

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: NEFROLOGIA

TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NA PRÉ-ECLÂMPSIA:  
COMPARAÇÃO ENTRE HIDRALAZINA E NIFEDIPINA

*Sérgio Hofmeister Martins-Costa*

PORTO ALEGRE

1992

FACULDADE DE MEDICINA  
UFRGS H. PA  
BIBLIOTECA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: NEFROLOGIA

**TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NA PRÉ-ECLÂMPSIA:  
COMPARAÇÃO ENTRE HIDRALAZINA E NIFEDIPINA**

Sérgio Hofmeister Martins-Costa

*Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina: Nefrologia, para obtenção do título de mestre.*

ORIENTADOR: Prof. Dr. Elvino G. Barros

PORTO ALEGRE

1992



Bib. Pac. Med. UFRGS

7-0041

Tratamento da hipertensao arte

M386t Martins-Costa, Sérgio Hofmeister  
Tratamento da Hipertensão Arterial na  
Pré-Eclâmpsia: comparação entre hidrala-  
zina e nifedipina / Sérgio Hofmeister  
Martins-Costa. - Porto Alegre : UFRGS,  
1992, 120 p.

Dissertação (mestrado). UFRGS. Facul-  
dade de Medicina. Curso de Pós-Graduação  
em Nefrologia.

1. Hipertensão : Gravidez I. Barros,  
Elvino G. II. Título

CDU 618.2:616.12-008.331.1

*N'espérons plus, mon âme; aux promesses du monde,  
Sa lumière est un verre, e sa faveur une onde  
Que toujours quelque vent empêche de calmer*

François de Malherbe

À Márcia, à Gabriela e à Fernanda

## AGRADECIMENTOS

Desejo expressar meu agradecimento a todos aqueles que de algum modo contribuíram para a realização deste trabalho. Em especial:

- Ao Prof. Dr. Elvino G. Barros, pela orientação, estímulo e inspiração na realização deste estudo;
- À Dra. Rosana Mussoi Bruno, pelo auxílio na coleta de dados e especial colaboração científica;
- Ao Prof. José Geraldo Lopes Ramos, amigo e colega, pela colaboração permanente e interpretação dos traçados cardiotocográficos;
- Ao Prof. Dr. Cesar Amauri Costa, pela compreensão, incentivo e revisão deste trabalho;
- Ao Prof. Dr. Jaime Kopstein, cuja receptividade e apoio permitiram a conclusão desta jornada;
- Ao Prof. José Roberto Goldim, pela análise, revisão e processamento estatístico;
- À enfermeira Leila Regina Rabelo, pelo auxílio na identificação e randomização das pacientes no Hospital Nossa Senhora da Conceição;
- Aos colegas e amigos Roberto Henrique Zander, Francisco Stefanelo Cancian e Maria Beatriz Avancini, pela paciência e colaboração junto aos plantões da Maternidade do Hospital Nossa Senhora da Conceição;
- Ao Prof. Dr. Ivo Behle, pelo apoio, possibilitando a realização deste estudo junto ao Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas;
- Ao Prof. Dr. Miguel Margulies, presidente da Sociedade Internacional para Estudo da Hipertensão na Gravidez, pela valiosa colaboração na revisão bibliográfica;
- Ao Prof. Dr. Marshal D. Lindheimer, professor dos Departamentos de Medicina e Obstetrícia e Ginecologia da Universidade de Chicago e revisor do Clinical and Experimental Hypertension, Part B-Hypertension in Pregnancy, pela receptividade e sugestões apresentadas;

- Ao Prof. Dr. William M. Barron, professor dos Departamentos de Medicina e Obstetrícia e Ginecologia da Universidade de Chicago e Revisor do Clinical And Experimental Hypertension, Part B-Hipertension in Pregnancy, que, com sua receptividade e suas valiosas sugestões, tornou possível a divulgação internacional deste trabalho;
- Aos professores e colegas dos Serviços de Nefrologia e Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre;
- Aos professores do Curso de Pós-Graduação em Medicina Nefrologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela dedicação e competência demonstradas.

## SUMÁRIO

### LISTA DE FIGURAS E TABELAS

### RESUMO

### ABSTRACT

#### 1 - INTRODUÇÃO / 15

- 1.1 - Considerações Gerais / 15
- 1.2 - Fisiopatologia da Pré-Eclâmpsia / 17
- 1.3 - Tratamento da Pré-Eclâmpsia / 20

#### 2 - OBJETIVOS / 32

#### 3 - PACIENTES E MÉTODOS / 34

- 3.1 - Pacientes / 34
- 3.2 - Métodos / 35
- 3.3 - Análise Estatística / 37

#### 4 - RESULTADOS / 40

- 4.1 - Características Gerais / 40
- 4.2 - Estudo da Pressão Arterial / 41
- 4.3 - Estudo da Frequência Cardíaca Materna / 52
- 4.4 - Estudo dos Traçados de Cardiotocografia / 53
- 4.5 - Efeitos Adversos dos Fármacos / 55
- 4.6 - Via de Parto e Características dos Neonatos / 56

#### 5 - DISCUSSÃO / 59

#### 6 - CONCLUSÕES / 65

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1** - Comportamento das pressões arteriais sistólica e diastólica durante os 120 minutos após a infusão de hidralazina / 46
- FIGURA 2** - Comportamento das pressões arteriais sistólica e diastólica durante os 120 minutos após a administração de nifedipina / 47
- FIGURA 3** - Valores iniciais e finais da pressão sangüínea diastólica em cada paciente em cada grupo. Houve uma diminuição significativa da pressão sangüínea diastólica nos dois grupos ( $p < 0,001$ ) / 48
- FIGURA 4** - Valores iniciais e finais da pressão sangüínea sistólica de cada paciente em cada grupo. Houve uma diminuição significativa da pressão sangüínea sistólica nos dois grupos ( $p < 0,001$ ) / 49
- FIGURA 5** - Traçado cardiotocográfico antes e após a administração de medicação anti-hipertensiva: manutenção do escore cardiotocográfico / 54
- FIGURA 6** - Traçado cardiotocográfico antes e após a administração de medicação anti-hipertensiva: melhora do escore cardiotocográfico / 54

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1</b> - Características dos grupos quanto a raça, idade, grau de proteinúria, nível de ácido úrico e creatinina e idade gestacional	/ 40
<b>TABELA 2</b> - Pressão arterial média (mmHg) das pacientes do grupo a (hidralazina) a cada momento do estudo	/ 42
<b>TABELA 3</b> - Pressão arterial sistólica (mmHg) das pacientes do grupo a (hidralazina) a cada minuto estudado	/ 42
<b>TABELA 4</b> - Pressão arterial diastólica (mmHg) das pacientes do grupo a (hidralazina) a cada momento do estudo	/ 43
<b>TABELA 5</b> - Pressão arterial média (mmHg) das pacientes do grupo b (nifedipina) a cada momento do estudo	/ 44
<b>TABELA 6</b> - Pressão arterial sistólica (mmHg) das pacientes do grupo b (nifedipina) a cada momento do estudo	/ 44
<b>TABELA 7</b> - Pressão arterial diastólica (mmHg) das pacientes do grupo b (nifedipina) a cada momento do estudo	/ 45
<b>TABELA 8</b> - Médias das pressões sanguíneas antes e 120 minutos após os tratamentos com hidralazina ou nifedipina	/ 45
<b>TABELA 9</b> - Média das pressões sanguíneas após a infusão da hidralazina (120 minutos) com e sem uso de terapia com sulfato de magnésio	/ 51
<b>TABELA 10</b> - Média das pressões sanguíneas após a administração da nifedipina (120 minutos) com e sem uso da terapia com sulfato de magnésio	/ 51
<b>TABELA 11</b> - Frequência cardíaca materna média em cada grupo a cada momento do estudo	/ 52
<b>TABELA 12</b> - Escores médios de cardiotocografia nos dois grupos, antes e após o tratamento	/ 53
<b>TABELA 13</b> - Sintomas apresentados pelas pacientes após a administração das drogas	/ 55
<b>TABELA 14</b> - Médias dos escores de apgar	/ 56

RESUMO

## RESUMO

Foram estudadas 37 primigestas com hipertensão arterial gestacional de início tardio e proteinúria significativa. O nível de pressão arterial diastólica (PAD) para a entrada no estudo era de 110 mmHg ou mais. As pacientes foram divididas de maneira randomizada, para receberem ou hidralazina intravenosa (5 ou 10 mg) mais um placebo via oral, ou nifedipina via oral (10 ou 20 mg) mais um placebo intravenoso. O objetivo do tratamento era manter a pressão arterial diastólica igual ou menor do que 100 mmHg. Todas as drogas foram administradas de modo duplo cego. A hidralazina diminuiu a PAD de  $118 \pm 8$  mmHg para  $92 \pm 8$  mmHg; a nifedipina diminuiu a PAD de  $119 \pm 6$  mmHg para  $91 \pm 8$  mmHg. A incidência de efeitos adversos maternos e fetais foi similar nos dois grupos de tratamento. Este ensaio clínico randomizado tem um número pequeno de pacientes e, portanto, não possui o poder estatístico de detectar pequenas diferenças entre hidralazina e nifedipina. Contudo, este estudo demonstrou que um ensaio duplo cego com tratamento medicamentoso para hipertensão aguda pode ser feito com sucesso durante a gravidez. A comparação de um número maior de casos nestes dois regimes de tratamento poderá, portanto, identificar eventuais pequenas diferenças entre as drogas estudadas.

ABSTRACT

## ABSTRACT

Thirty-seven nuliparous women with late-onset gestational hypertension, significant proteinuria, and with a diastolic blood pressure of 110 mmHg or higher were studied. They were randomly assigned to receive intravenous hydralazine (5 or 10 mg) plus an oral placebo; or oral nifedipine (10 or 20 mg) plus an intravenous placebo; with the goal of maintaining diastolic blood pressure at or below 100 mmHg. Hydralazine decreased diastolic blood pressure from  $118 \pm 6$  mmHg to  $92 \pm 8$  mmHg, while nifedipine decreased it from  $119 \pm 6$  mmHg to  $91 \pm 8$  mmHg. The incident of adverse maternal and fetal effects were similar in the two treatment groups. This randomized trial contained a limited number of subjects and, therefore, did not have the statistical power to detect small differences between hydralazine and nifedipine. However, it has demonstrated that a trial of drug therapies for acute hypertension in pregnancy can be successfully blinded, and this approach would be valuable in a larger study comparing treatment regimens addressed here.

## 1 - INTRODUÇÃO

## I - INTRODUÇÃO

### 1.1 - Considerações Gerais

A pré-eclâmpsia é um estado patológico que ocorre quase exclusivamente na segunda metade do período gestacional da gravidez humana, caracterizada pelo desenvolvimento de uma tríade constituída por hipertensão arterial, proteinúria e edema.

O aparecimento de hipertensão arterial (HA) durante a gravidez pode ter várias causas. Na maioria das vezes deve-se a uma doença específica da gestação ou a hipertensão essencial. Entretanto, eventualmente, o aumento da pressão sangüínea na gravidez pode ser devido também à exacerbação de doença renal subjacente. Mais raramente, a HA pode ser secundária a causas como estenose da artéria renal, aldosteronismo primário ou feocromocitoma (34).

Os critérios de diagnóstico e classificação das diversas formas de HA na gestação não são uniformes na literatura. Em 1972 o Comitê de Terminologia do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas sugeriu uma classificação que, embora não sendo a mais completa, tem sido muito utilizada por ser concisa e prática: (a) distúrbios específicos da gestação (pré-eclâmpsia e eclâmpsia); (b) distúrbios não relacionados à gestação (HA crônica de qualquer etiologia); (c) pré-Eclâmpsia ou eclâmpsia com HA crônica sobreposta; e (d) hipertensão arterial transitória ou tardia (4). Esta mesma classificação tem sido utilizada pelo Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGO-HCPA) (68) e recentemente um grupo de trabalho do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos da América do Norte (4), endossou esta classificação.

A hipertensão arterial na gestação é definida pela maioria das autoridades como pressão arterial (PA) igual ou maior a 140/90 mmHg ou como um incremento de, no mínimo, 15 e 30 mmHg nas pressões diastólica e sistólica, respectivamente (22).

A proteinúria na gravidez é considerada patológica (proteinúria significativa) quando for detectada uma quantidade maior do que 300 mg em coleção de urina de 24 horas, ou a presença de 1,0 g ou mais de proteinúria por litro em uma amostra aleatória de urina ou,

ainda, duas cruzes ou mais de proteinúria quando medida por fita reagente ou "dipstick" (Com. Multistick Ames Co. Elkhart) (23).

O edema não tem sido mais considerado um critério clínico para diagnóstico e/ou classificação das complicações hipertensivas na gestação, uma vez que muitas grávidas hígdas desenvolvem edema, mesmo generalizado, sem que isso tenha qualquer significado patológico (90). Além disso, FRIEDMAN e NEFF (32), em um estudo epidemiológico, mostraram que nem o edema nem o ganho ponderal materno excessivo, sozinhos, estavam associados com um resultado perinatal adverso.

A pré-eclâmpsia, portanto, tem sido definida clinicamente como o surgimento de hipertensão arterial e proteinúria após a 20ª semana de gestação. Por outro lado, estas características clínicas podem ser mimetizadas por outras entidades, em especial por algumas nefropatias, tais como nefrosclerose, glomerulonefrite crônica, nefrite intersticial crônica e pielonefrite, entre outras. A este respeito, FISHER e colaboradores (29), correlacionando os diagnósticos clínico e histopatológico renal, mostraram que 45% das gestantes classificadas clinicamente como pré-eclâmplicas não apresentavam a glomeruloendoteliose renal, lesão tida como característica da pré-eclâmpsia. A falta de correlação clínico-patológica ocorreu principalmente nas múltiparas. Quando no diagnóstico clínico é acrescentada a característica de primigestação, a concordância clínico-histopatológica sobe para 91,5% (5).

Embora a proteinúria seja um sinal tardio no curso da doença - tão tardio que cerca de 10% das mulheres com eclâmpsia não a apresentam -, o diagnóstico de pré-eclâmpsia deve ser questionado na sua ausência (98). CHESLEY (18) sugere que, ao selecionarmos casos de pré-eclâmpsia para pesquisa, podemos reduzir significativamente o erro diagnóstico se excluirmos todas as múltiparas e as primigestas sem proteinúria significativa.

Os registros de incidências de pré-eclâmpsia são variados na literatura, uma vez que dependem do tipo de população estudada e dos critérios diagnósticos utilizados. Estima-se que a pré-eclâmpsia incida em torno de 5% das gestações (22). No Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) BESTETTI e colaboradores (9) estimaram a incidência de transtornos hipertensivos na gravidez em 11% do total de nascimentos no ano de 1983.

As doenças hipertensivas na gestação são uma das principais causas de mortalidade e morbidade materna e perinatal, tanto em países industrializados, como também - e principalmente - em países do Terceiro Mundo como o Brasil (93, 106). No estado de São Paulo as síndromes hipertensivas são responsáveis por 31% dos óbitos maternos (111). No estado do Rio Grande do Sul, entre 1980 e 1989, 299 mulheres faleceram devido à hipertensão arterial complicando a gestação, o parto e o puerpério, o que corresponde a um coeficiente de mortalidade materna de 16/100.000 nascidos vivos (97). Entre 1980 e 1989, a hipertensão arterial foi a principal causa de óbito materno no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, contribuindo com 20,7% de um total de 29 óbitos (69).

FRIEDMAN e NEFF (32), em 1977, referem nos EUA uma taxa de natimortalidade para as gestantes hipertensas de 5 óbitos fetais por 1.000 nascidos vivos, o que significou o dobro do número de mortes fetais devido ao descolamento prematuro da placenta, quatro vezes o número de óbitos fetais por anomalias congênitas e cinco vezes o número de mortes fetais por prolapso de cordão ou tocotraumatismo.

No HCPA, entre 1984 e 1987, o coeficiente de natimortalidade devido à toxemia gravídica foi de 5,6% (74).

A hipertensão arterial provocando hemorragia cerebral é considerada a principal causa de óbito materno (25). Já a mortalidade perinatal nas gestantes hipertensas não parece ser dependente do aumento da PA e sim da presença de pré-eclâmpsia como causa da hipertensão (101).

## 1.2 - Fisiopatologia da Pré-Eclâmpsia

Nas últimas décadas tem havido um progresso considerável no esclarecimento das alterações fisiopatológicas das pacientes com pré-eclâmpsia e eclâmpsia. Tal progresso tem permitido uma conduta mais adequada nesta enfermidade, fazendo com que haja uma considerável diminuição nos seus índices de morbidade e mortalidade. Apesar disso, sua etiopatogenia continua desconhecida e a maioria dos tratamentos são empíricos.

CHESLEY (16), em 1971, tentando ressaltar o grau de desconhecimento que envolvia a pré-eclâmpsia, afirmou:

*"Todos, do alergista ao zoologista, têm proposto hipóteses e, baseados nelas, sugerido terapias racionais, tais como mastectomia, ooforectomia, descapsulização renal, trepanação, alinhamento da paciente com o campo magnético da terra com sua cabeça apontada para o Pólo Norte e toda a sorte de regimes medicamentosos" (p. 716).*

Evidências histopatológicas, epidemiológicas e experimentais indicam uma perfusão trofoblástica diminuída como a alteração mais precoce e mais consistente da pré-eclâmpsia (17).

De acordo com o estudo de BRONSENS (12), completado mais tarde por SHEPPARD (99), na gestação normal ocorrem duas ondas de invasão trofoblástica retrógrada dos vasos uterinos: a primeira, bem no início da gestação, invade a porção decidual das artérias espiraladas, destruindo o tecido muscular e elástico da camada média vascular, o qual é substituído por material fibrinóide; a segunda onda ocorre entre a 14<sup>a</sup> e 24<sup>a</sup> semanas de gestação, envolvendo os segmentos intramiométriais das artérias espiraladas. Estas alterações fisiológicas produzem artérias placentárias de paredes alteradas com pouca resistência ao fluxo, permitindo, por isso, um aumento significativo da perfusão sangüínea do conceito. DIXON e colaboradores (24), em 1958, e mais tarde ROBERTSON e colaboradores (90, 91, 92) demonstraram que não ocorre esta segunda onda de infiltração trofoblástica em mulheres com pré-eclâmpsia. Desta maneira, as artérias espiraladas destas gestantes continuam mantendo sua parede musculoelástica íntegra, o que resulta em uma resistência ao fluxo sangüíneo placentário que, para ser mantido, necessitará de um aumento na pressão de perfusão, ou seja, hipertensão arterial. Estes fatos induzem a hipótese de que a hipertensão arterial materna que surge após a instalação do defeito vascular placentário seria uma tentativa de manter um fluxo sangüíneo placentário adequado em uma vasculatura mal-adaptada (52).

Tal hipótese é reforçada pelo fato de que gestantes que apresentam as mesmas lesões placentárias acima descritas e que não desenvolvem um quadro clínico de hipertensão arterial têm fetos com crescimento intra-uterino retardado (99), e gestantes com pré-

-eclâmpsia que recebem terapia anti-hipertensiva de maneira constante tendem a ter fetos menores do que quando não se lhes administra drogas hipotensoras (102).

A hipertensão arterial da gestante com pré-eclâmpsia é do tipo vasoespástica, sendo o angioespasmo generalizado a característica fisiopatológica mais marcante destas gestantes (22). HINSELMAN (48), em 1924, descreveu pela primeira vez o vasoespasmo de pacientes com pré-eclâmpsia mostrando alterações no tamanho das arteríolas do leito ungueal com evidência de espasmo segmentar que produzia regiões alternadas de constricção e dilatação. O vasoespasmo, além de promover hipertensão arterial, exerce um efeito nocivo nos vasos, desencadeando lesão endotelial à medida que a circulação na *vasa vasorum* é prejudicada (22). CHESLEY (17), em 1978, mostrou que o vasoespasmo era acompanhado de responsividade pressora aumentada às substâncias vasoconstrictoras endógenas. GANT e colaboradores (36), em 1980, relataram que mesmo semanas antes de o vasoespasmo ser reconhecido clinicamente, pode-se evidenciar resposta vascular aumentada à infusão venosa de angiotensina II e que aquelas grávidas que não desenvolvem pré-eclâmpsia apresentam refratariedade vascular ao efeito hipertensor da angiotensina II.

A refratariedade vascular à infusão de angiotensina II apresentada na gravidez normal é provavelmente mediada pela síntese endotelial de prostaglandinas vasodilatadoras (prostaciclina e prostaglandina E<sub>2</sub>). EVERETT e colaboradores (27) mostraram que a refratariedade vascular à infusão de angiotensina II está abolida quando se utiliza doses altas de indometacina e aspirina. O endotélio vascular das placentas de grávidas hípidas produz uma grande quantidade de prostaglandinas vasodilatadoras, fazendo com que a relação entre estas prostaglandinas e as prostaglandinas vasoconstrictoras (tromboxane A<sub>2</sub>) esteja alterada favoravelmente no sentido das primeiras (40). WALSH (120), em 1985, relatou que a produção de prostaciclina placentária está significativamente diminuída e, a de tromboxane A<sub>2</sub> aumentada em gestantes pré-eclâmplicas. Estas observações indicam que a reatividade vascular pode ser mediada por um delicado equilíbrio na produção e metabolismo destas prostaglandinas vasoativas. FRIEDMAN (33) fez uma extensa revisão do papel das prostaglandinas na pré-eclâmpsia, mostrando indícios de que na pré-eclâmpsia ocorre um desequilíbrio entre prostaglandinas vasodilatadoras e vasoconstrictoras.

ROBERTS e colaboradores (88), em 1989, e HUBEL e colaboradores (52), em 1989, propõem que o tecido placentário pobremente perfundido das pré-eclâmplicas, através do insulto hipóxico, leve à elevação, na circulação materna, de produtos da

peroxidação de lipídios. Estes elementos possuem a propriedade de lesar o endotélio vascular das gestantes, provocando uma diminuição na produção de prostaciclina e do fator de relaxamento do endotélio vascular, determinando vasoconstrição, agregação plaquetária, permeabilidade vascular aumentada e, em última análise, síndrome hipertensiva gestacional.

### 1.3 - Tratamento da Pré-Eclâmpsia

O tratamento da hipertensão arterial induzida pela gravidez permanece, de certo modo, empírico, e fundamenta-se na interrupção da gestação ou, quando isto não for recomendável frente à prematuridade, na prevenção e tratamento das conseqüências maternas da hipertensão arterial grave:

*"De alguma maneira misteriosa a presença dos vilos coriônicos incitam, em certas mulheres, vasoespasmos e hipertensão. Além disso, para efetuar a cura, as vilosidades coriônicas precisam ser expelidas ou removidas cirurgicamente"* (83, p. 83).

Quando o feto for prematuro e o nascimento acarretar grande risco de mortalidade neonatal, a conduta conservadora pode ser adotada. O objetivo do tratamento da grávida com pré-eclâmpsia e feto prematuro deve ser duplo: proteger a gestante das complicações da hipertensão arterial e diminuir o risco de morbidade e mortalidade perinatal. Eventualmente, estes dois objetivos são incompatíveis, pois a diminuição da pressão arterial, mormente se obtida de forma abrupta ou se mantida por longo tempo, pode comprometer a perfusão útero-placentária e pôr o feto em risco de óbito ou crescimento retardado.

O uso de drogas anti-hipertensivas nas grávidas com hipertensão arterial moderada é controverso. Há, segundo revisões feitas por FLETCHER e BULPITT (30), uma carência de estudos clínicos randomizados para ditar as normas de conduta para o tratamento da hipertensão na gravidez. A análise crítica da maioria dos estudos clínicos revela limitações metodológicas importantes. Em geral, os ensaios clínicos ou não são controlados e randomizados ou têm um número pequeno de pacientes, ou incluem pacientes com diferentes tipos de hipertensão arterial (12, 15, 41, 60, 70, 104, 115). Um dos poucos estudos ran-

domizados com um número grande de pacientes foi o publicado em 1987 por SIBAI e colaboradores (102), comparando o uso de labetalol e hospitalização com somente hospitalização em 200 nulíparas com hipertensão e proteinúria diagnosticadas entre a 26<sup>a</sup> e 35<sup>a</sup> semanas de gestação. Embora nas mulheres que receberam Labetalol tenha havido pressões sanguíneas médias menores, não houve diferença entre os grupos para o tempo de prolongamento da gestação, idade gestacional ao nascimento, ou peso ao nascer. A única grande diferença entre os dois grupos foi a incidência duas vezes maior de recém-nascidos com crescimento retardado (19% versus 9%) no grupo tratado com labetalol. Por outro lado, a literatura é unânime quanto à necessidade de tratamento anti-hipertensivo para a paciente com hipertensão arterial grave, em especial nos surtos hipertensivos com níveis iguais ou superiores à 160/110 mmHg.

O risco de óbito materno tem relação estreita com a elevação dos níveis pressóricos. As principais causas de morte materna são: (a) disfunção cerebral (hematoma, edema, isquemia); (b) síndrome de HELLP (hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia); (c) descompensação cardiovascular (edema agudo de pulmão); (d) ruptura de hematoma hepático; (e) coagulação intravascular disseminada (CIVD).

A hemorragia cerebral é considerada a causa direta mais freqüente de óbito materno em pré-eclâmplicas (25). As características desta hemorragia cerebral são as mesmas daquela encontrada nos acidentes vasculares hemorrágicos de pacientes não gestantes com hipertensão grave. Mulheres que morrem com pré-eclâmpsia ou eclâmpsia têm muitas alterações cerebrais patológicas típicas da encefalopatia hipertensiva - microinfartos, necrose arteriolar segmentar e hemorragias microscópicas. É provável que a hemorragia cerebral decorra da lesão arterial diretamente provocada pela elevação da pressão arterial, embora as alterações cerebrais registradas nesses casos não sejam exclusivamente explicadas pelo dano vascular da hipertensão arterial (76). O cérebro humano possui um intrincado mecanismo de auto-regulação para garantir uma taxa constante de perfusão sanguínea, apesar das possíveis flutuações da pressão arterial média (PAM) entre extremos de 60 a 150 mmHg. Esta auto-regulação é obtida por vasoconstrição, quando a pressão aumenta, e por vasodilatação, quando a pressão diminui. Em pacientes normotensos com PAM de 90 mmHg, o limite inferior de auto-regulação é de 60 a 70. Em pacientes hipertensos crônicos ocorre a elevação dos níveis de auto-regulação e a diminuição brusca da pressão arterial, ao invés de melhorar, pode piorar a encefalopatia hipertensiva. Níveis

de PAM superiores a 150 mmHg representam risco de perda da integridade da parede vascular, podendo evoluir para ruptura e hemorragia (110). Esses mecanismos de auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral estão alterados em pacientes com lesão cerebral tanto por hemorragia subaracnóide, convulsões prolongadas, como por pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia (58, 86). Por isso, o nível pressórico de 170/110 mmHg (PAM 130 mmHg) é adotado com o limite a partir do qual deve haver intervenção medicamentosa, objetivando-se manter a pressão arterial diastólica entre 90 e 100 mmHg, evitando-se deste modo o agravamento dos sintomas de encefalopatia hipertensiva (18, 36).

O agente medicamentoso ideal para o tratamento da emergência hipertensiva durante a gravidez deveria agir prontamente e de maneira gradual para reduzir a pressão sanguínea, evitando hipotensão e resposta simpática mediada por barorreflexo, que podem reduzir o fluxo sanguíneo placentário. Além disso, tal droga deveria agir diretamente na vasculatura útero-placentária para reverter o vasoespasmo induzido pelo processo hipertensivo e também ser livre de efeitos adversos tanto para a mãe como para o feto (76).

Até o momento não existe disponível um agente medicamentoso que preencha todas estas características, embora várias drogas administradas de maneira cautelosa tenham sido utilizadas com sucesso em pacientes grávidas.

A hidralazina é um vasodilatador periférico que, usado intravenosamente, tem sido a droga de eleição para a crise hipertensiva no período peripartal, sendo a medicação mais utilizada para este fim nos Estados Unidos da América do Norte. Sua utilização na gravidez tem uma longa história de efetividade e perfil aceitável de efeitos adversos (65, 116, 119). Embora utilizada na gestação desde 1955, seu uso tornou-se difundido a partir de 1975 quando PRITCHARD (82) publicou os primeiros resultados de seu esquema padronizado. Além de efetiva para controlar a hipertensão arterial, a hidralazina tem sido referida como capaz de prevenir a hemorragia cerebral - no Parkland Memorial Hospital (Dallas, Texas, EUA), até 1989, esta medicação foi utilizada para tratar mais de 2.000 gestantes com crise hipertensiva no período periparto, não tendo havido necessidade de uso de outra droga em nenhuma destas pacientes (22).

A hidralazina é um vasodilatador ftalazínico de ação hipotensora. Seu uso intravenoso produz um início de ação em 10 minutos, com pico de atuação dentro de 15 a 20 minutos e meia vida de duas a três horas. Sua ação hipotensora é direta sobre a musculatura

lisa arteriolar, produzindo relaxamento, principalmente nos vasos de resistência, reduzindo deste modo a resistência periférica e a pressão arterial. Além disso, a hidralazina provoca elevação do débito cardíaco, da frequência cardíaca e da demanda de oxigênio para o miocárdio, sendo estes efeitos provavelmente relacionados a um reflexo barorreceptor que aumenta a descarga adrenérgica.

Os estudos de WALLENBURG (119) e GROENENDIJK (42), utilizando cateteres de Swan-Ganz durante a administração intravenosa de hidralazina em primigestas com pré-eclâmpsia, trouxeram um entendimento claro dos efeitos hemodinâmicos desta droga: a pressão diastólica diminuiu em média de 100 mmHg para, aproximadamente, 90 mmHg; a frequência cardíaca aumentou substancialmente, produzindo aumento no débito cardíaco; a pressão da parede capilar pulmonar e o volume de ejeção cardíaco diminuíram. Um fato preocupante foi que o volume urinário diminuiu e muitas pacientes tornaram-se oligúricas. Estas observações suportadas pelo registro posterior de BELFORT e colaboradores (8) ressaltam as implicações terapêuticas da contração de volume, tipicamente observado na pré-eclâmpsia. Estas grávidas, particularmente as com doença grave, podem ser altamente sensíveis à ação hipotensiva dos vasodilatadores. A este respeito ASSALI e colaboradores (2) e KUZNIAR e colaboradores (55) relataram que as pré-eclâmplicas são mais sensíveis à ação hipotensiva da hidralazina do que as grávidas com hipertensão crônica, o que pode ser explicado pelo maior grau de contração de volume nas primeiras. Outros efeitos adversos da hidralazina incluem cefaléia, rubor facial, náuseas e vômitos, diarreia e erupção cutânea (62, 105).

O efeito da hidralazina sobre o fluxo útero-placentário não está bem determinado, tendo a literatura registros tanto de perfusão aumentada como diminuída (61, 64). Estes resultados divergentes podem refletir variações no delineamento dos estudos, na metodologia utilizada para medir o fluxo, na magnitude da queda na pressão sangüínea e na diferença entre espécies. Na avaliação do impacto da terapia vasodilatadora sobre o fluxo placentário é importante lembrar que estas drogas podem provocar ativação simpática reflexa, a qual pode causar vasoconstrição útero-placentária (38).

Vários autores registraram sofrimento fetal agudo após o uso intravenoso de hidralazina (66, 108, 117, 119). Em geral, nestes casos, ou o intervalo de administração da droga foi muito curto (10 minutos) ou o nível de pressão diastólica objetivado foi muito baixo (66). A análise destes estudos em combinação com os registros hemodinâmicos feitos

por WALLENBURG (119) e a constatação de que as alterações da frequência cardíaca fetal após a administração intravenosa de hidralazina podem ser revertidas com uma infusão intravenosa de 0,5 a 1,5 litros de colóide sugerem um papel importante da depleção de volume intravascular na gênese do sofrimento fetal agudo.

Várias outras drogas têm sido testadas como uma alternativa à hidralazina na crise hipertensiva de gestantes. Entretanto, nenhuma delas demonstrou resultados clínicos superiores à hidralazina.

O nitroprussiato de sódio é um potente vasodilatador, tendo sido eventualmente utilizado em gestantes com crise hipertensiva (109). O principal risco de sua utilização é a queda brusca dos níveis pressóricos com possibilidade de óbito fetal. NAULTY e colaboradores (78), utilizando doses elevadas ( $25\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) e por tempo prolongado (60 minutos), observaram elevação significativa dos níveis de cianeto no sangue fetal em ovelhas, com óbito fetal intra-útero. Infusões breves, com doses menores do que  $4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  não tem sido associadas com problemas maternos ou fetais (109). Como regra geral, o nitroprussiato de sódio, na gestação, deve ser reservado para situações raras em que a hipertensão está pondo em risco a vida da gestante e não há resposta à terapia convencional (4).

O diasoxide é um potente vasodilatador arteriolar. Sua utilização na grávida hipertensa, na dose usual de 300 mg em Bolus intravenoso, está com frequência associada a quedas abruptas da pressão arterial materna (79). Embora alguns recomendem como segura a utilização de pequenas doses de 30 a 150 mg a cada 2 a 5 minutos, THIEN (112), em 1980, e SANKAR (95), em 1984, registraram hipotensão significativa em gestantes com doses tão baixas quanto 60 mg. Outros parafefeitos que têm sido relacionados ao uso de diasoxide na gravidez são: inibição de trabalho de parto; retenção de sódio, água e ácido úrico; hiperglicemia na mãe e no recém-nascido; e, quando associada a outros agentes anti-hipertensivos, hipotensão materna irreversível (4, 22).

O labetalol, um inibidor adrenérgico com propriedades beta e alfa bloqueadoras, tem sido usado parenteralmente para controle da hipertensão na gestação (65, 118).

No estudo de MABIE e colaboradores (65), o labetalol diminuiu a pressão sangüínea mais rapidamente e com menos taquicardia associada do que a hidralazina, mas

esta diminuiu a pressão arterial média para níveis seguros mais efetivamente. Uma preocupação em relação a drogas como o labetalol é que estudos em ovelhas indicam que parece importante a manutenção dos mecanismos adrenérgicos intactos para a resposta compensatória do feto à hipoxia (53, 54).

Nos últimos dez anos, os bloqueadores dos canais de cálcio têm surgido como um grupo de drogas com papel importante no tratamento da hipertensão arterial. Como a contração da musculatura lisa vascular é dependente da concentração de  $\text{Ca}^{++}$  livre intracelular, a inibição dos movimentos do  $\text{Ca}^{++}$  através de membrana celular diminui a quantidade total de  $\text{Ca}^{++}$  intracelular, leva ao relaxamento da musculatura lisa dos vasos, queda da pressão arterial e, por conseguinte, a diminuição na resistência vascular periférica (57).

A contração e o relaxamento da musculatura lisa uterina são também dependentes da concentração de  $\text{Ca}^{++}$  livre intracelular. A ação de drogas que estimulam a contratilidade muscular uterina, como as prostaglandinas  $\text{F}_{2\alpha}$  e a ocitocina, faz-se através da libertação do cálcio intracelular. Por outro lado, agentes que causam uma diminuição do cálcio livre intracelular, como os agonistas  $\beta$  adrenérgicos e os bloqueadores dos canais de cálcio, produzem relaxamento uterino. Como as artérias do miométrio dependem também do  $\text{Ca}^{++}$  livre intracelular para sua ação contrátil, os bloqueadores dos canais de cálcio podem produzir vasodilatação uterina, tendo como consequência hemodinâmica uma elevação na perfusão uterina (31, 67). Os efeitos da nifedipina sobre o fluxo sanguíneo placentário em modelos animais, tanto normotensos como hipertensos, não estão bem definidos (46, 116). A capacidade dos antagonistas do cálcio em produzirem relaxamento da musculatura lisa uterina têm sido usada com sucesso para supressão da contratilidade do útero no trabalho de parto pré-termo, sem registro de complicações fetais (39, 85, 114).

A nifedipina é um derivado diidropiridínico com sítio de ação principal nas arteríolas. Faz parte da classe dos bloqueadores dos canais lentos de cálcio e diminui a tensão produzida pela ativação contrátil do músculo liso de leitos vasculares periféricos e coronarianos (11). No manejo das urgências hipertensivas, a nifedipina vem sendo utilizada desde há cerca de 20 anos, sendo referida como eficaz e segura quando administrada tanto por via oral como sublingual, embora ela não seja bem absorvida pela mucosa bucal (37, 44, 104). A ação hipotensora da nifedipina é obtida em 90% dos pacientes com doses entre 10

a 20 mg. Seu início de ação é verificado em 5 a 10 minutos após a administração, com pico máximo de ação entre 40 a 60 minutos (43, 44, 104).

McALLISTER (71), em 1986, estudou a farmacodinâmica e a farmacocinética da nifedipina para avaliar a melhor via de sua administração: após o uso sublingual os níveis plasmáticos surgiram em 5 a 10 minutos, com pico máximo em 25 a 30 minutos. Após a via oral, os níveis plasmáticos só foram detectados a partir de 10 minutos, com pico máximo em 20 a 25 minutos. O pico plasmático medido após a administração por via oral foi duas vezes maior do que o verificado após o uso sublingual.

Estudos hemodinâmicos com monitorização invasiva demonstraram que a nifedipina produz aumento da frequência cardíaca e do débito cardíaco. Estas alterações foram acompanhadas por aumentos transitórios na noradrenalina e na renina plasmáticas, o que sugere ativação barorreflexa em resposta à diminuição na resistência periférica sistêmica (51, 80).

Os estudos sobre o uso da nifedipina para tratamento de episódios agudos de hipertensão arterial na gravidez começaram a ser divulgados em 1984, quando WALTERS e REDMAN (121) avaliaram o efeito da nifedipina via oral em 21 mulheres com HA aguda durante a gravidez e o puerpério. Nos cinco primeiros casos foram utilizados 5 mg e após 10 mg do fármaco. Os autores registraram um bom controle da PA em todos, exceto em um caso, e não houve registros de desacelerações da FCF na cardiocotografia (CTG).

Em 1986, no VI Congresso Internacional da Sociedade Internacional para Estudo de Hipertensão na Gravidez, GREER e colaboradores (41) relataram resultados satisfatórios com o uso da nifedipina como droga de segunda linha no tratamento anti-hipertensivo de hipertensão induzida pela gestação na forma grave, e URANGA e colaboradores (115) tiveram resultados semelhantes com o uso da nifedipina para o tratamento da hipertensão grave na gestação.

Em 1987, CABRAL e colaboradores (15) utilizaram 10 mg de nifedipina sublingual em 15 gestantes com episódios agudos de hipertensão arterial. Houve controle adequado da hipertensão arterial, mas não foi feita avaliação cardiotocográfica.

Em 1988, MATHIAS e colaboradores (70) relataram controle satisfatório da PA em duas múltiparas com crises hipertensivas refratárias ao tratamento com hidralazina. Não

foram notadas desacelerações da FCF na cardiocotografia, e os parâmetros maternos não foram significativos. Ainda em 1988, LINDOW e colaboradores (60) estudaram com técnica de radioisótopos o efeito da nifedipina suglingual na circulação útero-placentária de nove grávidas com HA grave e moderada. O estudo foi controlado por placebo; houve diminuição significativa e segura da PA e a circulação útero-placentária se mostrou preservada.

Em 1989, SEABE e colaboradores (96) avaliaram um grupo homogêneo de 33 primigestas proteinúricas com hipertensão arterial aguda grave, comparando de maneira randomizada, o efeito de 10 mg de nifedipina via oral com o de 6,25 mg de hidralazina intravenosa. Houve controle satisfatório da PA nos dois grupos. Em um caso do grupo da nifedipina houve hipotensão materna e desaceleração fetal. As duas drogas foram consideradas semelhantes, com a nifedipina mostrando um início de ação mais precoce sobre a pressão sistólica. Um possível viés deste estudo foi o fato de que os autores infundiram uma solução intravenosa previamente ao estudo, com o objetivo de elevar a pressão venosa central (PVC) para 5 cm H<sub>2</sub>O. Tal fato pode ter prevenido ou mascarado possíveis quedas abruptas na pressão arterial.

HANRETTY e colaboradores (45), no mesmo ano, avaliaram por doppler-  
fluxometria o fluxo sanguíneo nas artérias umbilicais e uterinas de nove grávidas com pré-eclâmpsia grave que receberam 20 mg de nifedipina de liberação lenta para tratamento da hipertensão arterial. Os fluxos sanguíneos mantiveram-se preservados nestes vasos após a administração da medicação.

Em 1990, PIRHOMEN e colaboradores (81) estudaram o efeito a curto prazo de 20 mg de nifedipina via oral na hemodinâmica materna e fetal de 12 mulheres com HA induzida pela gravidez. Não foram observadas alterações nos padrões de fluxo sanguíneo tanto nas artérias umbilicais como nas artérias cerebrais médias dos fetos. LURIE e colaboradores (63) avaliaram, neste mesmo ano, o efeito da diminuição da pressão sanguínea com 10 mg de nifedipina sublingual sobre a frequência cardíaca fetal de 51 gestantes com HA induzida pela gestação na forma grave. Foi alcançado um controle ótimo da pressão arterial, sem registros de anormalidade na cardiocotografia.

BARTON e colaboradores (6), neste mesmo ano, publicaram um estudo randomizado e duplo cego comparando 10 mg de nifedipina via oral a cada 4 horas com placebo, durante o pós-parto de 31 pacientes com pré-eclâmpsia grave. No grupo que usou nifedipina

houve um débito urinário significativamente maior e uma PAM menor. Não houve diferença entre os dois grupos quanto ao nível médio da PAD ou PAS ou necessidade de uso de hidralazina para controle de hipertensão arterial.

ATALLAH e colaboradores (3) compararam de maneira randomizada e controlada os efeitos da nifedipina via oral e hidralazina intravenosa no controle da crise hipertensiva em 16 gestantes. Os autores administraram 5 mg de nifedipina ou hidralazina inicialmente e 10 mg posteriormente quando a resposta não fosse adequada. Houve piora das condições fetais à avaliação cardiotométrica em um caso de cada grupo. A piora foi transitória com recuperação fetal após medidas de expansão plasmática materna com solução salina em ambos os casos.

BRUNO e colaboradores (14) avaliaram, de maneira randomizada, duplo cega e controlada com placebo, os efeitos de 10 ou 20 mg de nifedipina oral e de 5 ou 10 mg de hidralazina intravenosa no tratamento da hipertensão arterial grave de 19 gestantes. Nesse estudo as duas drogas mostraram-se semelhantes e eficazes para o controle da hipertensão arterial. Não houve piora fetal à avaliação cardiotocográfica em nenhum caso nos dois grupos. Os autores concluíram que a nifedipina pode constituir-se em uma alternativa eficaz e segura à hidralazina no tratamento dos episódios agudos de hipertensão grave na gestação.

No VII Congresso da Sociedade Internacional para o Estudo de Hipertensão na Gravidez, ocorrido em Perugia, Itália, no ano de 1990, vários autores relataram suas experiências com o uso da nifedipina em gestantes com hipertensão arterial:

– BONNIN e colaboradores (10) estudaram 21 gestantes com HA moderada, avaliando os efeitos da nifedipina ou do atenolol via oral sobre o fluxo sanguíneo de vasos placentários e fetais. Nem a nifedipina e nem o atenolol induziram modificações significativas nos índices de resistência dos vasos estudados.

– CIRARU-VIGNERON e colaboradores (20) compararam de maneira randomizada os efeitos da nifedipina com os do atenolol em gestantes com HA moderada. A nifedipina mostrou-se eficaz e semelhante ao atenolol no tratamento da HA.

– COSCI e colaboradores (21), em um estudo não controlado e não randomizado, compararam a atuação da nifedipina com a metildopa em 50 gestantes com HA moderada

e grave de diversas etiologias. A nifedipina mostrou-se mais eficaz do que a metildopa no controle da HA.

– MERREL e colaboradores (73) avaliaram os efeitos da administração sublingual em gotas de nifedipina sobre a pressão arterial de 12 gestantes com HA grave. Os autores concluíram que esta forma de administração controla razoavelmente a HA sem sinais de comprometimento do fluxo útero-placentário como avaliado por dopplerfluxometria.

– MORETTI e colaboradores (75) estudaram os efeitos da terapia crônica com nifedipina em 31 pacientes com pré-eclâmpsia e fetos prematuros sobre os fluxos sanguíneos de vasos fetais e placentários. Os autores não notaram diferenças significativas nos índices de resistência avaliados antes e após a terapia com nifedipina.

– SAMMOUR e colaboradores (94) avaliaram a eficácia e a segurança da nifedipina em 34 gestantes com HA moderada e grave, comparando-a com 37 grávidas hipertensas em terapia anti-hipertensiva. A nifedipina mostrou-se mais efetiva do que a ausência de tratamento anti-hipertensivo, tanto para reduzir a PA como para prolongar o tempo de gestação. No grupo da nifedipina, as avaliações do fluxo sanguíneo placentário e fetal por dopplerfluxometria foram semelhantes antes e após o tratamento.

– TRANQUILLI e colaboradores (113) compararam a atuação da nifedipina com a metildopa em 58 gestantes com HA leve sem proteinúria. As duas drogas foram semelhantes no controle da HA.

– ZEREFOS e colaboradores (122) observaram os efeitos da nifedipina via oral (10-20 mg 3 vezes/dia) em 18 pacientes com HA induzida pela gravidez ou pré-eclâmpsia. Em seis pacientes houve necessidade de associar-se propanolol. Os autores concluíram que a nifedipina sozinha ou associada ao propanolol, desde que sob constante vigilância fetal, pode ser administrada com segurança para gestantes com HA.

Em 1991, PAZEY e colaboradores (84) publicaram um estudo no qual analisaram de maneira randomizada, duplo-cega e controlada por placebo, o efeito de 5 mg de nifedipina sublingual sobre a PA materna e sobre o fluxo da artéria umbilical fetal de gestantes com HA. A dose de 5 mg de nifedipina produziu uma queda significativa da PA materna 30 minutos após sua administração, sem alterações significativas do fluxo sanguíneo fetal.

FENAKEL e colaboradores (28) publicaram em 1991 um estudo clínico randomizado com 49 pacientes com pré-eclâmpsia grave e fetos prematuros, comparando o uso da nifedipina (40-120 mg por dia) via oral com a hidralazina (80-120 mg) via oral. Os autores observaram, no grupo da nifedipina, um melhor controle da HA, uma menor incidência de sofrimento fetal agudo e um menor tempo dispendido em internação na UTI Neonatal.

Embora desde o primeiro estudo de WALTERS e REDMAN (121) vários pesquisadores tenham observado os efeitos da nifedipina em grávidas hipertensas, as informações quanto a sua efetividade e segurança na gravidez ainda são escassas (4), pois, em geral, estes estudos ou apresentam um número pequeno de pacientes, ou incluem grávidas com HA crônica e pré-eclâmpsia ou não são controlados (3, 14, 15, 41, 60, 70, 104, 113).

Além de estudar o efeito da nifedipina em um grupo homogêneo de pacientes que apresentem pré-eclâmpsia, é importante também observar o efeito da associação entre sulfato de magnésio e nifedipina, já que existem registros de hipotensão grave e bloqueio muscular com esta associação (47, 107).

A necessidade de realização do presente trabalho reside na importância de encontrar-se uma opção confiável e segura à hidralazina no controle da crise hipertensiva das pré-eclâmplicas. Esta necessidade é ainda mais relevante em nosso meio, pois, no Brasil, a hidralazina não é comercializada na forma injetável. Somente alguns hospitais, de nível terciário de atenção de saúde, conseguem obter esta droga mediante solicitação à indústria farmacêutica.

## 2 - OBJETIVOS

## 2 - OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo são:

- avaliar a eficácia do uso da nifedipina via oral no tratamento anti-hipertensivo de gestantes com pré-eclâmpsia;
- comparar a eficácia da nifedipina via oral com hidralazina injetável no tratamento anti-hipertensivo de gestantes com pré-eclâmpsia;
- avaliar e comparar os parâmetros maternos e fetais de ambas as drogas;
- observar o efeito do uso simultâneo entre nifedipina e sulfato de magnésio em gestantes com pré-eclâmpsia.

### 3 - PACIENTES E MÉTODOS

### 3 - PACIENTES E MÉTODOS

#### 3.1 - Pacientes

O estudo foi realizado entre 1988 e 1991 com pacientes internadas no Centro Obstétrico dos seguintes hospitais de Porto Alegre:

- Hospital de Clínicas de Porto Alegre;
- Hospital Nossa Senhora da Conceição;
- Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas.

Foram avaliadas no estudo 37 primigestas com hipertensão arterial grave e proteinúria. As pacientes foram divididas de maneira randomizada em dois grupos: grupo A (n = 17); as pacientes receberam uma injeção intravenosa (iv) de hidralazina e uma cápsula de placebo via oral. Grupo B (n = 20); as pacientes receberam uma cápsula de nifedipina (10 mg) via oral e uma injeção intravenosa de placebo. Todas as gestantes foram avaliadas de maneira duplo-cega.

Os critérios de inclusão no estudo foram:

- primigestação;
- primeiro episódio hipertensivo após a 20ª semana de gestação;
- pressão arterial diastólica (PAD) de pelo menos 110 mmHg, mantida após 60 minutos de observação com a paciente em repouso em decúbito lateral esquerdo;
- proteinúria significativa: pelo menos 300 mg em coleção de urina de 24h ou no mínimo 3 cruces medida com fita reagente (comburtest);
- início da proteinúria significativa após a 20ª semana de gestação;
- feto vivo.
- idade gestacional de 28 semanas ou mais.

Os critérios de exclusão do estudo foram:

- uso de medicação anti-hipertensiva, que não as do protocolo de estudo, exceção feita ao sulfato de magnésio, quando indicado por motivo obstétrico;

- sofrimento fetal agudo verificado antes do início do estudo (administração da droga);
- qualquer outro problema clínico, cirúrgico ou obstétrico prévios ao início do estudo.

Nas situações em que a paciente preenchesse os critérios acima, o plantão médico do Centro Obstétrico chamava a mim através de sistema de sobre-aviso, com o uso de "BIP". Enquanto aguardava a chegada deste, a paciente era colocada em decúbito lateral esquerdo (DLE), iniciando-se uma infusão intravenosa de soro glicosado a 5% em velocidade de 20 gotas por minuto. Simultaneamente, começava-se um registro contínuo de monitorização eletrônica fetal por cardiotocografia externa de repouso.

Ao chegar ao Centro Obstétrico, eu explicava à gestante os objetivos do trabalho e a metodologia da pesquisa. Após obtido o consentimento verbal da paciente, os critérios de inclusão e exclusão eram verificados novamente.

Caso não houvessem sido pedidos nas últimas 24 horas, os seguintes testes laboratoriais eram então solicitados: (a) ácido úrico sérico; (b) creatinina plasmática; (c) exame qualitativo de urina (EQU); (d) proteinúria de 24h.

A proteinúria era também medida à beira do leito por fita reagente.

### 3.2 - Métodos

As pacientes foram incluídas, de maneira randomizada, em um dos dois grupos. O placebo de nifedipina foi fornecido pelo laboratório Bayer e consistia de uma cápsula idêntica à do produto ativo com uma geléia inerte e de sabor semelhante em seu interior. O placebo de hidralazina era constituído por solução salina fisiológica.

O sorteio era feito por sistema de envelopes. Cada envelope continha em seu interior ou uma cápsula de placebo de nifedipina mais uma instrução para administrar uma solução de 5 mg (1 ml) intravenosa de hidralazina (apresolina-CIBA) (grupo A), ou uma cápsula de 10 mg de nifedipina (Adalat - BAYER) mais uma instrução para administrar iv 1 ml de solução salina fisiológica (grupo B). A cada envelope estava anexado um outro com

o mesmo conjunto de medicamento e placebo, para ser utilizado na eventual necessidade de reforço na dose anti-hipertensiva. A randomização era feita pela enfermeira responsável pela administração dos medicamentos. Os envelopes eram retirados aleatoriamente de dentro de uma caixa que continha inicialmente a mesma quantidade de envelopes para cada grupo. Nem eu nem a paciente conhecíamos a droga que estava sendo utilizada. A nifedipina era dada por via oral na dose de 10 mg e a hidralazina era administrada iv na dose de 5 mg. Tanto a droga ativa como o placebo eram dados simultaneamente à gestante. O momento da aplicação do medicamento era assinalado no papel de registro de CTG. A cardiotocografia era mantida por 30 minutos após a administração do agente hipotensor.

Os registros de pressão arterial, frequência de pulso materno e frequência cardíaca fetal eram feitos imediatamente antes de administrar a droga (momento zero) e ao 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90 e 120 minutos após. A pressão arterial era medida utilizando-se um esfigmomanômetro aneróide manual (Marca B-D) utilizando-se a fase IV de Korotkov para a PAD.

Durante toda a observação, a paciente era mantida em DLE e era orientada para referir todo o tipo de sintomatologia.

Quando, após 30 minutos da administração da droga, a PAD ainda permanecesse  $\geq 110$  mmHg, droga e placebo eram repetidos e a observação mantida por mais 120 minutos.

Foi considerada como resposta satisfatória do medicamento a obtenção de uma PAD  $\leq 100$  e acima de 80 mmHg ou uma pressão arterial média (PAM) abaixo de 125 e acima de 90 mmHg.

A conduta obstétrica em relação à paciente era tomada pelo plantão obstétrico sem minha interferência.

Só ao final da observação é que a enfermeira revelava a mim a droga que havia sido utilizada.

Os traçados de CTG eram sempre avaliados pelo mesmo médico que não sabia que tipo de medicamento havia sido administrado. Para esta análise utilizou-se o índice cardiotocométrico de BEHLE e ZUGAIB (7). O escore de cardiotocografia era calculado antes e após a administração da droga.

Do prontuário médico foram anotados os dados referentes à paciente e ao recém-nascido, conforme o seguinte:

- cor da pele, idade materna e semanas de gestação. A idade gestacional era avaliada pela data da última menstruação e, sempre que possível, por estudo ecográfico;
- exames laboratoriais; creatinina plasmática, ácido úrico sérico, proteinúria de 24h e EQU;
- tipo de parto: vaginal ou cesáreo;
- características do recém-nascido: Apgar no 1º e 5º minutos, peso ao nascer, morbidade e mortalidade neonatal.

### 3.3 - Análise Estatística

Para análise estatística foram utilizados os seguintes testes: teste t, de Student; teste do qui-quadrado; teste de probabilidade exato de Fischer e correção de Bonferroni para testes t múltiplos. O nível de significância estabelecido foi de 5% ( $p < 0,05$ ). Os dados estão apresentados como médias mais ou menos dois desvios-padrão.

O teste t de Student foi utilizado para as seguintes variáveis:

- idade das pacientes;
- idade gestacional;
- proteinúria;
- ácido úrico (uricemia);
- creatinina.

Os testes do qui-quadrado ou exato de Fischer, para as seguintes variáveis:

- cor da pele das pacientes;
- idade das pacientes;
- sintomas antes e após a droga;
- uso de sulfato de magnésio;
- proteinúria de 24h;

- creatinina (creatininemia);
- cardiotocografia antes e após a droga;
- necessidade de reforço da dose;
- tipo de parto;
- índices de Apgar;
- peso dos recém-nascidos;
- pressão arterial;
- frequência de pulso materno;
- mortalidade neonatal.

A correção de Bonferroni para testes t Múltiplos foi utilizada para avaliar a frequência de pulso materno.

#### 4 - RESULTADOS

## 4 - RESULTADOS

### 4.1 - Características Gerais

Foram estudadas 37 pacientes, 17 no grupo da hidralazina (grupo A) e 20 no grupo da nifedipina (grupo B). Cada paciente entrou no estudo somente uma vez.

Na tabela 1 pode-se constatar que ambos os grupos têm características semelhantes quanto à raça, idade, grau de proteinúria, nível plasmático de ácido úrico e creatinina e idade gestacional.

TABELA 1

CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS QUANTO À RAÇA, IDADE, GRAU DE PROTEINÚRIA, NÍVEL DE ÁCIDO ÚRICO E CREATININA E IDADE GESTACIONAL

	Grupo A (Hidralazina) ( N = 17 )	Grupo B (Nifedipina) ( N = 20 )
Raça (branca/negra)	12 / 5	15 / 5
Idade (anos)	23 ± 6	21 ± 4
Proteinúria (g/24h)	3,2 ± 4,3	2,8 ± 5
Ácido úrico (mg/dl)	6,4 ± 1,4	6,6 ± 1
Creatinina (mg/dl)	0,8 ± 0,2	1,2 ± 1,5
Idade Gestacional (semanas)	36 ± 2,3	36 ± 2,5

(NS P > 0,05)

Em relação à distribuição por cor da pele, no grupo A havia 12 brancas e 5 negras; no grupo B havia 15 brancas e 5 negras (p > 0,05).

A média de idade do grupo A foi de  $23 \pm 6$  anos; no grupo B foi de  $21 \pm 4$  anos ( $p > 0,05$ ).

O grau de proteinúria de 24h nas pacientes do grupo A foi de  $3,2 \pm 4,3$  g). Nas do grupo B, de  $2,8 \pm 5,0$  g ( $p > 0,05$ ).

O nível plasmático de ácido úrico foi de  $6,4 \pm 1,4$  mg/dl nas pacientes do grupo A e de  $6,6 \pm 1,0$  mg/dl nas do grupo B ( $p > 0,05$ ).

O nível plasmático de creatinina foi de  $0,8 \pm 0,2$  mg/dl nas pacientes do grupo A e de  $1,2 \pm 1,5$  mg/dl nas do grupo B ( $p > 0,05$ ).

A média da idade gestacional nas pacientes do grupo A foi de  $36 \pm 2,3$  semanas e nas do grupo B foi de  $36 \pm 2,5$  semanas ( $p > 0,05$ ).

#### 4.2 - Estudo da Pressão Arterial

A pressão arterial foi estudada em intervalos de minutos e analisada quanto ao nível sistólico (PAS), diastólico (PAD) e de pressão arterial média (PAM), início de ação e tempo de efeito hipotensor máximo.

Nas tabelas 2, 3 e 4 estão apresentadas a cada momento do estudo a PAM, PAS e PAD das pacientes do grupo A. Nove das 17 pacientes deste grupo necessitaram uma dose adicional de 5 mg de hidralazina, por falta da resposta desejada. O reforço foi administrado no 35<sup>o</sup> minuto após a primeira dose.

TABELA 2

**PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (mmHg) DAS PACIENTES DO GRUPO A (HIDRAZALINA) A CADA MOMENTO DO ESTUDO**

Caso nº	Intervalos (minutos)																			
	Dose Inicial											Dose de Reforço*								
	Basal	5	10	15	20	30	40	50	60	90	120	5	10	15	20	30	40	50	90	120
1	120	117	103	103	103	103	103	103	103	110	100									
2	127	113	113	113	113	113						103		107		110		113		103
3	147	147	137	113	130	130						130	123	120	117	115	115	115		113
4	140	133	133	133	133	127						127	110	107	110	103	100	100	110	107
5	140	133	100	117	120	100	97	100	100	110	103									
6	137	133	133	123	123	123						123	120	123	123	120	120	113	100	117
7	137	120	113	107	100	100	100	100	107		107									
8	127	130	140	123	123	123						123	123	107	107	107				107
9	140	127	130	120	113	110	100	117	110	117	104									
10	137	137	137	127	130	127						137	83	72	100	100	107	107	107	110
11	130	117	113	117	113	107	107	107	107	107	93									
12	130	120	123	130	133	123						127	130	130	127	120	113	107	100	107
13	143	137	133	133	147	123						133	123	127	123	117	120	117	117	113
14	133	130	120	120	120	118	118	113	107	113	107									
15	150	143	140	133	143	143						147	136	133	113	107	103	103		120
16	123	123	120	107	116	108	107	103	103	103	93									
17	153	153	140	137	137	127	120	117	110	107	107									

\* O reforço foi administrado no 35º minuto, nos casos com resposta insatisfatória à dose inicial.

TABELA 3

**PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg) DAS PACIENTES DO GRUPO A (HIDRAZALINA) A CADA MINUTO ESTUDADO**

Caso nº	Intervalos (minutos)																			
	Dose Inicial											Dose de Reforço*								
	Basal	5	10	15	20	30	40	50	60	90	120	5	10	15	20	30	40	50	90	120
1	140	130	130	130	140	130	130	130	140	120	120									
2	160	140	140	140	140	140						130		140		140		140		130
3	180	180	170	170	160	160						160	150	150	150	145	145	145		140
4	180	160	160	160	180	160						160	150	140	150	150	140	140	150	140
5	180	180	140	150	160	140	130	140	140	150	140									
6	170	160	160	160	150	150						150	140	150	150	140	140	140	140	140
7	170	140	140	140	120	120	120	120	130		140									
8	160	170	180	160	160	160						170	170	140	140	140	140			160
9	180	180	170	160	160	150	140	150	130	150	130									
10	170	170	170	160	170	160						140	130	115	140	140	140	140	140	130
11	170	150	140	140	140	140	140	140	140	140	120									
12	170	160	170	170	175	170						160	170	180	170	160	160	140	130	140
13	170	170	160	160	160	180						160	150	160	150	150	150	150	150	140
14	180	170	160	160	160	155	155	140	140	140	140									
15	190	190	180	180	190	190						190	200	190	180	180	160	150	170	160
16	150	150	140	140	150	145	140	130	130	130	120									
17	200	200	190	190	190	180	160	150	150	140	140									

\* O reforço foi administrado no 35º minuto, nos casos com resposta insatisfatória à dose inicial.

TABELA 4

**PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg) DAS PACIENTES DO GRUPO A (HIDRAZALINA) A CADA MOMENTO DO ESTUDO**

Caso nº	Intervalos (minutos)											Dose de Reforço*								
	Basal	Dose Inicial										Dose de Reforço*								
	5	10	15	20	30	40	50	60	90	120	5	10	15	20	30	40	50	90	120	
1	110	110	90	90	90	85	90	90	90	95	90									
2	110	100	100	100	100	110						90		90		95		100		90
3	130	130	120	115	115	115						115	110	105	100	100	100	100	100	100
4	120	120	120	120	110	110						110	90	90	90	90	80	80	90	90
5	120	110	80	100	100	80	80	80	90	85										
6	120	120	120	110	110	110						110	110	110	110	110	100	95	110	
7	120	110	100	90	90	90	90	90	95	90										
8	110	110	120	105	105	110						100	100	90	90	90	90			80
9	120	100	100	100	95	90	80	100	100	100	95									
10	120	120	120	110	110	110						80	60	50	80	80	90	90	90	100
11	110	100	100	100	105	100	90	90	90	90	80									
12	110	100	100	110	120	120						110	110	105	105	100	90	90	85	90
13	130	120	120	120	120	130						120	110	110	110	100	105	100	100	100
14	110	110	100	100	100	100	100	100	90	100	90									
15	130	120	120	110	120	120						120	110	110	110	90	80	80	100	100
16	110	110	110	90	100	90	90	90	90	90	80									
17	130	130	115	110	110	100	100	100	90	90	90									

\* O reforço foi administrado no 35º minuto, nos casos com resposta insatisfatória à dose inicial.

Somente uma paciente do grupo A (caso nº 6) não apresentou a resposta desejada aos 120 minutos após a administração do reforço. Duas gestantes deste grupo (nº 8 e 15), mantiveram PAS igual a 160 mmHg 120 minutos após a dose de reforço. Embora um destes casos (nº 8) não tenha apresentado nenhuma queda na PAS, o outro (nº 15) iniciou o estudo com um PAS de 190 mmHg, tendo, portanto, mostrado uma redução de 30 mmHg. Uma paciente deste grupo (caso nº 10) apresentou uma PA de 115/50 mmHg 15 minutos após a dose de reforço. Esta pressão arterial significou uma queda de 55 mmHg na PAS e 70 mmHg na PAD; ao final do estudo, a PA desta paciente estava em 130/100 mmHg, não tendo sido registrado à cardiocografia nenhuma repercussão fetal.

Nas tabelas 5, 6 e 7 estão apresentados a cada momento do estudo a PAM, PAS e PAD das pacientes do grupo B (nifedipina). Seis das 20 gestantes estudadas necessitaram uma dose de reforço de 10 mg de nifedipina para obter-se a resposta desejada. Nenhuma paciente deste grupo manteve PAD  $\geq$  110 mmHg e/ou PAS  $\geq$  160 mmHg 120 minutos após a administração da medicação.

**TABELA 5**  
**PRESSÃO ARTERIAL MEDIAL (mmHg) DAS PACIENTES DO GRUPO B (NIFEDIPINA) A CADA MOMENTO DO ESTUDO**

Caso n°	Intervalos (minutos)																			
	Dose Inicial											Dose de Reforço*								
	Basal	5	10	15	20	30	40	50	60	90	120	5	10	15	20	30	40	50	90	120
1	150	150	147	133	120	127						123	113	107	107	103	103	103	103	103
2	137	137	130	117	103	103	103	95	93		93									
3	140	130	130	130	127	123						123	127	127	118	115	115	115	127	118
4	140	137	130	113	108	103	103	107	100	88	107									
5	125	127	123	121	132	122						124	123	115	115	103	113	113	114	110
6	133	117	103	95	90	93	93	107	107	107	113									
7	123	120	113	115	113	117	117	117	113	107	110									
8	143	133	125	133	130	123						127	127	117	123	123	123	113	113	113
9	126	123	110	117	117	100	113	113	107	107	107									
10	127	126	113	103	107	110	117	108	108	108	108									
11	123	130	115	115	115	112	183	107	120	107	107									
12	130	127	117	117	117	107	107	107	100	110	100									
13	137	140	130	125	113	113	117	117	113	110	107									
14	137	137	112	83	97	100	93	90	8	87	83									
15	137	100	133	147	143	147						133	147	127	140	130	123	123	127	107
16	140	127	143	140	127	133						140	123	120	120	120	117	113	113	113
17	137	133	130	113	123	133	140	137	117	100	100									
18	150	143	150	140	130	123	120	127	123	123	120									
19	140	140	130	123	130	120	123	127	127	127	120									
20	133	130	130	127	120	123	117	100	107	107										

\* O reforço foi administrado no 35º minuto, nos casos com resposta insatisfatória à dose inicial.

**TABELA 6**  
**PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg) DAS PACIENTES DO GRUPO B (NIFEDIPINA) A CADA MOMENTO DO ESTUDO**

Caso n°	Intervalos (minutos)																			
	Dose Inicial											Dose de Reforço*								
	Basal	5	10	15	20	30	40	50	60	90	120	5	10	15	20	30	40	50	90	120
1	190	190	180	160	140	150						150	140	135	135	130	130	130	130	130
2	170	170	160	150	130	130	130	125	120	120	130									
3	180	170	170	160	140	150						160	160	160	145	145	145	145	180	155
4	180	180	170	140	135	130	130	140	140	110	140									
5	155	150	150	145	155	155						150	150	145	145	120	140	140	145	140
6	160	150	130	125	110	125	120	140	140	140	140									
7	160	150	140	140	145	140	150	150	140	160	150									
8	170	160	155	160	160	150						150	150	150	145	140	140	140	140	140
9	150	150	150	150	140	140	140	140	140	140	140									
10	160	170	130	140	150	150	145	145	145	145	145									
11	150	170	145	145	145	145	180	140	160	150	140									
12	150	160	150	150	150	140	140	140	140	150	140									
13	190	180	170	165	140	140	150	150	150	150	140									
14	170	170	125	110	120	120	110	110	100	110	110									
15	170	200	180	170	180							160	180	180	180	170	170	180	165	140
16	180	190	180	160	180							180	160	160	160	150	140	140	140	140
17	170	160	160	140	170	180	180	170	150	140	140									
18	190	190	200	180	170	170	160	180	170	170	160									
19	180	180	170	170	170	160	170	180	180	180	160									
20	160	170	170	160	160	160	150	150	140	140	140									

\* O reforço foi administrado no 35º minuto, nos casos com resposta insatisfatória à dose inicial.

**TABELA 7**  
**PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg) DAS PACIENTES DO GRUPO B (NIFEDIPINA) A CADA MOMENTO DO ESTUDO**

Caso nº	Intervalos (minutos)																				
	Dose Inicial												Dose de Reforço*								
	Basal	5	10	15	20	30	40	50	60	90	120										
1	130	130	120	110	115	120							110	100	95	95	90	90	90	90	90
2	120	120	115	100	90	90	90	80	80	80	85										
3	120	110	110	110	105	110							105	110	110	110	100	100	100	100	100
4	120	115	110	100	95	90	90	90	80	75	90										
5	110	115	110	110	120	110							110	110	100	100	95	100	100	95	95
6	120	100	90	80	80	80	80	90	90	90	100										
7	115	105	100	100	100	100	100	100	90	90	90										
8	130	120	110	120	115	110							115	115	110	115	115	115	100	100	100
9	115	110	90	100	100	90	100	90	90	90	90										
10	110	105	100	90	90	90	90	100	90	90	90										
11	110	110	100	100	100	95	110	90	100	90	90										
12	120	110	100	100	100	90	90	90	80	90	80										
13	110	120	110	105	100	100	100	100	95	90	90										
14	120	120	105	85	85	90	85	80	80	75	70										
15	120	140	110	130	130	130							120	130	100	120	110	100	100	90	90
16	120	110	120	120	110	110							120	105	100	100	100	100	100	100	100
17	120	120	115	100	100	110	120	100	100	80	80										
18	130	120	125	120	110	100	100	100	100	100	100										
19	120	120	110	100	110	100	100	100	100	100	100										
20	120	110	110	110	110	100	105	100	90	90	90										

\* O reforço foi administrado no 35º minuto, nos casos com resposta insatisfatória à dose inicial.

As médias das pressões diastólica, sistólica e arterial média antes e após a aplicação das drogas, em ambos os grupos, estão representadas na tabela 8.

**TABELA 8**

**MÉDIAS DAS PRESSÕES SANGÜÍNEAS ANTES E 120 MINUTOS APÓS OS TRATAMENTOS COM HIDRALAZINA OU NIFEDIPINA**

		Grupo A (Hidralazina) (N = 17)	Grupo B (Nifedipina) (N = 20)
Pressão Arterial Média	Antes	136 ± 9	135 ± 8
	Após	106 ± 7*	109 ± 10*
Pressão Arterial Diastólica	Antes	118 ± 8	119 ± 6
	Após	92 ± 8*	91 ± 8*
Pressão Arterial Sistólica	Antes	172 ± 14	169 ± 13
	Após	137 ± 12*	141 ± 11*

\* Pressões sangüíneas antes e após tratamento. Hidralazina versus Nifedipina (NS p > 0,05)

No grupo A (hidralazina) a média da PAM foi de  $136 \pm 9$  mmHg antes e  $106 \pm 7$  mmHg após o tratamento. No grupo B (nifedipina) a média da PAM foi de  $135 \pm 8$  mmHg antes e  $109 \pm 10$  mmHg após o tratamento.

A média da PAD no grupo A foi de  $118 \pm 8$  mmHg antes e  $92 \pm 8$  mmHg após o tratamento; para o grupo B a média de PAD foi de  $119 \pm 6$  mmHg antes e  $91 \pm 8$  mmHg após a aplicação da droga.

A média da PAS no grupo A foi de  $172 \pm 14$  mmHg antes e  $137 \pm 12$  mmHg após a administração do medicamento; para o grupo B a média da PAS foi de  $169 \pm 13$  mmHg antes de  $141 \pm 11$  mmHg após o tratamento.

Não houve nenhuma diferença significativa entre os dois grupos, nem antes nem após a administração das drogas ( $p > 0,05$ ).

A figura 1 demonstra o comportamento das pressões arteriais sistólicas e diastólicas no grupo da hidralazina e a figura 2 demonstra o comportamento das pressões arteriais sistólicas e diastólicas no grupo da nifedipina.

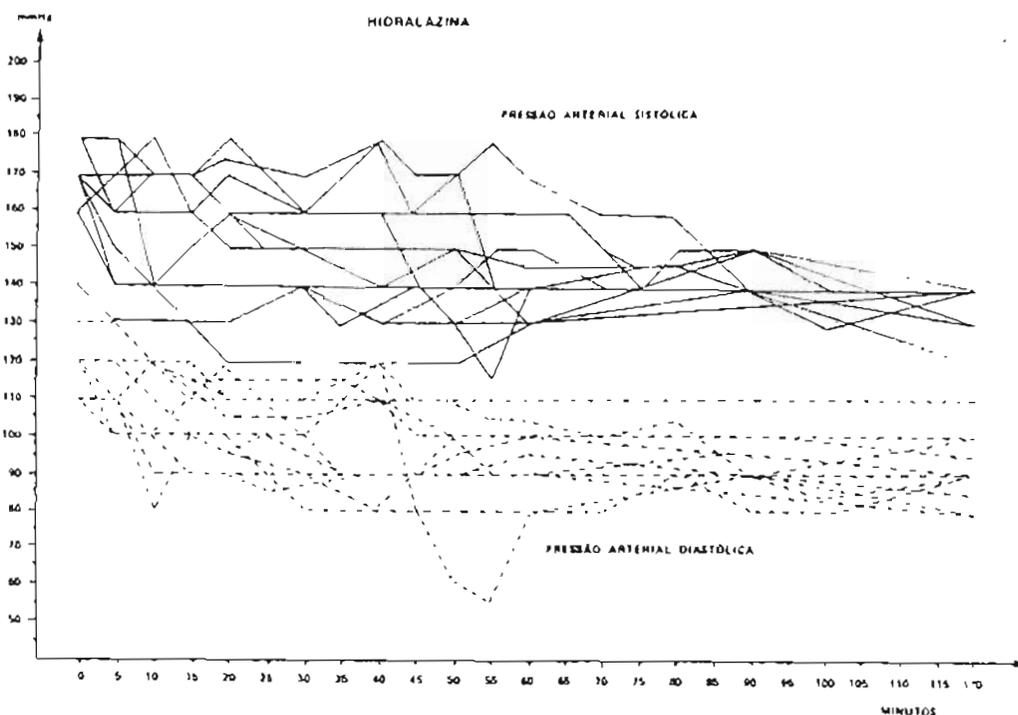


FIG. 1: Comportamento das pressões arteriais sistólica e diastólica durante os 120 minutos após a infusão de hidralazina

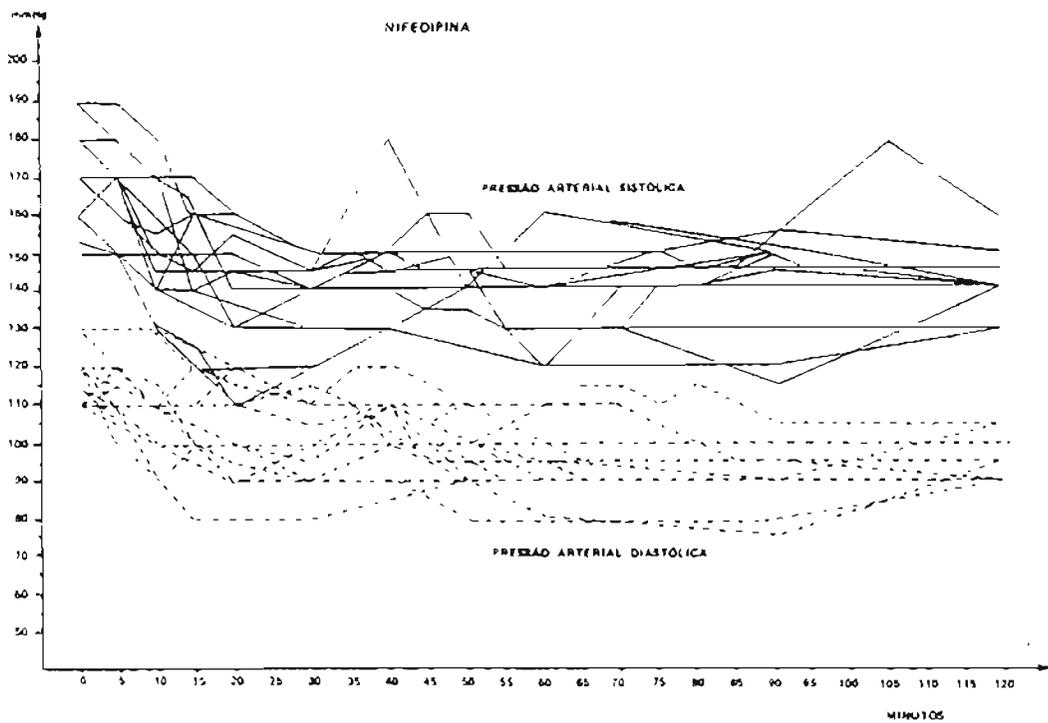


FIG. 2: Comportamento das pressões arteriais sistólica e diastólica durante os 120 minutos após a administração de nifedipina

A figura 3 mostra os valores iniciais e finais das pressões sanguíneas diastólicas nos dois grupos. Houve uma diminuição significativa na PAD em ambos os grupos ( $p < 0,001$ ).

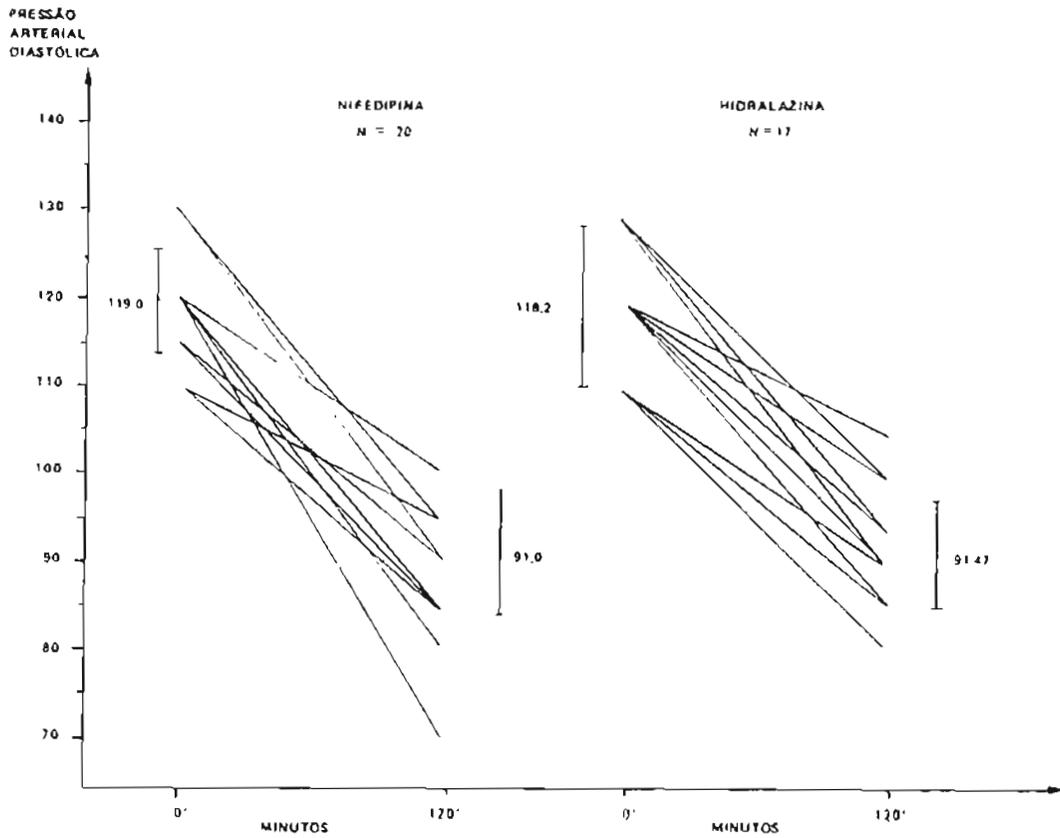
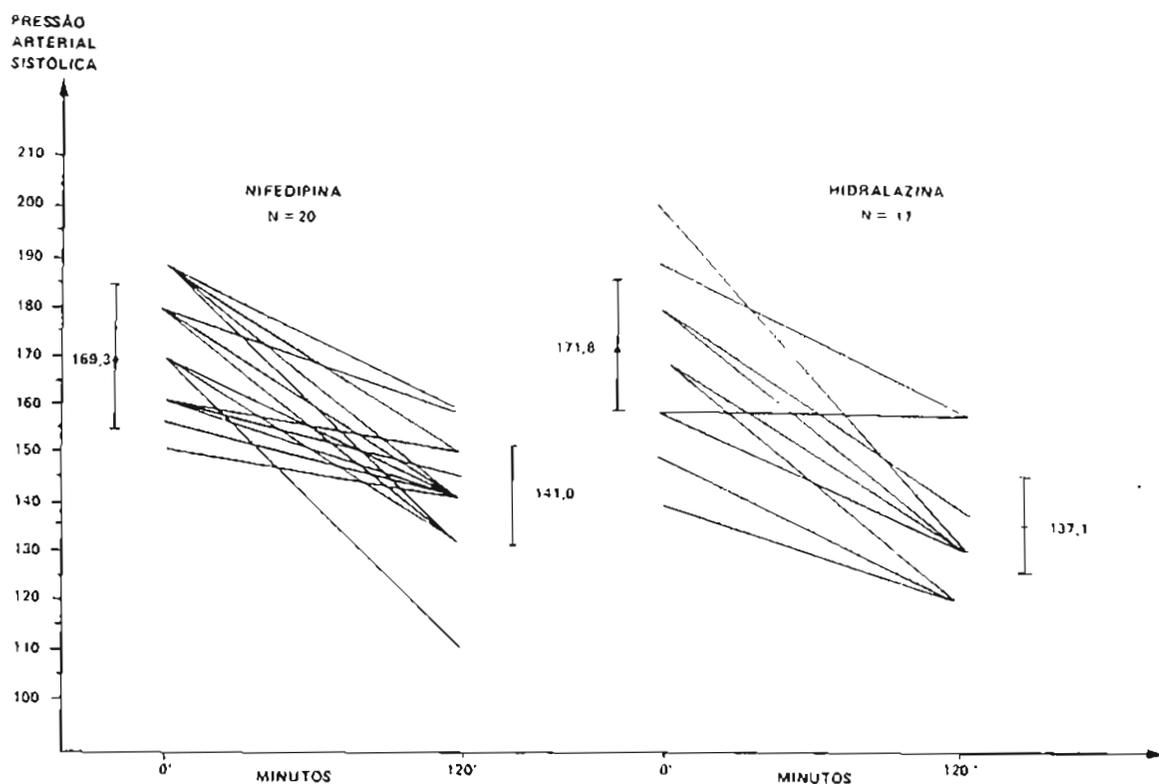


FIG. 3: Valores iniciais e finais da pressão sanguínea diastólica em cada paciente em cada grupo. Houve uma diminuição significativa da pressão sanguínea diastólica nos dois grupos ( $p < 0,001$ )

A figura 4 mostra os valores iniciais e finais das pressões sanguíneas sistólicas nos dois grupos. Houve uma redução significativa da PAS em ambos os grupos ( $p < 0,001$ ).



**FIG. 4:** Valores iniciais e finais da pressão sanguínea sistólica de cada paciente em cada grupo. Houve uma diminuição significativa da pressão sanguínea sistólica nos dois grupos ( $p < 0,001$ )

O início de ação da hidralazina ocorreu aos  $7 \pm 2$  minutos para a PAM, aos  $9 \pm 3$  minutos para a PAD e  $8 \pm 2$  minutos para a PAS. O início de ação da nifedipina ocorreu aos  $7 \pm 1$  minutos para a PAM, aos  $8 \pm 2$  minutos para a PAD e aos  $12 \pm 8$  minutos para a PAS. Não houve diferença significativa em relação aos dois grupos quanto ao início de ação das drogas.

O efeito hipotensor máximo da hidralazina ocorreu aos  $67 \pm 29$  minutos para a PAM, aos  $47 \pm 28$  minutos para a PAD e aos  $60 \pm 30$  minutos para a PAS. No grupo da nifedipina, o efeito hipotensor máximo ocorreu aos  $61 \pm 22$  minutos para a PAM, aos  $56 \pm 23$  minutos para a PAD e aos  $36 \pm 23$  minutos para a PAS. Não houve diferença significativa entre os dois grupos quanto ao tempo de ação hipotensora máxima para as pressões arteriais média e diastólica. O tempo da ação hipotensora máxima sobre a pressão arterial sistólica foi estatisticamente diferente entre os dois grupos ( $p < 0,01$ ). A ação hipotensora máxima sobre a pressão arterial sistólica ocorreu antes e com maior dispersão em relação ao tempo médio no grupo da nifedipina do que no da hidralazina.

O tempo médio necessário para a obtenção da ação desejada (PAD menor que 110 mmHg) no grupo da hidralazina foi de  $15 \pm 9$  minutos; no grupo da nifedipina, este tempo foi de  $17 \pm 9$  minutos. Não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação ao tempo médio necessário para obtenção da ação desejada.

Durante o estudo o efeito desejado foi alcançado em 100% dos casos nos dois grupos. Em um único caso, no grupo da hidralazina, a PAD retornou ao nível de 110 mmHg aos 110 minutos do estudo após ter sido reduzida para nível de até 95 mmHg.

A dose de reforço foi necessária em 9 dos 17 casos (53%) do grupo A e em 6 dos 20 casos do grupo B (30%). Esta diferença entre os dois grupos não foi significativa ( $p = 0,26$ ).

Em 9 casos de cada grupo houve concomitância de uso entre a droga testada e o sulfato de magnésio ( $MgSO_4 \cdot 7 H_2O$ ). No grupo da hidralazina as pressões arterial média, sistólica e diastólica após o estudo foram respectivamente  $107 \pm 7$ ,  $139 \pm 11$  e  $91 \pm 9$  mmHg nas 9 pacientes que receberam sulfato de magnésio e  $105 \pm 9$ ,  $135 \pm 13$  e  $92 \pm 7$  mmHg nas 8 pacientes que não receberam sulfato de magnésio (tabela 9). No grupo da nifedipina as pressões arterial média, sistólica e diastólica após o estudo foram respectivamente  $108 \pm 11$ ,

142 ± 15 e 91 ± 11 mmHg nas 9 gestantes que receberam sulfato de magnésio e 106 ± 10, 140 ± 7 e 91 ± 6 mmHg nas 11 que não fizeram este tratamento (tabela 10).

TABELA 9

MÉDIA DAS PRESSÕES SANGÜÍNEAS APÓS A INFUSÃO DA HIDRALAZINA (120 MINUTOS) COM E SEM USO DE TERAPIA COM SULFATO DE MAGNÉSIO

Tratamento Mg SO <sub>4</sub>	Pressões Sangüíneas (mmHg)		
	PAM	PAS	PAD
SIM (N = 9)	107 ± 7	139 ± 11	91 ± 9
NÃO (N = 8)	105 ± 9	135 ± 13	92 ± 7

(NS P > 0,05)

TABELA 10

MÉDIA DAS PRESSÕES SANGÜÍNEAS APÓS A ADMINISTRAÇÃO DA NIFEDIPINA (120 MINUTOS) COM E SEM USO DA TERAPIA COM SULFATO DE MAGNÉSIO

Tratamento Mg SO <sub>4</sub>	Pressões Sangüíneas (mmHg)		
	PAM	PAS	PAD
SIM (N = 9)	108 ± 11	142 ± 15	91 ± 11
NÃO (N = 11)	106 ± 10	140 ± 7	91 ± 6

(NS P > 0,05)

Em ambos os grupos, não houve diferença significativa na queda dos níveis pressóricos entre as pacientes que receberam sulfato de magnésio concomitante e as que receberam somente a droga testada.

#### 4.3 - Estudo da Frequência Cardíaca Materna

Durante a observação do efeito das drogas houve aumento significativo da frequência cardíaca materna (FCM) nos dois grupos. Entre os grupos, entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa quanto às alterações na FCM ( $p > 0,05$ ) (tabela 11).

TABELA 11

FREQÜÊNCIA CARDÍACA MATERNA MÉDIA EM CADA GRUPO A CADA MOMENTO DO ESTUDO

Tempo (Minutos)	Hidralazina ( N = 17 )	Nifedipina ( N = 20 )
BASAL	81 ± 13	87 ± 15
5	87 ± 11	95 ± 14
10	70 ± 17	93 ± 18
15	91 ± 9	98 ± 16
20	93 ± 13	102 ± 15
30	95 ± 14	101 ± 14
40	96 ± 14	111 ± 18
50	101 ± 11	101 ± 16
60	93 ± 8	99 ± 15
90	94 ± 11	96 ± 9
120	94 ± 7	95 ± 9

No grupo da hidralazina a frequência cardíaca materna média (FCMM) antes da infusão do medicamento era de 81 ± 13 bpm. Aos 50 minutos do estudo observou-se o pico máximo de incremento na FCM, com uma média de 101 ± 11 bpm. Esta variação foi estatisticamente significativa utilizando-se a correção de Bonferroni para testes t múltiplos

( $p < 0,05$ ). Por outro lado, aos 120 minutos a FCMM neste grupo ficou em  $94 \pm 7$  bpm, o que não foi estatisticamente diferente da FCMM pré administração da droga ( $p > 0,05$ ).

No grupo da nifedipina, a frequência cardíaca materna média antes da administração da droga foi de  $87 \pm 15$  bpm. Aos 40 minutos do estudo observou-se o pico máximo de aumento na frequência cardíaca materna com uma média de  $111 \pm 18$  bpm. Esta variação foi estatisticamente significativa utilizando-se a correção de Bonferroni para testes t múltiplos ( $p < 0,05$ ). Após o estudo, aos 120 minutos, a FCMM neste grupo permaneceu em  $95 \pm 10$  bpm, uma frequência que não foi diversa estatisticamente daquela do início do estudo ( $p > 0,05$ ).

Comparando-se os dois grupos constata-se semelhança estatística entre as FCMM basais FCMM no pico máximo e FCMM após o estudo.

#### 4.4 - Estudo dos Traçados de Cardiotocografia

O escore médio de cardiotocografia no grupo da hidralazina foi de  $3 \pm 0,6$  antes do tratamento e  $4 \pm 0,7$  após. No grupo da nifedipina o escore médio foi de  $3 \pm 0,5$  antes e  $4 \pm 0,5$  após (tabela 12). Estes escores foram semelhantes para os dois grupos, tanto antes como após o tratamento. Não houve deterioração em nenhum registro cardiotocográfico após a administração das drogas. A melhora nos escores de cardiotocografia obtidos após o tratamento nos dois grupos (tabela 12) não foi significativa ( $p > 0,05$ ).

TABELA 12

ESCORES MÉDIOS DE CARDIOTOCOGRAFIA NOS DOIS GRUPOS,  
ANTES E APÓS O TRATAMENTO

Escore de CTG	Hidralazina ( N = 17 )	Nifedipina ( N = 20 )
Antes	$3 \pm 0,6$	$3 \pm 0,5$
Após	$4 \pm 0,7$	$4 \pm 0,3$

( NS P > 0,05 )

Os traçados de cardiocardiografia estão exemplificados nas figuras 5 e 6, que mostram a fase de repouso, o momento de administração da droga e o controle após o tratamento. A figura 5 exemplifica um registro com manutenção do escore, e a figura 6 ilustra um caso com melhora no índice.

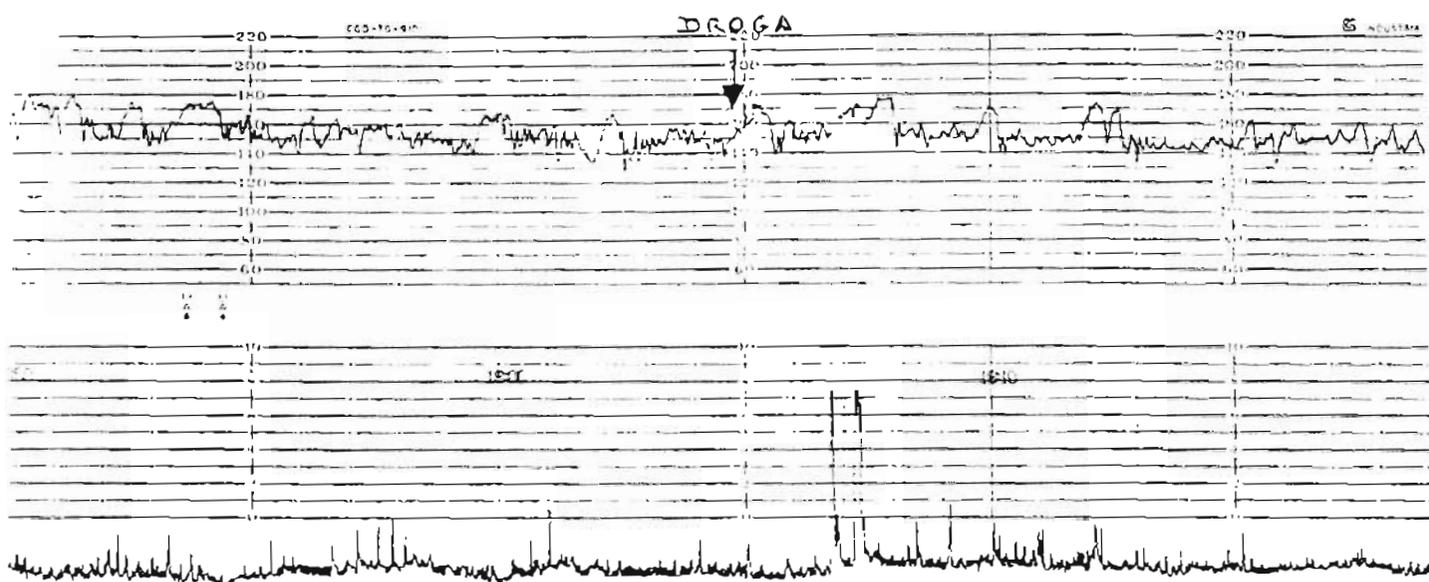


FIG. 5: Traçado cardiocardiográfico antes e após a administração de medicação anti-hipertensiva: manutenção do escore cardiocardiográfico

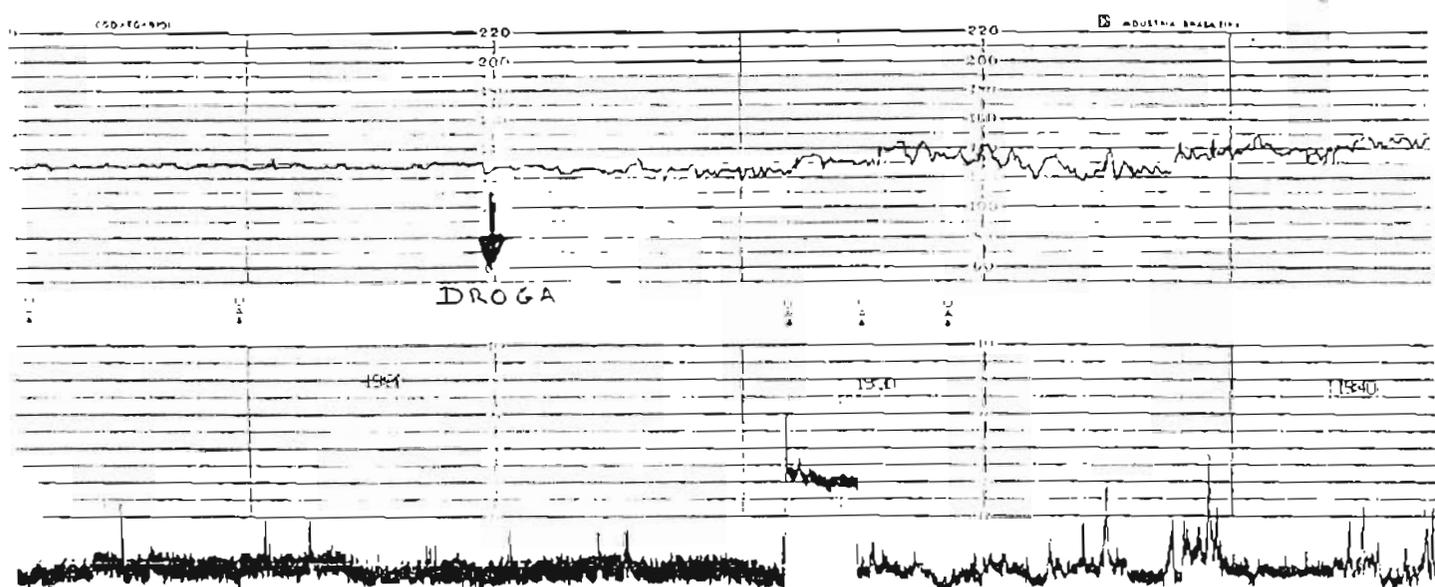


FIG. 6: Traçado cardiocardiográfico antes e após a administração de medicação anti-hipertensiva: melhora do escore cardiocardiográfico

#### 4.5 - Efeitos Adversos dos Fármacos

Em uma paciente, no grupo da hidralazina, houve uma queda de 48% na pressão arterial média em um período de 10 minutos (PAM de 137 mmHg para 72 mmHg). Esta hipotensão ocorreu 15 minutos após a dose de reforço. Apesar disso, não foram detectados sinais de comprometimento materno e fetal, e a PAM retornou espontaneamente para níveis entre 100 e 110 mmHg. No grupo da nifedipina não houve nenhum episódio de hipotensão arterial.

No grupo da hidralazina 13 pacientes (76,4%) apresentaram sintomas: 5 queixaram-se de cefaléia, 3 referiram palpitação, 2 tiveram náuseas e/ou vômitos, 2 apresentaram rubor facial e uma teve dispnéia. Entre as pacientes do grupo da nifedipina, 10 (50%) apresentaram sintomas: 3 queixaram-se de cefaléia, 3 referiram palpitação, 2 apresentaram rubor facial, uma teve dispnéia e uma queixou-se de tontura (tabela 13). Também em relação aos sintomas não houve nenhuma diferença significativa entre os dois grupos.

TABELA 13

#### SINTOMAS APRESENTADOS PELAS PACIENTES APÓS A ADMINISTRAÇÃO DAS DROGAS

Sintomas	Hidralazina (N = 17)	Nifedipina (N = 20)
Cefaléia	5	3
Palpitação	3	3
Dispnéia	1	1
Náuseas/Vômitos	2	-
Rubor Facial	2	2
Tontura	-	1
	13 (76%)	10 (50%)

(NS P > 0,05)

#### 4.6 - Via de Parto e Características dos Neonatos

No grupo da hidralazina 4 pacientes tiveram parto vaginal e 13 (77%) foram submetidas ao parto operatório. Entre as pacientes que receberam nifedipina, 7 pacientes evoluíram para parto via vaginal e 13 (65%) necessitaram cesariana. Esta diferença entre os dois grupos não foi significativa.

O peso médio ao nascer dos 17 recém-nascidos do grupo da hidralazina foi de 2.218 gramas e entre os 20 neonatos do grupo da nifedipina o peso médio foi de 2.485 gramas. A diferença de peso ao nascer entre os dois grupos também não foi significativa.

Os escores de Apgar dos recém-nascidos também foram semelhantes entre os dois grupos, tanto no 1º como no 5º minuto. No grupo da hidralazina o índice médio de Apgar foi de  $6 \pm 3$  no 1º e  $7 \pm 3$  no 5º minuto. No grupo da nifedipina o escore médio no 1º minuto foi de  $6 \pm 3$  e no 5º foi de  $8 \pm 2$  (tabela 14).

TABELA 14

#### MÉDIAS DOS ESCORES DE APGAR

Escores de Apgar	Hidralazina (N = 17)	Nifedipina (N = 20)
1º minuto	$6 \pm 3$	$6 \pm 3$
5º minuto	$7 \pm 3$	$8 \pm 2$

(NS P > 0,05)

Houve duas mortes neonatais entre os 37 recém-nascidos, ambas no grupo da nifedipina. Um dos dois neonatos pesou 850 g ao nascer e desenvolveu uma grave síndrome de membrana hialina. O outro pesou 1.450 g, teve escore de Apgar de 3 e 4 no 1º e 5º minutos, respectivamente. Neste caso a gestante apresentou uma pré-eclâmpsia muito grave com proteinúria de 16 g em 24 horas, ácido úrico sérico de 9 mg/dl e descolamento prematuro da placenta. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto ao número de óbitos neonatais.

## 5 - DISCUSSÃO

## 5 - DISCUSSÃO

A hipertensão arterial durante a gravidez constitui-se num dos principais determinantes da morbidade e mortalidade materna e perinatal, tanto em países industrializados (93) como em países em desenvolvimento como o Brasil (106). No estado do Rio Grande do Sul, entre 1980 e 1989, a hipertensão arterial foi a principal patologia responsável pela mortalidade materna (97). No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, da mesma forma, a hipertensão arterial foi a enfermidade que mais contribuiu direta ou indiretamente para os casos de morte materna entre os anos de 1980 e 1989, com um percentual de 20,7% de um total de 29 óbitos (69).

Os critérios de diagnóstico e classificação dos distúrbios hipertensivos da gravidez não são uniformes na literatura. Uma classificação concisa e de utilidade prática foi sugerida pelo Comitê de Terminologia do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas no ano de 1972 (4). Nesta classificação, as diversas formas de hipertensão arterial são divididas em quatro grandes grupos:

- distúrbios hipertensivos específicos da gestação (pré-eclâmpsia e eclâmpsia);
- distúrbios hipertensivos não-relacionados à gestação (hipertensão arterial crônica de qualquer etiologia);
- pré-eclâmpsia ou eclâmpsia com hipertensão arterial crônica sobreposta;
- hipertensão arterial transitória ou tardia.

Vários serviços de obstetrícia têm utilizado esta classificação (4, 22, 68); devido a sua simplicidade e facilidade de correlação clínica.

O manejo clínico e obstétrico das gestantes com hipertensão arterial envolve vários aspectos que vão muito além do tratamento anti-hipertensivo. Contudo, o controle medicamentoso dos episódios agudos de hipertensão arterial é de grande importância na prevenção da morbidade e mortalidade materna (25). Os critérios para a instituição de terapia medicamentosa anti-hipertensiva durante a gravidez também não são uniformes na

literatura. Para avaliar a utilidade das drogas anti-hipertensivas na gravidez é importante considerar tanto os riscos e benefícios maternos como os fetais.

Até o momento há uma escassez de dados consistentes na literatura quanto aos benefícios ou riscos da terapia anti-hipertensiva em grávidas com hipertensão arterial crônica (4). O único grande estudo prospectivo e randomizado sobre o tema foi publicado recentemente por SIBAI e colaboradores (103): duzentos e sessenta e três grávidas com hipertensão arterial crônica no primeiro trimestre foram randomizadas para receber labetalol ou metildopa ou não receber medicação hipotensora. O objetivo do tratamento era manter a PA menor do que 140/90 mmHg. Os resultados demonstraram incidências semelhantes de pré-eclâmpsia sobreposta, cesariana, prematuridade, crianças pequenas para a idade gestacional nos dois grupos tratados e no grupo controle. Os riscos advindos da pressão arterial cronicamente elevada em não-gestantes surgem ao longo de vários anos e diferem substancialmente dos prováveis riscos durante o curto período gestacional. Portanto, as justificativas para tratar a hipertensão arterial em populações não-gestantes não podem ser aplicadas durante a gestação. Além disso, até o início de 1990 os estudos não têm demonstrado benefícios maternos ou fetais que justifiquem a terapia medicamentosa da hipertensão arterial crônica moderada e leve durante a gravidez (4).

Em gestantes com pré-eclâmpsia e eclâmpsia, a terapia anti-hipertensiva rotineira pode diminuir muito uma perfusão placentária já comprometida (22, 36). A maioria dos autores recomenda o tratamento anti-hipertensivo das grávidas com pré-eclâmpsia somente quando os níveis pressóricos muito elevados estiverem pondo em risco a saúde materna. Em geral, esta recomendação se refere a pressões sanguíneas sistólicas acima de 160 mmHg e diastólicas iguais ou maiores do que 110 mmHg (4, 36, 62, 76). O critério utilizado em nosso estudo para iniciar a terapia anti-hipertensiva foi baseado nestes estudos e é o que vem sendo utilizado no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HCPA (68).

A opção de um estudo comparativo entre a hidralazina e a nifedipina prende-se à reconhecida eficácia e segurança da hidralazina no tratamento anti-hipertensivo de gestantes com pré-eclâmpsia (22) e a necessidade de ter-se uma alternativa segura a esta terapia tradicional. O interesse clínico nesse estudo torna-se ainda mais relevante porque a hidralazina para uso intravenoso não é facilmente comercializada no Brasil.

Na escolha da população estudada considerou-se fundamental o diagnóstico o mais fidedigno possível de pré-eclâmpsia. As pré-eclâmpticas são um grupo de gestantes com características fisiopatológicas muito particulares; apresentam reatividade vascular exacerbada, têm volume intravascular contraído e por isso podem apresentar resposta aumentada aos vasodilatadores, com risco de comprometer a perfusão placentária (2, 8, 38, 55, 61). Como critério diagnóstico de pré-eclâmpsia, utilizou-se a primigestação e o surgimento pela primeira vez de hipertensão arterial e proteinúria após a 20ª semana de gestação. CHESLEY (19) sugere que, ao selecionar casos de pré-eclâmpsia para estudo, o erro diagnóstico pode ser significativamente diminuído, excluindo-se as múltiparas e as primigestas sem proteinúria. De fato, esta recomendação vem ao encontro dos achados de FISCHER e colaboradores (29) e BARROS e colaboradores (5), que, em estudos de correlação clínico-histopatológicos, mostraram que a presença da glomeruloendoteliose capilar renal confirmava o diagnóstico clínico de pré-eclâmpsia nas primigestas em mais de 85% das vezes.

A análise crítica da maioria dos estudos sobre terapia anti-hipertensiva na gestação revela limitações metodológicas importantes: em geral, estes estudos ou não têm critérios homogêneos de indicação terapêutica, ou não são controlados e randomizados, ou incluem pacientes com diferentes tipos de hipertensão arterial (3, 14, 15, 41, 60, 65, 70, 104, 115, 121).

Devido a todas estas limitações, procuramos realizar um estudo, prospectivo, randomizado em uma população homogênea formada por pacientes com pré-eclâmpsia, utilizando critérios uniformes de indicação terapêutica, segundo a recomendação da literatura (4, 36, 62, 76) e com a avaliação dos resultados sendo feita de maneira duplo-cega.

No presente estudo o comportamento da PAM, PAD e PAS foram semelhantes nos dois grupos, tendo havido diminuição efetiva e segura dos níveis de pressão sangüínea. No grupo da nifedipina, todas as pacientes apresentaram a resposta desejada sem ter havido nenhum caso de hipotensão abrupta. No grupo da hidralazina, a avaliação dos níveis pressóricos aos 120 minutos do estudo revelou que uma paciente (caso nº 6) manteve níveis diastólicos de PA acima de 110 mmHg, enquanto outras duas (casos nºs 8 e 15) mantiveram uma PAS igual a 160 mmHg. A observação dos níveis pressóricos destes três casos, feita a cada momento do estudo (tabelas 2, 3 e 4), revela que houve diminuição significativa dos níveis de pressão arterial em todos os casos. A manutenção dos níveis pressóricos acima de valores ideais nestes três casos pode dever-se tanto a níveis muito altos de PA no início do

estudo, como à dose de hidralazina utilizada no momento da administração do reforço. Na prática clínica recomenda-se a administração de uma dose de 10 mg de hidralazina iv quando não há resposta adequada após a utilização de 5 mg (22, 68). Neste estudo utilizamos somente 5 mg na dose de reforço, o que foi necessário para obter-se um estudo verdadeiramente cego que não permitisse ao observador saber que medicação estava sendo administrada. A queda abrupta da PA apresentada por uma paciente (caso nº 10) do grupo da hidralazina, após a dose de reforço, embora não seja um evento habitual com a utilização desta droga (22) pode ser explicada como um paraefeito previsível, o qual, tendo sido revertido após o aumento da infusão da solução endovenosa, evidencia a depleção de volume intravascular como uma característica fisiopatológica importante da pré-eclâmpsia (66, 108, 117, 119).

O início de ação e o tempo de ação hipotensora máxima das drogas no nosso estudo foram semelhantes a outros estudos (14, 43, 44, 104) e revelam que ambas as drogas têm um início de ação rápido ( $7 \pm 2$  min para hidralazina e  $7 \pm 1$  min para nifedipina), com ação máxima ocorrendo nas duas primeiras horas ( $67 \pm 29$  min para hidralazina e  $61 \pm 22$  min para nifedipina), sendo estas características adequadas para drogas utilizadas em tratamento de hipertensão arterial aguda.

A concomitância de uso entre os antagonistas do cálcio e o sulfato de magnésio tem sido uma preocupação dos clínicos, já que há relatos de hipotensão grave e bloqueio neuromuscular com esta associação (47, 107). No presente estudo, assim como no estudo de FENAKEL e colaboradores (28), não houve somação de efeito hipotensor naquelas pacientes que utilizaram sulfato de magnésio junto com nifedipina. Também no grupo da hidralazina não foi constatada somação de efeito hipotensor com o uso do sulfato de magnésio. Este fato tem relevância clínica, uma vez que a indicação terapêutica para o sulfato de magnésio (prevenir ou tratar a eclâmpsia) coexiste freqüentemente com a indicação para tratamento da hipertensão arterial aguda.

O aumento da freqüência cardíaca materna (FCM) com o uso da hidralazina e da nifedipina é um fenômeno descrito por muitos autores na literatura (11, 14, 49, 51, 59, 71, 72). No nosso estudo, houve aumento significativo da freqüência cardíaca materna nos dois grupos, não havendo diferença significativa entre eles quanto a esta alteração. No grupo da hidralazina o pico máximo de incremento da FCM ocorreu aos 50 minutos, com um aumento médio de 20 bpm. No grupo da nifedipina o pico máximo de taquicardia ocorreu aos 40

minutos, com um aumento médio de 24 bpm. Esta alteração foi transitória, já que, 120 minutos após a administração das drogas, a frequência cardíaca média de ambos os grupos não mais diferia significativamente daquela prévia ao estudo.

A possibilidade de desencadear sofrimento fetal agudo é uma das principais preocupações quanto ao uso de agentes hipotensores em grávidas com hipertensão arterial. Esta complicação séria está em geral associada aos episódios de hipotensão arterial e perda da pressão de perfusão na circulação placentária (45, 56, 60, 96, 108). Entre os vários métodos para avaliar a vitalidade fetal, a cardiocotografia anteparto é considerada um teste de rastreamento adequado por não ser invasivo e ter boa sensibilidade (7, 50). No nosso estudo não houve alteração nos escores de cardiocotografia avaliados antes e após o tratamento, o que sugere que nas doses utilizadas e com o grau de redução da PA obtido ambas as drogas parecem não diminuir a perfusão fetal. A dopplerfluxometria dos vasos placentários e fetais foi utilizada por outros autores para avaliar a influência da nifedipina na circulação útero-placentária, e todos os estudos sugerem que esta medicação não prejudica a hemodinâmica placentária (10, 45, 73, 75, 81, 84, 94).

As duas drogas testadas produziram paraefeitos semelhantes. Setenta e seis por cento das pacientes do grupo da hidralazina e 50% das do grupo da nifedipina referiram sintomas como palpitação, cefaléia, náuseas ou vômitos, rubor facial, dispnéia e tontura. Em nenhuma vez os sintomas foram graves o suficiente para que se pensasse em suspender o tratamento.

Houve uma alta incidência de cesariana nos dois grupos (77% para hidralazina e 65% para nifedipina). A indicação do tipo de parto foi sempre feita pela equipe obstétrica de plantão, não tendo havido interferência do pesquisador na conduta tomada. Esta alta incidência de cesárea pode ser devida às características de alto risco da população estudada e está de acordo com a incidência de cesárea referida previamente por BRUNO e colaboradores (14) em estudo semelhante.

O grande número de recém-nascidos de baixo peso observado nos dois grupos reflete também o esperado em um grupo de gestantes com pré-eclâmpsia grave que, com frequência, necessitam interrupção da gestação antes do termo (22, 68).

As médias dos escores de Apgar foram semelhantes nos dois grupos. Os baixos índices médios de 6 e 7 nos 1º e 5º minutos do grupo da nifedipina e 6 e 8 nos 1º e 5º minutos do grupo da hidralazina estão de acordo com o esperado em um grupo de gestantes com patologia hipertensiva. Dados similares foram relatados por BRUNO e colaboradores (14). As duas mortes neonatais que ocorreram no grupo da nifedipina não parecem estar relacionadas com o uso da droga: um recém-nascido com peso de 850 g desenvolveu uma síndrome de membrana hialina grave. O outro recém-nascido pesou 1.450 g, tendo a gestante apresentado um quadro de descolamento prematuro da placenta e pré-eclâmpsia extremamente grave (16 g de proteinúria de 24h). Embora não tenha havido diferença significativa entre os dois grupos em relação à mortalidade perinatal e as duas mortes neonatais do grupo da nifedipina não pareçam estar relacionadas ao uso da medicação, deve-se observar um número maior de casos para que a hipótese de não-influência da droga nestes eventos possa ser confirmada. Também em outros estudos a nifedipina não pareceu aumentar a mortalidade perinatal (14, 28).

SEABE (96), em 1989, avaliou um grupo homogêneo de 33 pré-eclâmplicas, através de um estudo randomizado comparativo entre hidralazina e nifedipina no tratamento de episódios agudos de hipertensão arterial. Seus resultados foram semelhantes aos nossos. Este estudo não foi duplo-cego e os autores, com o objetivo provável de evitar hipotensão abrupta nas gestantes, infundiram, previamente ao estudo, uma solução intravenosa para elevar o PVC das pacientes para 5 cm H<sub>2</sub>O. Este procedimento, que não é feito de rotina na prática clínica, pode ter mascarado o principal parafefeito das drogas vasodilatadoras em pacientes grávidas, a hipotensão arterial. BRUNO e colaboradores (14), em 1988 e ATALLAH e colaboradores (3), em 1988, compararam de maneira randomizada e duplo-cega os efeitos da hidralazina com os da nifedipina em grávidas com hipertensão arterial grave. Embora estes autores não tenham estudado uma população homogênea de pacientes, incluindo no estudo tanto gestantes com hipertensão arterial crônica como pacientes com pré-eclâmpsia, seus resultados foram semelhantes aos nossos. FENAKEL e colaboradores (28), em 1991, também compararam de maneira randomizada, mas não duplo-cega, os efeitos da hidralazina com os da nifedipina em pacientes com pré-eclâmpsia, mostrando que a associação entre nifedipina e sulfato de magnésio foi bem tolerada e que o tempo dispendido em UTI Neonatal foi menor no grupo da nifedipina. Diversamente do nosso estudo, os autores não observaram aumento na FCM no grupo da nifedipina. Neste estudo de FENAKEL e colaboradores (28) a dose de ataque da hidralazina era variável, algumas

pacientes receberam alfa-metildopa para controlar a PA e foram incluídas na pesquisa algumas gestantes múltiparas ou sem proteinúria.

Como a hipertensão arterial permanece sendo um dos principais agentes de morbidade e mortalidade perinatal no nosso meio (69, 74, 97), os estudos que visam obter controle efetivo e seguro da hipertensão arterial grave devem receber grande interesse clínico.

O presente estudo comparou o efeito de duas drogas vasodilatadoras em um grupo de gestantes com pré-eclâmpsia grave. A característica de homogeneidade do grupo estudado e a maneira duplo-cega com que a observação foi feita permitem concluir que a nifedipina administrada por via oral produz efeitos semelhantes aos da hidralazina intravenosa. As vantagens da nifedipina são a via mais adequada de administração e a maior disponibilidade da medicação em nosso meio.

Um dos problemas geralmente encontrados para testar drogas anti-hipertensivas na gestação é conseguir-se um estudo controlado, duplo-cego e que seja ao mesmo tempo ético, permitindo que todas as gestantes recebam um tratamento efetivo. Acreditamos que o delineamento utilizado neste estudo, assim como no estudo de BRUNO e colaboradores (14), permitiu que alcançássemos plenamente estes objetivos.

Tanto esse como os demais estudos publicados até hoje com o uso da nifedipina durante a gravidez possibilitam inferir que os bloqueadores dos canais de cálcio podem desempenhar um papel importante no tratamento da hipertensão arterial de gestantes. Novos estudos com a nifedipina ou com outros antagonistas do cálcio devem ser estimulados para que a segurança destas drogas durante a gestação seja definitivamente comprovada.

6 - CONCLUSÕES

## 6 - CONCLUSÕES

O presente estudo, com base nos resultados obtidos nestas pacientes e nestas condições, permite concluir que:

– a nifedipina administrada por via oral na dose de 10 a 20 mg é um agente anti-hipertensivo eficaz e seguro para gestantes com pré-eclâmpsia e hipertensão arterial aguda;

– a eficácia anti-hipertensiva e a segurança demonstradas por 10 a 20 mg de nifedipina por via oral são semelhantes às de 5 a 10 mg de hidralazina intravenosa;

– a nifedipina e a hidralazina têm paraefeitos maternos semelhantes, sendo que estes efeitos adversos não são graves;

– a nifedipina e a hidralazina, nas doses utilizadas, não apresentaram paraefeitos fetais detectáveis;

– o uso simultâneo da nifedipina ou da hidralazina com o sulfato de magnésio não produziu somação de efeito hipotensor.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ALLEN, J. et al. Acute Effects of Nifedipine in Pregnancy-Induced Hypertension. **Br. J. Obstet. Gynecol.**, v. 94, p. 222-226, 1987.
- 2 ASSALI, N.S. et al. Hemodynamic Effects of 1-Hydralazinophthalazine (apresoline) in Human Pregnancy: Results of Intravenous Administration. **J. Clin. Invest.**, v. 32, p. 922-930, 1953.
- 3 ATTALAH, A.N. et al. Estudo Randômico Controlado da Hidralazina e da Nifedipina nas Crises Hipertensivas na Gestação. **RBGO**, v. 12, n. 1, p. 10-14, 1990.
- 4 BARRON, W. M. Hypertension. In: BARRON, W. M.; LINDHEIMER, M. D. (Ed.) **Medical Disorders During Pregnancy**. St. Louis : Mosby- Year-Book, 1991. p. 1-41
- 5 BARROS, A.C.S.D. et al. Correlação Entre os Diagnósticos Clínico e Histopatológico Renal na Doença Hipertensiva Específica da Gestação. **Rev. Ginecol. Obstet.**, v. 1, n. 1, p. 47-54, 1990.
- 6 BARTON, J.R.; HIETT, A.R.; CONOVER, W.B. The Use of Nifedipinê During the Pospartum Period in Patients with Severe Preeclampsia. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 163, n. 3, p. 788-792, 1990.
- 7 BEHLE, I.; ZUGAIB, M. Cardiotocografia Anteparto de Repouso: Considerações sobre Conceito, Metodologia e interpretação, Proposição de Índice Cardiotocométrico. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 5, n. 3, p. 84-89, 1980.
- 8 BELFORT, M. et al. Haemodynamic Changes in Gestational Proteinuric Hypertension: The Effects of Rapid Volume Expansion and Vasodilator Therapy. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 96, p. 634-664, 1989.
- 9 BESTETTI, C.A. et al. Transtornos Hipertensivos na Gravidez: Incidência, Distribuição Racial e Correlações Diagnósticas no HCPA em 1983. **Revista do HCPA**, v. 4, n. 2, p. 92-98, 1984.
- 10 BONNIN, Ph. et al. Effects of Atenolol or Nifedipine on Doppler Waveforms in Maternal and Fetal Vascular System in Patients with Mild Arterial High Blood Pressure. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. B10, N. 1/2, p. 242, 1991.

- 11 BRAUNWALD, E. Mechanism of Action of Calcium-Chanel Blocking Agents. **New Engl. J. Med.**, v. 307, p. 1618-1627, 1982.
- 12 BRONSENS, I. The Physiological Response of The Vessels of the Placental Bed to Normal Pregnancy. **J. Pathol. Bacteriol.**, v. 93, p. 569-579, 1967.
- 13 BRONSENS, I.; DIXON, H.G.; ROBERTSON, W.B. Fetal Growth Retardation and Vasculature of the Placental Bed. **Br. J. Obstet. Gynecol.**, v. 24, p. 856-864, 1977.
- 14 BRUNO, R.M. et al. Nifedipina Versus Hidralazina: Estudo Randomizado e Duplo-Cego no Tratamento Agudo da Hipertensão Arterial Severa na Gravidez. **Revista do HCPA**, v. 8, n. 2, p. 75-78, 1988.
- 15 CABRAL, A.C.V. et al. Uso da Nifedipina no Tratamento da Emergência Hipertensiva em Gestantes. **J. Bras. Ginecol.**, v. 97, n. 3, p. 87-89, 1987.
- 16 CHESLEY, L.C. Hypertensive Disorders in Pregnancy. In: HELLMAN, L. M.; PRITCHARD, J.A. (Ed.) **Williams Obstetrics**. 14. ed. New York : Appleton-Century-Crofts, 1971. p. 716
- 17 \_\_\_\_\_. Blood Pressure and Circulation. In: \_\_\_\_\_. **Hypertensive Disorders in Pregnancy**. New York : Appleton-Century-Crofts, 1978. p. 119-154
- 18 \_\_\_\_\_. Hypertension in Pregnancy. In: LEVENTHAL, J.M. (Ed.) **Current Problems in Obstetrics and Gynecology**. St. Louis : Year Book Medical, 1981. v. 4, n. 11, p. 1-62
- 19 \_\_\_\_\_. Diagnosis of Preeclampsia. **Obstetrics & Gynecology**, v. 65, p. 423-425, 1985.
- 20 CIRARU-VIGNERON, H. et al. Comparison of Nifedipina and Atenolol in Treatment of Moderate Pregnancy Hypertension. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. B10, n. 1/2, p. 247, 1991.
- 21 COSCI, P. et al. The Use of Nifedipine for Hypertension in Pregnancy Maternal and Fetal Outcome. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. B10, n. 1/2, p. 266, 1991.
- 22 CUNNINGHAM, F. G.; MAC DONALD, P. C.; GANT, N. F. Hypertensive Disorders in Pregnancy. In: **Williams Obstetrics**, 18. ed. Norwalk : Prentice-Hall, 1989. 983 p.

- 23 DAVEY, D.A.; MAC GILLIVRAY, I. The Classification and Definition of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 158, n. 4, p. 892-897, 1988.
- 24 DIXON, W.G. A Study of the Vessels of the Placental Bed in Normotensive and Hypertensive Women. *J. Obstet. Gynaec. Emp.*, v. 69, p. 803, 1958.
- 25 DONNELLY, J.F.; LOCK, F.R.; WINSTON-SALEM, M.C. Causes of Death in Five Hundred and Thirty Three Fatal Cases of Toxemia of Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 68, p. 184-189, 1954.
- 26 DUDLEY, D.K.L. Minibolus Diazoxide in the Management of Severe Hypertension in Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 151, p. 196-200, 1985.
- 27 EVERETT, R.B. et al. Effect of Prostaglandin Synthetase Inhibitors on Pressor Response to Angiotensin II in Human Pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, v. 46, p. 1007, 1978.
- 28 FENAKEL, J. et al. Nifedipine in the Treatment of Severe Preeclampsia. *Obstet. Gynecol.*, v. 77, n. 3, p. 331-337, 1991.
- 29 FISCHER, K. A. et al. Hypertension in Pregnancy. Clinical-Pathological Correlations and Remote Prognosis. *Medicine*, v. 60, p. 267, 1981.
- 30 FLETCHER, A.E.; BULPITT, C.J. Hypertension in Pregnancy. In: RUBIN, P.C. (Ed.) *Handbook of Hypertension*. Amsterdam : Elsevier, v. 10, p. 186, 1988.
- 31 FORMAN, A.; ANDERSON, K.E.; MAIGAARD, S. Effect of Calcium Channel Blockers on the Female Genital Tract. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, v. 58, n. 2, p. 183-192, 1986.
- 32 FRIEDMAN, E.A.; NEFF, R.K. Pregnancy Hypertension: A Systematic Evaluation of Clinical Diagnostic Criteria. Littleton : PSG, 1977. 258 p.
- 33 FRIEDMAN, E.A. Preeclampsia: A Review of the Role of Prostaglandins. *Obstet. Gynecol.*, v. 71, p. 122, 1988.
- 34 GABER, L. W.; SPARGO, B. H.; LINDHEIMER, M. D. Renal Pathology in Pregnancy. In: LINDHEIMER, M.D.; DAVISON, J. M. (Ed.) *Clin. Obstet. Gynecol.* (Baillierés), v. 1, n. 4, p. 971-995, 1987.

- 35 GANT, N.F.; WORLEY, R.J. Evaluation and Management of Hypertension in Pregnancy. In: \_\_\_\_ . **Hypertension in Pregnancy Concepts and Management**. New York : Appleton-Century-Crofts, 1980. p. 107-165
- 36 GANT, N.F. et al. Control of Vascular Responsiveness During Human Pregnancy. **Kidney Int.**, v. 18, p. 253-258, 1980.
- 37 GERBER, J.G.; NIES, A.S. Antihypertensive Agents and the Drug Therapy of Hypertension. In: GILMAN, A.G. et al. (Ed.). **The Pharmacological Basis of Therapeutics**, 8th. ed. New York: Pergamon Press, 1990. p. 784-813
- 38 GIRARD, H.; BRUN, J.L.; MUFFAT-JOLY, M. An Angiographic Study of the Sensitivity to Epinephrine of the Uterine Arteries of the Guinea-Pig: A Comparison with Angiotensin. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 111, p. 687-691, 1971.
- 39 GOLICHOWSKI, D.M. et al. Tocolytic and Hemodynamic Effect of Nifedipine in Ewe. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 191, p. 1134-1140, 1985.
- 40 GOODMAN, R.P. et al. Prostacyclin Production During Normal Pregnancy and Pregnancy Complicated by Hypertension. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 142, p. 817, 1982.
- 41 GREER, I.A. et al. Second Line Therapy with Nifedipine in Severe Pih. In: **ABSTRACTS: 5TH World Congress of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy**. Nottingham, 7/10 jul. 1986. p. 78
- 42 GROENENDIJK, R.; TRIMBOS, J. B. M. J.; WALLEMBURG, H. C. S. Hemodynamic Measurements in Pregnancy: Preliminary Observation. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 150, p. 232-6, 1984.
- 43 HAFT, J.I.; LITTEREM, W.E. Chewing Nifedipine to Rapidly Treat Hypertension. **Arch. Int. Med.**, v. 14, p. 2357-2358, 1984.
- 44 HAFT, J.I. Use of the Calcium-Channel Blocker Nifedipine in the Management of Hypertensive Emergency. **Am. J. Emergency Med.**, v. 3, Suppl., p. 25-30, 1985.
- 45 HANRETTY, K.P. et al. Effect of Nifedipine on Doppler Flow Velocity Waveforms in Severe Preeclampsia. **Br. Med. J.**, v. 299, p. 1205-1206, 1989.
- 46 HARAKE, B. et al. Nifedipine: Effects of Fetal and Maternal Hemodynamics in Pregnant Sheep. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 157, p. 1003-1008, 1987.

- 47 HARRISON, G.L.; MOORE, L.G. Blunted Vasoreactivity in Pregnancy Guinea Pig is not Restored by Meclofenamate. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 160, p. 258-264, 1989.
- 48 HINSELMAN, H. *Die Eklampsie*. Bonn : F. Cohen, 1924.
- 49 HOEGSTEDT, S. et al. A Prospective Controlled Trial of Metoprolol-Hydralazine Treatment in Hypertension During Pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, v. 64, p. 505-510, 1985.
- 50 HON, E.H. Detection of Fetal Disorders. In: ABSTRACTS: 5th World Congress of Gynecology and Obstetrics. Sidney : Butterworth, 1967. p. 58
- 51 HORMUNG, R.S. et al. Nifedipine Tablets for the Systemic Hypertension: A Study Using Continuum Ambulatory Intrarterial Recording. *Am. J. Cardiol.*, v. 51, p. 1232-1237, 1983.
- 52 HUBEL, C. A. et al. Lipid Peroxidation in Pregnancy: New Perspectives of Preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 161, p. 1025-1034, 1989.
- 53 JOELSSON, I.; BARTON, M.D. The Effect of Blockade of the Betareceptors of the Sympathetic Nervous System of the Fetus. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, v. 48, Suppl. n. 3, p. 75-79, 1969.
- 54 KJELLMER, I. et al. Maternal Beta-Adrenergic Blockade Reduce Fetal Tolerance to Asphyxia. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, v. 118, p. 75-80, 1984.
- 55 KUSNIAR, J. et al. Hemodynamic Effects of Intravenous Hydralazine in Pregnant Women with Severe Hypertension. *Obstet. Gynecol.*, v. 66, p. 453-458, 1985.
- 56 LADNER, C.N.; WESTON, P.V.; BRINKMAN, C.R. Effects on Hydralazine on Utero Placental and Fetal Circulation. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 108, p. 375-381, 1970.
- 57 LEHMANN, H.V. et al. Hemodynamics Effects of Calcium Antagonists Review. *Hypertension*, v. 5, p. 1166-1173, 1983.
- 58 LEWELT, W.; JENKINS, L. W.; MILLER, J. D. Effect of Experimental Fluid-Perfusion Injury of the Brain on Cerebrovascular Reactivity of Hypoxia and to Hypercapnia. *J. Neurosurg.*, v. 56, p. 332-338, 1982.

- 59 LINDHEIMER, M.D.; KATZ, A.I. Hypertension in Pregnancy. *New England J. Med.*, v. 313, p. 675-678, 1985.
- 60 LINDOW, S.W. et al. The Effect of Sublingual Nifedipine on Utero Placental Blood Flow in Hypertensive Pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, v. 95, p. 1276-1281, 1988.
- 61 LIPSHITZ, J.; AHOKAS, R.A.; REINOLDS, S.L. The Effect of Hydralazine on Placental Perfusion in the Spontaneously Hypertensive Rat. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 156, p. 356-359, 1987.
- 62 LUBBE, W.F. Hypertension in Pregnancy-Pathophysiology and Management. *Drugs*, v. 28, p. 170-188, 1984.
- 63 \_\_\_\_\_. Hypertension in Pregnancy: Whom and How to Treat. *Br. J. Clin. Pharmac.*, v. 24, p. 155-209, 1987.
- 64 LUNNEL, N.O. et al. Acute Effect of Dihydralazine on Utero Placental Blood Flow in Hypertension During Pregnancy. *Gynecol. Obstet. Invest.*, v. 16, p. 274-282, 1983.
- 65 LURIE, S.; FENAKEL, K.; FRIEDMAN, A. Effect of Nifedipine on Fetal Heart Rate in the Treatment of Severe Pregnancy-Induced Hypertension. *Am. J. Perinatol.*, v. 7, n. 3, p. 285-286, 1990.
- 66 MABIE, W.C. et al. A Comparative Trial of Labetalol and Hydralazine in the Acute Management of Severe Hypertension Complicating Pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, v. 70, p. 328-333, 1987.
- 67 MAIGAARD, S.; FORMAN, A.; ANDERSON, K. E. Effects of Nifedipine on Human Placental Arteries. *Gynecol. Obstet. Invest.*, v. 18, p. 217-224, 1984.
- 68 MARTINS-COSTA, S.; RAMOS, J. G. Hipertensão Arterial na Gestação. In: FREITAS, F.; MARTINS-COSTA, S. (Ed.). *Rotinas em Obstetrícia*. Porto Alegre : Artes Médicas, 1989. p. 108-130
- 69 MARTINS-COSTA, S. et al. Causas de Mortalidade Materna no HCPA: Análise de 10 Anos. *Revista do HCPA*, 1992. (Em publicação)
- 70 MATHIAS, L.; MAIA FILHO, H.L.; NOBILE, L.A. Nifedipina na Gestação Complicada pela Hipertensão Arterial Grave. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, v. 5, p. 89-98, 1988.

- 71 McALLISTER, R.G.J. Kinetics and Dynamics of Nifedipine After Oral and Sublingual Doses. *Am. J. Medi.*, v. 81, Suppl. n. 64, p. 2-5, 1986.
- 72 McVEIGH, S.; RODGERS, B.S. Ama Drug Evaluations. In: Lampe, K S. (Ed.). *American Medical Association*. 6. ed., New York : W.B. Saunders, 1988. p. 537
- 73 MERREL, D. A.; MITCHEL, R. W.; KOCH, M. A. T. Treatment of Severe Hypertension in Pregnancy with Repeat Sublingual Drops of Nifedipine. In: *Clinical and Experimental Hypertension*, v. B10, n. 1/2, p. 248, 1991.
- 74 MIURA, E. Causas de Mortalidade Perinatal. In: MIURA, E. et al. *Neonatalogia: Princípios e Prática*. Porto Alegre : Artes Médicas, 1981. p. 7-8
- 75 MORETTI, M. et al. The Effect of Nifedipine Therapy on Fetal and Placental Doppler Waveforms in Preeclampsia Remote from Term. In: *Clinical and Experimental Hypertension*, v. B10, n 1/2, p. 227, 1991.
- 76 NADEN, R. P.; REDMAN, C. W. C. Antihypertensive Drugs in Pregnancy. Symposium on Medical Disorders During Pregnancy. *Clin. In. Perinatol.*, v. 12, p. 521-538, 1989.
- 77 NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE. **High Blood Pressure Education Program Working Group**: Report on High Blood Pressure in Pregnancy. Bethesda : Department of Health and Human Services. 1990.
- 78 NAULTY J.; CEFALO, R.S.; LEWIS, P.E. Fetal Toxicity of Nitroprusside in the Pregnant Ewe. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 139, p. 708-711, 1981.
- 79 NEUMAN, J. et al. Diazoxide for the Acute Control of Severe Hypertension Complicating Pregnancy: A Pilot Study. *Obstet. Gynecol.*, v. 53, p. 550-555, 1979.
- 80 OLIVARI, M.T. et al. Treatment of Hypertension with Nifedipine: A Calcium Antagonist Agent. *Circulation*, v. 59, p. 1056-1062, 1979.
- 81 PIRHOMEN, J.P.; ERKOLA, R. V.; EKBLAD, U. U. Uterine and Fetal Flow Velocity Waveforms in Hypertensive Pregnancy: The Effect of a Single Dose of Nifedipine. *Obstet. Gynecol.*, v. 76, p. 37-41, 1990.
- 82 PRITCHARD, J. A.; PRITCHARD, S. A. Standardized Treatment of 154 Consecutive Cases of Eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 1, p. 543-552, 1975.

- 83 PRITCHARD, J.A. Management of Severe Preeclampsia and Eclampsia. **Semin. Perinatol.**, v. 2, p. 83, 1978.
- 84 PUZEY, M.S. et al. The Effect of Nifedipine on Fetal Umbilical Artery Doppler Waveforms in Pregnancies Complicated by Hypertension. **S. Afr. Med. J.**, v. 79, n. 4, p. 192-194, 1991.
- 85 READ, M.D.; WELLBY, D.E. The Use of a Calcium Antagonista (Nifedipine) to Supress Preterm Labor. **Br. J. Obstet. Gynecol.**, v. 93, p. 933-937, 1986.
- 86 RICHARD, A.M. et al. Maternal Deaths from Neurological Complication of Hypertension Crises in Pregnancy. **SAMJ**, v. 71, p. 487-490, 1987.
- 87 ROBERTS, J.M. Pregnancy Related Hypertension. In: CVEASY, R.K.; RESNIF, R. (Ed.) **Maternal Fetal Medicine: Principles and Practice**. Philadelphia : W.B. Saunders, 1984.
- 88 ROBERTS, J.M. et al. Preeclampsia: An Endothelial Cell Disorder. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 161, p. 1200-1204, 1989.
- 89 ROBERTSON, E.G. The Natural History of Aedema During Pregnancy. **Br. J. Obstet. Gynecol.**, v. 78, p. 520-529, 1971.
- 90 ROBERTSON, W.B. The Patological Response of the Vessels of the Placental Bed to Hypertensive Pregnancy. **J. of Path. and Bacteriol.**, v. 93, p. 581-592, 1974.
- 91 \_\_\_\_\_. Uteroplacental Vascular Pathology. **Eur. J. Obstet. Gynecol. and Retr. Biol.**, v. 9, p. 47-65, 1975.
- 92 \_\_\_\_\_. Uteroplacental Vasculature. **J. Cl. Path.**, v. 10, Suppl. n. 29, p. 9-17, 1976.
- 93 ROCHAT, R.W. et al. **The Maternal Mortality Collaborative**, 1988. v. 72, p. 91
- 94 SAMMOUR, M. et al. Calcium Channel Blockers in Treatment of Pregnancy Hypertension. In: **Clinical and Experimental Hypertension**, v.. B10, n. 1/2, p. 250, 1991.
- 95 SANKAR, D.; MOODLEY, J. Low-Dose Diazoxide in the Management of Severe Hypertension in Pregnancy. **S. Afr. Med. J.**, v. 25, p. 279-280, 1984.

- 96 SEABE, S.J.; MOODLEY, J.; BECKER, P. Nifedipine in Acute Hypertensive Emergencies in Pregnancy. *South Afric. Med. J.*, v. 76, p. 248-250, 1989.
- 97 SECRETARIA DA SAÚDE E DO MEIO AMBIENTE DO RIO GRANDE DO SUL. Divisão de Estatística (DIDS). Mortalidade por Complicações da Gravidez, do Parto e do Puerpério ..., 1980-1989. 3 p.
- 98 SHEEHAN, H.L.; LYNCH, J.B. *Pathology of Toxaemias of Pregnancy*. London: Churchill-Livingstone, 1973. p. 212
- 99 SHEPPARD, B. The Ultrastructure of the Arterial Supply of Human Placenta in Pregnancy Complicated by Fetal Growth Retardation. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, v. 83, p. 948-959, 1976.
- 100 SHEPPARD, B.L.; BONNAR, J. An Ultrastructural Study of Uteroplacental Spiral Arteries in Hypertensive and Normotensive Pregnancy and Fetal Growth Retardation. *Brit. J. Obstet. Gynecol.*, v. 88, p. 645-705, 1981.
- 101 SIBAI, B.M.; ABDELLA, T.M.; ANDERSON, C. D. Pregnancy Outcome in 211 Patients with Mild Chronic Hypertension. *Obstet. Gynecol.*, v. 61, n. 5, p. 571-576, 1983.
- 102 SIBAI, B. M. et al. A Comparison of Labetalol plus Hospitalization Versus Hospitalization Alone in the Management of Preeclampsia Remote from Term. *Obstet. Gynecol.*, v. 70, p. 323, 1987.
- 103 \_\_\_\_\_. A Comparison of No Medication Versus Methyldopa or Labetalol in Chronic Hypertension During Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 162, p. 960-967, 1990.
- 104 SIEGLER, M.H.; BREWER, E.D. Effect of Sublingual or Oral Nifedipine in the Treatment of Hypertension. *J. Ped.*, v. 112, p. 811-813, 1988.
- 105 SILVER, M.H. Acute Hypertensive Crisis in Pregnancy. *Med. Clin. North Amer.*, v. 73, p. 623-638, 1989.
- 106 SIQUEIRA, A.A.F. et al. Mortalidade Materna no Brasil, 1980. *Rev. Saúde Pública*, v. 18, p. 448, 1984.
- 107 NYDER, S.W.; CALDWELL, M. S. Neuromuscular Blockade with Magnesium Sulfate and Nifedipine. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 161, p. 35-36, 1989.

- 108 SPINATTO, J. A.; SIBAI, B. M.; ANDERSON, C. D. Fetal Distress After Hydralazine Therapy of Severe Pregnancy-Induced Hypertension. *S. Med. J.*, v. 79, n. 5, p. 559, 1986.
- 109 STEMPEL, J. E. et al. Use of Sodium Nitroprusside in Complications of Gestational Hypertension. *Obstet. Gynecol.*, v. 60, p. 933-938, 1982.
- 110 STRANGAARD, S. et al. Autorregulation of Brain Circulation in Severe Arterial Hypertension. *Br. Med. J.*, v. 1, p. 507-510, 1973.
- 111 TANAKA, A.C.; SIQUEIRA, A.A.F.; BAFILE, P.N. Situação de Saúde Materna e Perinatal na Cidade de São Paulo, Brasil. *Rev. Saúde Pública*, v. 23, n. 1, p. 67-75, 1989.
- 112 THIEN, T. H. et al. Infusion of Diazoxide in Severe Hypertension During Pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, v. 10, n. 6, p. 367-374, 1980.
- 113 TRANQUILLI, A.L. et al. Treatment of Gestational Hypertension by Nifedipine. In: *Clinical and Experimental Hypertension*, v. B10, n. 1/2, p. 265, 1991.
- 114 ULMSTEN, U.; ANDERSON, K.E.; WEHGERUP, L. Treatment of Premature Labor with the Calcium Antagonist Nifedipine. *Arch. Gynecol.*, v. 299, p. 1-5, 1980.
- 115 URANGA, I.F. et al. Treatment of Severe Hypertension in Pregnancy with Nifedipine. In: *ABSTRACTS: 5th World Congress of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*. Nottingham, p. 80, 1986.
- 116 VELLE, J.C.; DISSONETE, J.M.; HOHIMER, A. R. The Effect of a Calcium Channel Blocked (Nifedipine) on Uterine Blood Flow in the Pregnant Goat. *Am. J. Obstet.*, v. 154, p. 1160-1163, 1986.
- 117 VINK, G.S.; MOODLEY, J.H.; PHILPOT, R. H. Effect of Dihidralazine on the Fetus in Treatment of Maternal Hypertension. *Obstet. Gynecol.*, v. 59, p. 519-522, 1980.
- 118 WALKER, J.J.; GREER, I.; CALDER, A. A. Treatment of Acute Pregnancy-Related Hypertension: Labetalol and Hydralazine Compared. *Postgrad. Med. J.*, v. 59, p. 168-170, 1983.

- 119 WALLEMBURG, H. C. S. Hemodynamics in Hypertensive Pregnancy. In: RUBIN, P. (Ed.) Hypertension in Pregnancy. Amsterdam : Elsevier, 1988. p. 66-110
- 120 WALSH, S. W. Preeclampsia: An Imbalance in Placental Prostacyclin and Tromboxane Production. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 153, p. 339, 1985.
- 121 WALTERS, B. N. S.; REDMAN, C. W. C. Treatment of Severe Pregnancy-Associated Hypertension with the Calcium Antagonist Nifedipine. *Br. J. Obstet. Gyneacol.*, v. 91, p. 330-336, 1984.
- 122 ZEREFOS, H. et al. Experience with Nifedipine and/or Propanolol in the Treatment of Pregnancy Induced Hypertension. In: **Clinical and Experimental Hypertension**, v. B10, n. 1/2, p. 247, 1991.