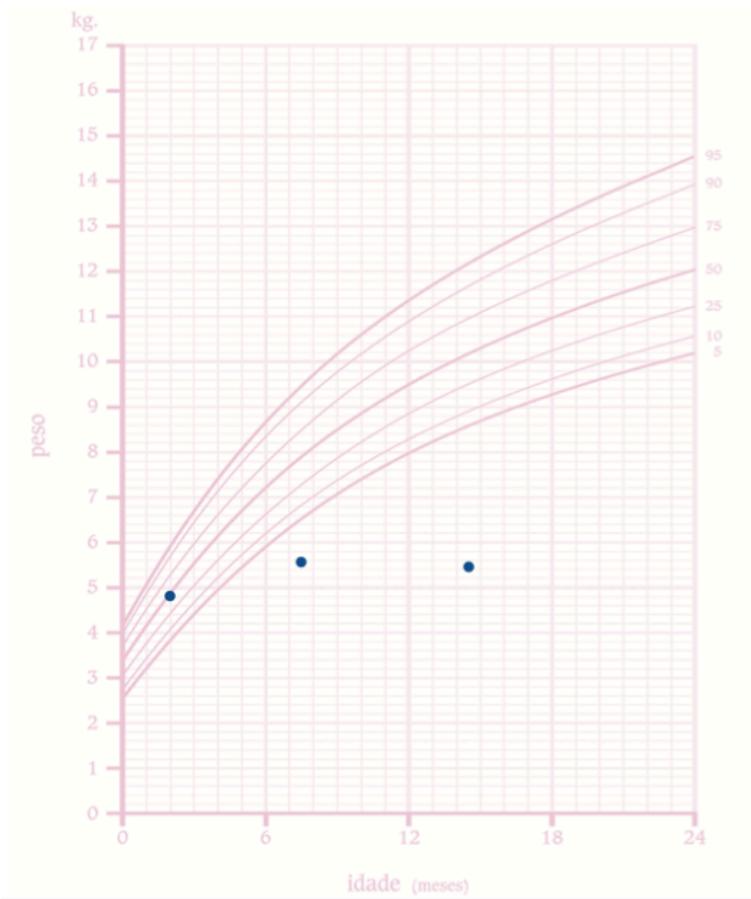


Figura 5: Evolução do peso em função da idade (0-24 meses idade corrigida).

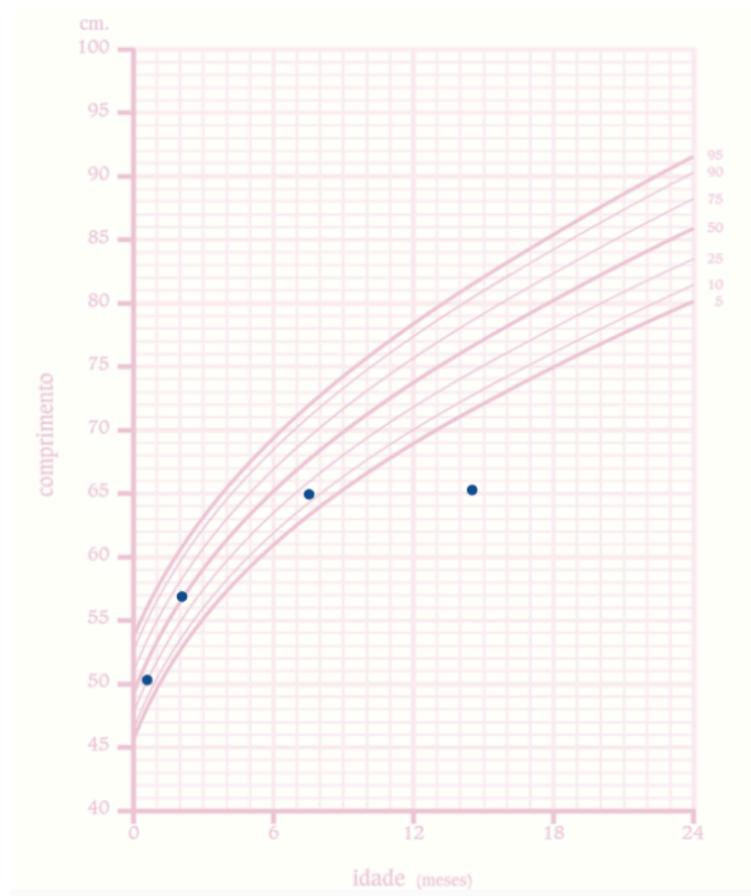


Figura 6: Evolução do comprimento em função da idade (0-24 meses idade corrigida).

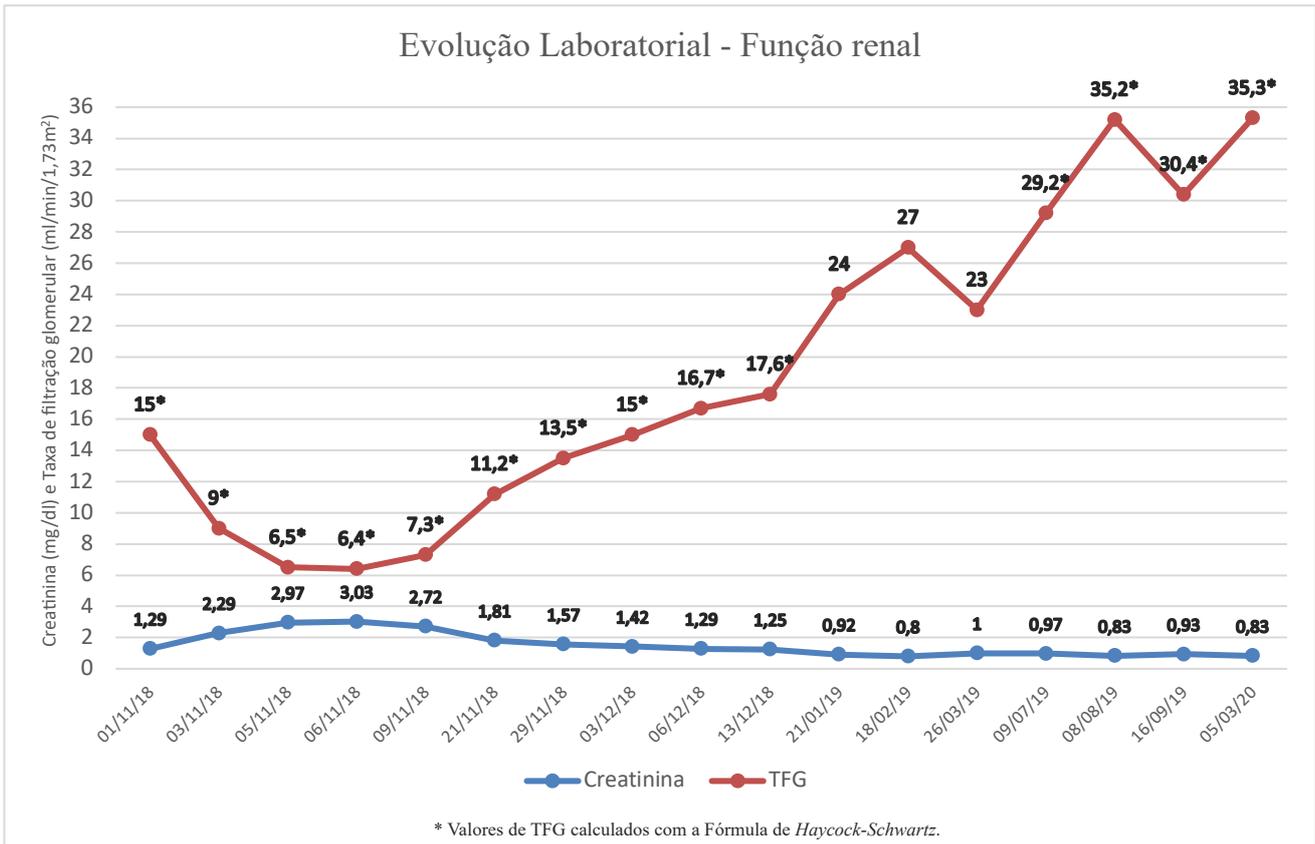


Gráfico 1: Evolução laboratorial dos parâmetros de função renal - creatinina e TFG, do nascimento à data atual.

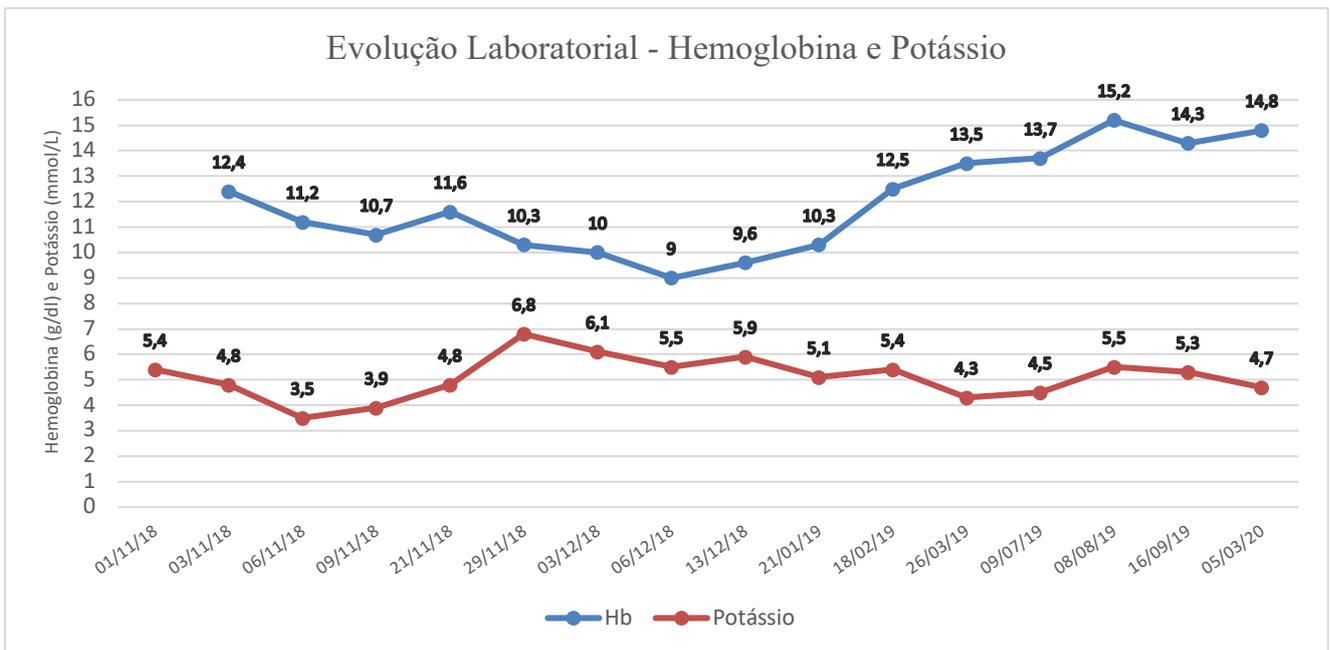


Gráfico 2: Evolução laboratorial da hemoglobina e potássio sérico, do nascimento à data atual.

#### 4. DISCUSSÃO

---

O grau de lesão fetal por ARA II depende, entre outros factores, da altura da gestação em que há exposição ao fármaco e da sua duração (3,18,33). Os resultados a curto prazo dos recém nascidos com fetopatia a ARA II mostram-se mais graves nos casos em que a exposição ocorre nos segundo e terceiro trimestres, em comparação com o primeiro trimestre isolado (7,29,42), o que se verificou no caso clínico relatado, onde a exposição a ARA II só foi interrompida no terceiro trimestre.

Estão descritos ainda vários factores que favorecem o prognóstico, como a ausência de necessidade de parto imediato aquando do diagnóstico de exposição a ARA II, a ausência de oligoâmnios ou a resolução do mesmo após suspensão do fármaco e uma maior duração da gestação após cessação do inibidor do SRA (3,18).

A TFG reduzida e o oligoâmnios como resultado da interferência dos ARA II não são comumente relatados nos casos de exposição isolada no primeiro trimestre, o que se justifica pelo facto dos rins fetais iniciarem a filtração glomerular e excreção de urina apenas entre a 9<sup>a</sup> e 12<sup>a</sup> semanas de gestação, pelo que não são gravemente afetados pela inibição do SRA antes das 12 semanas (13,45). Grávidas com cessação de ARA II antes das 20 semanas de idade gestacional mostraram menor propensão para o desenvolvimento de oligoâmnios quando em comparação com aquelas que cessam o tratamento após as 20 semanas (3,18,33). Também a resolução do oligoâmnios após cessação dos ARA II é preditor de melhor prognóstico pois sugere que a lesão renal foi menos grave e é reversível nestes fetos (18,33). A confirmação da resolução do oligoâmnios demora entre 2 e 6 semanas e, sendo este um fator favorável, indica que a intervenção médica imediata com parto precoce, não está indicada nestas grávidas (3,17,18).

No caso retratado, destaca-se, além da longa exposição ao azilsartan (30 semanas), a presença de factores de mau prognóstico, nomeadamente o oligoâmnios irreversível com necessidade de parto prematuro e o curto espaço de tempo entre a cessação do fármaco e o parto.

Quando comparados, os recém-nascidos expostos a ARA II na gestação demonstraram efeitos fetotóxicos mais marcados e maior taxa de mortalidade pós-natal que os expostos a IECA (7,18,42). Algumas das explicações para esta diferença prendem-se com os mecanismos de ação destas classes farmacológicas: os ARA II têm um tempo de semivida mais longo que os IECA, induzindo uma inibição do SRA mais

prolongada (42); além disso, os ARA II antagonizam os recetores AT1 impedindo totalmente a ligação à angiotensina II, enquanto os IECA impedem apenas a conversão de angiotensina I em angiotensina II pela ECA, permitindo que esta conversão seja realizada por outras enzimas, o que confere aos ARA II uma capacidade de bloqueio mais profunda da atividade da angiotensina II (42).

São vários os casos descritos na literatura de crianças expostas a ARA II durante a gestação. Alguns confirmam a reversibilidade do quadro de oligoâmnios, com poucas ou nenhuma alteração a longo prazo, caso o tratamento com ARA II tenha sido suspenso precocemente (1,21,22,33,56). Outros referem recém-nascidos com importante doença renal crónica, muitas vezes exigindo diálise de duração variável (15,18,23,41), como se verificou no caso apresentado, e há ainda os que mencionam casos de morte fetal ou neonatal (5,13,20,47).

Os bebés com fetopatia a ARA II têm um elevado risco de morte neonatal (15,50), sendo incerta a incidência de casos com bom prognóstico devido ao viés de publicação e à escassez de publicações com seguimento a longo prazo. Uma revisão sistemática de Bullo *et al.* mostrou que cerca de 50% dos recém-nascidos vivos com exposição intrauterina a inibidores do SRA não demonstraram sequelas permanentes, enquanto os restantes 50% apresentaram graus diferentes de compromisso renal, atraso no crescimento e atraso no neurodesenvolvimento, sendo que 8% desenvolveram doença renal em estadió terminal, com necessidade de diálise e/ou transplante (42). Este risco de doença renal crónica ou fatal nestes bebés deve-se não só às sequelas funcionais da inibição do SRA, como também às alterações permanentes no desenvolvimento renal (20).

Embora a anúria neonatal seja considerada o principal fator de mau prognóstico (50) e a toxicidade renal seja a complicação fetal mais comum (42,50,60), o prognóstico destas crianças não se limita apenas ao risco de doença renal grave neonatal (50). Os defeitos de ossificação do crânio e a hipoplasia pulmonar são também efeitos adversos graves que pioram o prognóstico neonatal (13,42,50). A hipoplasia calvária pode ser reversível após o nascimento (50,56,61), tendo um pior prognóstico quando associada a lesão renal. Todos os recém-nascidos com hipoplasia calvária pré-natal devem nascer por cesariana, por forma a limitar as forças de esmagamento aplicadas no crânio durante o parto eutócico (50), o que se verificou no caso descrito. A presença de hipoplasia pulmonar associada a lesão renal grave, com necessidade de diálise peritoneal, estão

associadas a um pior prognóstico e traduzem habitualmente um menor espaço de tempo entre a cessação do fármaco e o parto (18).

Hunseler *et al.* retratou casos clínicos de fetopatia a ARA II caracterizados por oligoâmnios e/ou rins fetais hiperecogênicos e aumentados na ecografia (20). Após o nascimento, a maioria dos recém-nascidos apresentou hipoplasia e hipertensão pulmonares e necessitou de óxido nítrico e ventilação. Também a hipotensão refratária aos vasopressores foi recorrente, bem como a ausência ou diminuição da diurese, aumento da creatinina, defeitos graves da ossificação craniana e contraturas dos membros (20). Em 7 casos, 4 faleceram devido a problemas decorrentes da hipoplasia e hipertensão pulmonares, anúria e hipotensão refratária, sendo que os restantes tiveram como principal problema o comprometimento da função renal, tendo 2 deles necessidade de diálise peritoneal (20).

Wegleiter *et al.* descreveu um caso de fetopatia a ARA II com sintomas neonatais ligeiros que, posteriormente, revelou um atraso no desenvolvimento neurológico, com distrofia, hipotonia e atraso no desenvolvimento motor, mesmo não apresentando qualquer alteração neurológica ao nascimento (15). Neste caso, o bebê demonstrou uma hipoplasia calvária importante, acreditando-se que a hipóxia fetal recorrente que a originou, possa ser também a razão deste atraso de desenvolvimento tardio (15).

Estes recém-nascidos necessitam muitas vezes de intervenções urgentes pós-parto, como ventilação mecânica nos casos de insuficiência respiratória e hipoplasia pulmonar, agentes inotrópicos em resposta à hipotensão (13,30,40) e fluidoterapia para expansão de volume, bem como furosemida para indução da diurese (23,40). Na ausência de resposta a esta terapêutica, é muitas vezes necessária terapia de substituição renal (13,30,34), com diálise peritoneal que, se prontamente iniciada, pode ter uma boa resposta, com melhoria dos marcadores renais aguardando a recuperação progressiva da função renal, mesmo nos casos de exposição pré-natal prolongada (34). Quando apresentam canal arterial patente, estes bebês necessitam de tratamento com indometacina (40,62) ou tratamento cirúrgico (17) e, face a uma anemia por diminuição da produção renal de eritropoietina, pode ser necessária a suplementação com eritropoietina e sulfato de ferro (34).

No caso descrito verificou-se a necessidade de ventilação mecânica face à síndrome de dificuldade respiratória devido à hipoplasia pulmonar e hipertensão pulmonar transitória, com melhoria progressiva e resolução do quadro.

Na presença de um agravamento da função renal desde o nascimento, foi necessário, ao D5 de vida, iniciar diálise peritoneal, verificando-se uma melhoria progressiva da função renal. A diálise peritoneal foi interrompida a D28 perante os resultados positivos, com evolução dos valores de creatinina de 3,03mg/dL para 1,57mg/dL (Gráfico 1). A melhoria da função renal manteve-se no seguimento a longo prazo, verificando-se atualmente uma doença renal crónica com valores de creatinina de 0,83mg/dL, TFG de 35,2mL/min/1,73m<sup>2</sup> e ureia de 47,3mg/dL.

Além destas alterações, esta bebé nasceu com hipoplasia calvária, um outro achado característico desta fetopatia, apresentando ainda uma lesão parieto-occipital esquerda associada a um enfarte occipital, sem sinais de hipertensão craniana. Na ausência de alterações laboratoriais que predisponham a um estado protrombótico, esta lesão pode, à semelhança da hipoplasia dos ossos da calote craniana, dever-se à hipóxia fetal recorrente, com hipoperfusão destas regiões.

Mais ainda, verificou-se inicialmente anquilose das extremidades, relacionada com o oligoâmnios verificado, e conseqüente hipotonia, também característicos desta patologia.

No entanto, neste caso de fetopatia a ARA II, apesar dos muitos fatores de mau prognóstico, não se verificou hipotensão ou anúria, tendo a bebé estado hemodinamicamente estável e com diurese mantida desde o nascimento, e observou-se uma boa resposta à terapêutica instituída com resolução dos quadros de maior gravidade apresentados.

Durante o seguimento inicial, verificou-se uma franca melhoria da hipoplasia calvária e tónus muscular, com aparente normal desenvolvimento psicomotor. Foi diagnosticada uma anemia ao primeiro mês de vida (Gráfico 2) que resolveu com toma de ferro e eritropoietina (suspensa aos 5 meses por apresentar valores normais de hemoglobina). Também a hipercaliémia e a acidose metabólica no período perinatal, medicadas com resina permutadora de iões e bicarbonato de sódio, atingiram valores normais (K<sup>+</sup> 4,70mmol/L, pH 7,39 e HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 22,1mmol/L), suspendendo a medicação aos 8 meses.

Porém, embora com boa tolerância alimentar e boa evolução ponderal pós nascimento, esta bebé apresenta atualmente uma má progressão estatura-ponderal, consistentemente abaixo do P5 para a idade. Assim, aos 16 meses e já sem qualquer medicação habitual, sem anemia, hipercaliémia ou acidose, os principais problemas desta lactente são a má progressão estatura-ponderal e a doença renal crónica.

Será necessário um acompanhamento a longo prazo desta criança com fetopatia a azilsartan, para avaliar os efeitos que a exposição a este fármaco terá sobre o seu desenvolvimento neurológico (3) e a progressão da sua doença renal crónica (23).

## 5. CONCLUSÃO

---

A hipertensão arterial em mulheres em idade fértil deve ser diagnosticada com precisão e os ARA II são alguns dos agentes de primeira linha no tratamento desta população. Face aos seus conhecidos efeitos tóxicos para o feto, estas mulheres devem ser informadas destes riscos, aconselhando e priorizando uma contraceção eficaz (9,34). Estes fármacos devem ser evitados em mulheres que planeiem engravidar, substituindo-os por outros mais seguros, nomeadamente metildopa, labetalol ou bloqueadores dos canais de cálcio. Nas mulheres que engravidam durante a medicação com ARA II, o tratamento deve ser interrompido o mais brevemente possível e substituído por fármacos anti-hipertensivos sem efeitos adversos na gravidez, seguindo as orientações da Sociedade Europeia de Cardiologia.

Embora os efeitos fetotóxicos dos ARA II sejam bem conhecidos e o seu uso seja totalmente contraindicado na gravidez, o uso incorreto destes fármacos nas gestantes continua a ocorrer e novos casos continuam a ser relatados. Deve-se reforçar a consciencialização de médicos e pacientes para os riscos da prescrição de anti-hipertensivos em mulheres em idade fértil que estão ou pretendem engravidar, minimizando o uso dos IECA e ARA II nestas mulheres (5,34).

As mulheres em idade fértil medicadas com esta classe de fármacos beneficiam muito de uma consulta de aconselhamento pré-concepcional (50).

Nos recém-nascidos com doença renal em que outras causas foram excluídas e naqueles que apresentam oligoâmnios, hipotensão arterial inexplicável e refratária e defeitos da ossificação craniana deve-se investigar sempre a exposição pré-natal a fármacos fetotóxicos, como os inibidores do SRA (20,52).

É muito importante uma monitorização multidisciplinar de todas as crianças com exposição fetal a ARA II, com particular foco no desenvolvimento neurológico (15) e na função renal.

Continuam a ser necessários mais estudos para analisar as consequências a longo prazo das crianças expostas a ARA II intrauterino.

## 6. AGRADECIMENTOS

---

Gostaria de agradecer, em primeiro lugar, à minha orientadora, Dr<sup>a</sup> Ana Rita Sandes, por toda a disponibilidade e compreensão e pelo desafio que foi explorar este caso clínico. Agradeço-lhe todo o acompanhamento e contribuição para o processo enriquecedor que foi realizar este trabalho.

À minha família, aos meus pais e irmã, que desde sempre me deram asas para voar sem nunca me deixarem tirar os pés da terra, o meu mais sincero agradecimento. São eles que me inspiram todos os dias a querer ser melhor e são eles que me confortam em todos os momentos menos fáceis.

Por fim, agradecer aos amigos. Aos de sempre, com quem já partilhei um pedaço de mundo e que me mostram constantemente que a vida nunca é apenas aquilo que nos preocupa. E aos que a faculdade me trouxe, que tornaram este 6 anos muito mais toleráveis e com quem criei as melhores memórias. A estes, cujo apoio e motivação constantes tornaram tudo possível, o maior obrigada. Que este fim seja apenas o início de tantas outras histórias que merecem ser vividas.

## 7. BIBLIOGRAFIA

---

1. Saar T, Levitt L, Amsalem H. Reversible Fetal Renal Impairment following Angiotensin Receptor Blocking Treatment during Third Trimester of Pregnancy: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2016;2016:1–3.
2. Macedo M, Ferreira R. A Hipertensão Arterial em Portugal - análise epidemiológica nos Cuidados de Saúde Primários. Programa Nac para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares. 2013;36.
3. Shimada C, Akaishi R, Cho K, Morikawa M, Kaneshi Y, Yamada T, et al. Outcomes of 83 fetuses exposed to angiotensin receptor blockers during the second or third trimesters: A literature review. *Hypertens Res [Internet].* 2015;38(5):308–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/hr.2015.12>
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). In: *European Heart Journal.* 2018. p. 3021–104.
5. Korkes HA, de Oliveira LG, Berlinck L, Goes FS, Borges AFA, Kirsztajn GM, et al. Human fetal malformations associated with the use of an angiotensin II receptor antagonist: case report. *J Bras Nefrol.* 2014;36(3):410–3.
6. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton M, North RA, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2015;55(5):e1–29.
7. Darby M, Martin JN, Lamarca B. A complicated role for the renin-angiotensin system during pregnancy: Highlighting the importance of drug discovery. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12(6):857–64.
8. Lu Y, Chen R, Cai J, Huang Z, Yuan H. The management of hypertension in women planning for pregnancy. *Br Med Bull.* 2018;128(1):75–84.
9. Pucci M, Sarween N, Knox E, Lipkin G, Martin U. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in women of childbearing age: Risks versus benefits. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015;8(2):221–31.
10. 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.
11. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Vol. 39, *European Heart Journal.* 2018. 3165–3241 p.
12. Pourrat O. Conduite à tenir chez une hypertendue artérielle chronique pendant la grossesse et le postpartum. *Rev Med Interne [Internet].* 2015;36(3):191–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2013.08.001>
13. Alwan S, Polifka JE, Friedman JM. Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2005;73(2):123–30.
14. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, De Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613–22.
15. Wegleiter K, Waltner-Romen M, Trawoeger R, Kiechl-Kohlendorfer U,

- Griesmaier E. Long-Term Consequences of Fetal Angiotensin II Receptor Antagonist Exposure. *Case Rep Pediatr.* 2018;2018:1–3.
16. Cooper W, Hernandez-Diaz S, Arbogast P, Dudley J, Dyer S, Gideon P, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors: Commentary. *Obstet Gynecol Surv.* 2006;61(10):628–9.
  17. Quan A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *Early Hum Dev.* 2006;82(1):23–8.
  18. Weber-Schoendorfer C, Kayser A, Tissen-Diabaté T, Winterfeld U, Eleftheriou G, Te Winkel B, et al. Fetotoxic risk of AT1 blockers exceeds that of angiotensin-converting enzyme inhibitors: An observational study. *J Hypertens.* 2020;38(1):133–41.
  19. Walfisch A, Al-Maawali A, Moretti ME, Nickel C, Koren G. Teratogenicity of angiotensin converting enzyme inhibitors or receptor blockers. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2011;31(6):465–72.
  20. Hünseler C, Paneitz A, Friedrich D, Lindner U, Oberthuer A, Körber F, et al. Angiotensin II receptor blocker induced fetopathy: 7 cases. *Klin Padiatr.* 2011;223(1):10–4.
  21. Polifka JE. Is there an embryopathy associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists? A critical review of the evidence. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2012;94(8):576–98.
  22. Enzensberger C, Eskef K, Schwarze A, Faas D, Axt-Flidner R. Course and Outcome of Pregnancy After Maternal Exposure to Angiotensin-II-Receptor Blockers – Case Report and Review of the Literature *Schwangerschaftsverlauf bei maternaler Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker – Case Report und Literaturübersicht.* 2012;33:493–6.
  23. Marchetto L, Sordino D, De Bernardo G, Trevisanuto D. Postnatal acute renal failure after fetal exposure to angiotensin receptor blockers. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:2014–6.
  24. Buttar HS. An overview of the influence of ACE inhibitors on fetal-placental circulation and perinatal development. *Mol Cell Biochem.* 1997;176(1–2):61–71.
  25. Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev.* 2000;52(1):11–34.
  26. Grady EF, Sechi LA, Griffin CA, Schambelan M, Kalinyak JE. Expression of AT2 receptors in the developing rat fetus. *J Clin Invest.* 1991;88(3):921–33.
  27. Timmermans PBMWM, Smith RD. Angiotensin II Receptor Subtypes: Selective Antagonists and Functional Correlates. *Eur Heart J.* 1994;15(suppl D):79–87.
  28. Jöhren O, Dendorfer A, Dominiak P. Cardiovascular and renal function of angiotensin II type-2 receptors. *Cardiovasc Res.* 2004;62(3):460–7.
  29. Diav-Citrin O, Shechtman S, Halberstadt Y, Finkel-Pekarsky V, Wajnberg R, Arnon J, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *Reprod Toxicol [Internet].* 2011;31(4):540–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2011.02.008>
  30. Sekine T, Miura KI, Takahashi K, Igarashi T. Children’s toxicology from bench to bed - Drug-induced Renal Injury (1): The toxic effects of ARB/ACEI on fetal kidney development. *J Toxicol Sci.* 2009;34(2 SPEC. ISS.):245–50.
  31. Vanderheyden T, Kumar S, Fisk NM. Fetal renal impairment. *Semin Neonatol.* 2003;8(4):279–89.

32. Schreuder MF, Bueters RR, Huigen MC, Russel FGM, Masereeuw R, Van Den Heuvel LP. Effect of drugs on renal development. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(1):212–7.
33. Oppermann M, Padberg S, Kayser A, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Angiotensin-II receptor 1 antagonist fetopathy - risk assessment, critical time period and vena cava thrombosis as a possible new feature. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(3):822–30.
34. Pérez-Iranzo A, Ferreres AN, Bou AJ. Maternal olmesartan exposure causing neonatal failure. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:2016–7.
35. Lavoratti G, Seracini D, Fiorini P, Cocchi C, Materassi M, Donzelli G, et al. Neonatal anuria by ACE inhibitors during pregnancy. *Nephron*. 1997;76(2):235–6.
36. Gubler MC, Antignac C. Renin-angiotensin system in kidney development: Renal tubular dysgenesis. *Kidney Int* [Internet]. 2010;77(5):400–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.423>
37. Sequeira Lopez MLS, Gomez RA. The role of angiotensin II in kidney embryogenesis and kidney abnormalities. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004;13(1):117–22.
38. Norwood VF, Craig MR, Harris JM, Gomez RA. Differential expression of angiotensin II receptors during early renal morphogenesis. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 1997;272(2 41-2).
39. L. Chevalier R. Mechanisms of Fetal and Neonatal Renal Impairment by Pharmacologic Inhibition of Angiotensin. *Curr Med Chem*. 2012;19(27):4572–80.
40. Miura K, Sekine T, Iida A, Takahashi K, Igarashi T. Salt-losing nephrogenic diabetes insipidus caused by fetal exposure to angiotensin receptor blocker. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(6):1235–8.
41. Pietrement C, Malot L, Santerne B, Roussel B, Motte J, Morville P. Neonatal acute renal failure secondary to maternal exposure to telmisartan angiotensin II receptor antagonist. *J Perinatol*. 2003;23(3):254–5.
42. Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, Bianchetti MG, Simonetti GD. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: A systematic review. *Hypertension*. 2012;60(2):444–50.
43. Brent RL, Beckman DA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, an embryopathic class of drugs with unique properties: Information for clinical teratology counselors. *Teratology*. 1991;43(6):543–6.
44. Barr M, Cohen MM. ACE inhibitor fetopathy and hypocalvaria: The kidney-skull connection. *Obstet Gynecol Surv*. 1992;47(6):393–5.
45. Martin RA, Jones KL, Mendoza A, Barr M, Benirschke K. Effect of ACE inhibition on the fetal kidney: Decreased renal blood flow. *Teratology*. 1992;46(4):317–21.
46. Cox RM, Anderson JM, Cox P. Defective embryogenesis with angiotensin II receptor antagonists in pregnancy. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2003;110(11):1038–40.
47. Martinovic J, Benachi A, Laurent N, Daïkha-Dahmane F, Gubler MC. Fetal toxic effects and angiotensin-II-receptor antagonists [3]. *Lancet*. 2001;358(9277):241–2.
48. Laudy JAM, Wladimiroff JW. The fetal lung 1: Developmental aspects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;16(3):284–90.

49. Rotschild A, Ling EW, Puterman ML, Farquharson D. Neonatal outcome after prolonged preterm rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1990;162(1):46–52. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)90818-R](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(90)90818-R)
50. Lallemand M, Prévost S, Nobili F, Riethmuller D, Ramanah R, Seronde MF, et al. Prenatal hypocalvaria after prolonged intrauterine exposure to angiotensin II receptor antagonists. *JRAAS - J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2018;19(4).
51. Barr M. Teratogen update: Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Teratology.* 1994;50(6):399–409.
52. Rodríguez-Castaño MJ, Corredera A, Aleo E, Arruza L. Prenatal exposure to Angiotensin II receptor blockers and hemodynamic effects on the newborn. *Fetal Pediatr Pathol.* 2015;34(2):117–9.
53. Ray JG, Vermeulen MJ, Koren G. Taking ACE inhibitors during early pregnancy: Is it safe? *Can Fam Physician.* 2007;53(9):1439–40.
54. Allen VM, Armson BA, Wilson RD, Blight C, Gagnon A, Johnson JA, et al. Teratogenicity Associated With Pre-Existing and Gestational Diabete. *J Obstet Gynaecol Canada* [Internet]. 2007;29(11):927–34. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)32653-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(16)32653-6)
55. Li DK, Yang C, Andrade S, Tavares V, Ferber JR. Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: A retrospective cohort study. *BMJ.* 2011;343(7829):1–10.
56. Schaefer C. Angiotensin II-receptor-antagonists: Further evidence of fetotoxicity but not teratogenicity. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2003;67(8):591–4.
57. Hoeltzenbein M, Tissen-Diabaté T, Fietz AK, Zinke S, Kayser A, Meister R, et al. Pregnancy outcome after first trimester use of angiotensin AT1 receptor blockers: an observational cohort study. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2018;107(8):679–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-018-1234-2>
58. Moretti ME, Caprara D, Drehuta I, Yeung E, Cheung S, Federico L, et al. The Fetal Safety of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers. *Obstet Gynecol Int.* 2012;2012:1–6.
59. Caton AR, Bell EM, Druschel CM, Werler MM, Lin AE, Browne ML, et al. Antihypertensive medication use during pregnancy and the risk of cardiovascular malformations. *Hypertension.* 2009;54(1):63–70.
60. Nadeem S, Hashmat S, Defreitas MJ, Westreich KD, Shatat IF, Selewski DT, et al. Renin Angiotensin System Blocker Fetopathy: A Midwest Pediatric Nephrology Consortium Report. *J Pediatr* [Internet]. 2015;167(4):881–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.05.045>
61. Yamada A, Tsuji Y, Kato Y, Ueda N. Renal tubular dysgenesis and reversible hypocalvaria after intrauterine exposure to an angiotensin receptor blocker. *NDT Plus.* 2011;4(2):141–2.
62. Salazar A, Guedes A, Álvares S, Baptista MJ, Soares P, Morais S, et al. Consenso nacional - abordagem diagnóstica e terapêutica da persistência do canal arterial no recém-nascido pré-termo. XXXVIII Jornadas Nac Neonatol. 2010