

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

TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO GRAVE NA GESTAÇÃO  
COMPARAÇÃO ENTRE NIFEDIPINA E HIDRALAZINA

ROSANA MUSSOI BRUNO

Dissertação de Mestrado em Nefrologia

Orientador: Dr. Elvino G. Barros

Porto Alegre, 1990

Qualquer tempo é tempo  
A hora mesma da morte  
é hora de nascer

Nenhum tempo é tempo  
bastante para a ciência  
de ver, rever

Tempo, contratempo  
anulam-se, mas o sonho  
resta, de viver

Carlos Drummond de Andrade

Para meu marido, **Marcos**

Para meu filho, **Eduardo**

**Agradecimentos:**

**Dra. Leila Germany**, amiga, colega e colaboradora, sem a qual não teria sido possível a realização deste trabalho;

**Dr. Elvino G. Barros**, colega e orientador pelo apoio e incentivo constantes;

**Dr. Ivo Behle**, pelo apoio integral junto ao HMIPV, possibilitando a realização do estudo, e pela análise dos traçados cardiotocográficos;

**Dr. Álvaro Atallah**, pela inspiração ao tema e valiosas sugestões;

**Dr. Renato Fiori**, pela orientação metodológica;

**Dr. José R. Goldin**, pela paciência e excelente trabalho estatístico;

Às **pacientes e médicos** do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas;

Aos **colegas, amigos, familiares** e a todos os que apoiaram, incentivaram e de algum modo tornaram possível a realização deste trabalho.

## SUMÁRIO

Lista de Tabelas .....	vi
Lista de Figuras .....	vii
Lista de Anexos .....	viii
Resumo .....	ix
Abstract .....	xi
Lista de Abreviaturas .....	xiii
1 <b>INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1    CONSIDERAÇÕES GERAIS .....	1
1.2    GRAVIDEZ NORMAL .....	4
1.3    GRAVIDEZ COM HIPERTENSÃO .....	6
1.4    TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO NA GRAVIDEZ .....	12
2 <b>OBJETIVOS</b> .....	22
3 <b>PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	23
3.1    PACIENTES.....	23
3.2    MÉTODOS LABORATORIAIS .....	27
3.3    ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	28

4	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>30</b>
4.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS .....	30
4.2	ESTUDO DA PRESSÃO ARTERIAL .....	34
4.3	ESTUDO DAS FREQUÊNCIAS CARDÍACAS MATERNA E FETAL .....	42
4.4	EFEITOS ADVERSOS .....	47
4.5	ESTUDO DO PARTO E DO RECÉM-NASCIDO .....	49
4	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>52</b>
5	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>61</b>
6	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>63</b>

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO GRUPO A - HIDRALAZINA.	31
Tabela 2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO GRUPO B - NIFEDIPINA..	32
Tabela 3	CLASSIFICAÇÃO DA HIPERTENSÃO NOS GRUPOS .....	33
Tabela 4	PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA DO GRUPO A EM CADA MOMENTO ESTUDADO .....	35
Tabela 5	PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA DO GRUPO B EM CADA MOMENTO ESTUDADO .....	36
Tabela 6	MÉDIA DAS PRESSÕES ARTERIAIS MÉDIAS EM CADA MOMENTO ESTUDADO E INTERVALO DE CONFIANÇA .....	37
Tabela 7	MÉDIA DAS PRESSÕES ARTERIAIS NOS GRUPOS (mmHg) ...	38
Tabela 8	PACIENTES HIPERTENSAS COM PAD MANTIDA EM 100mmHg .	41
Tabela 9	FREQUÊNCIA CARDÍACA MATERNA EM CADA CASO ESTUDADO (bpm) - GRUPO A .....	43
Tabela 10	FREQUÊNCIA CARDÍACA MATERNA EM CADA CASO ESTUDADO (bpm) - GRUPO B .....	44
Tabela 11	MÉDIA DAS FREQUÊNCIAS CARDÍACAS MATEERNAS EM CADA MOMENTO (bpm) .....	45
Tabela 12	MONITORIZAÇÃO ANTEPARTO .....	47
Tabela 13	INDICAÇÃO DAS CESARIANAS .....	49
Tabela 14	CARACTERÍSTICAS DO PARTO E DO RECÉM-NASCIDO - GRUPO A .....	50
Tabela 15	CARACTERÍSTICAS DO PARTO E DO RECÉM-NASCIDO - GRUPO B .....	51

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	PAM MATERNA SOB A FORMA DE INTERVALO DE CONFIANÇA	39
Figura 2	FREQUÊNCIA CARDÍACA MATERNA SOB A FORMA DE INTERVALO DE CONFIANÇA .....	46
Figura 3	EXEMPLO DE MANUTENÇÃO DO ÍNDICE .....	48
Figura 4	EXEMPLO DE MELHORA DO ÍNDICE .....	48

**LISTA DE ANEXOS**

Anexo 1 . PROTOCOLO DE ESTUDO ..... 74

## RESUMO

Estudaram-se 19 mulheres hipertensas a partir do terceiro trimestre da gestação, em 22 ocasiões em que se apresentaram com pressão arterial diastólica (PAD) igual ou superior a 110mmHg após 60 minutos de repouso. Elas foram randomicamente distribuídas em dois grupos de tratamento: hidralazina (5 ou 10mg) mais placebo oral; ou nifedipina oral (10 ou 20mg) mais placebo intravenoso. O objetivo foi manter a PAD inferior a 100mmHg. Administraram-se as drogas de maneira duplo-cega.

Os controles da pressão arterial, da frequência cardíaca materna e dos batimentos cardíacos ocorreram em intervalos de minutos, por duas horas.

A hidralazina reduziu a pressão arterial média de  $136,3 \pm 9,5$ mmHg para  $102,3 \pm 8,5$ mmHg (p inferior a 0,05) e a nifedipina reduziu de  $140,3 \pm 11,3$  para  $106,3 \pm 11,3$  (p inferior a 0,05). A frequência cardíaca materna elevou-se de  $78 \pm 7,6$ bpm para  $95 \pm 9,9$ bpm (p inferior a 0,05) no grupo da hidralazina e de  $81 \pm 8,9$ bpm para  $103 \pm 15,6$ bpm (p inferior a 0,05) no grupo da nifedipina.

Para a hidralazina, o início da ação foi aos  $8,6 \pm 5,5$  min,

e o pico aos  $76,4 \pm 37,6$  min; com a nifedipina, o início da ação foi aos  $5,5 \pm 6,9$  min, e o pico aos  $74,6 \pm 28,1$  min. O comportamento da PA, da frequência cardíaca materna, do início e pico de ação foram semelhantes nos dois grupos estudados.

Os efeitos adversos de cefaléia, rubor facial e palpitações ocorreram nos dois grupos de forma semelhante.

Os traçados de controle cardiotocográfico se mantiveram inalterados ou melhoraram, após as drogas, de maneira igual entre os grupos. Em nenhum caso houve registro de sofrimento fetal atribuível às drogas.

Conclui-se que a nifedipina pode-se constituir em alternativa eficaz e segura em substituição à hidralazina no tratamento de episódios agudos de hipertensão grave na gestação, com a vantagem do uso oral.

## ABSTRACT

Nineteen hypertensive women were studied in their third trimester of pregnancy, in 22 different occasions when they presented a diastolic pressure (DP) equal to or higher than 110mmHg after 60 minutes of rest. They were divided randomly into two groups of treatment: hydralazine (5 or 10mg) plus an oral placebo; or oral nifedipine (10 or 20mg) plus an intravenous placebo. The objective was to maintain the DP lower than 100mmHg. The drugs were administered following a double-blind procedure.

The patients' blood pressure and pulse rate as well as fetal heart rate were checked at intervals of minutes for two hours.

Hydralazine reduced the mean blood pressure from  $136.3 \pm 9.5$  mmHg to  $102.3 \pm 8.5$  mmHg (p lower than 0.05) and nifedipine reduced it from  $140.3 \pm 11.3$  to  $106.3 \pm 11.3$  (p lower than 0.05). Maternal pulse rate went up from  $78 \pm 7.6$  bpm to  $95 \pm 9.9$  bpm (p lower than 0.05) in the group using hydralazine, and from  $81 \pm 8.9$  bpm to  $103 \pm 15.6$  bpm (p lower than 0.05) in the group using nifedipine.

In relation to hydralazine, it began to act at  $8.6 \pm 5.5$  min; in relation to nifedipine, it began to act at  $5.5 \pm 6.9$  min, and

reached its peak at  $74.6 \pm 28.1$  min. The behaviors of both blood pressure and maternal pulse rate, at the beginning and at the peak of the action of the drugs were similar for the two groups investigated.

There were side effects for the mothers: headache, facial flushing, and palpitation, all of which occurred similarly in both groups.

The cardiotochographic fetal heart rate tracings either were unaltered or improved after the drugs were administered, in the same way for both groups. In no case was there any record of fetal suffering which could be ascribed to those drugs.

It was concluded then that nifedipine can be used as an efficient and safe alternative to hydralazine in the treatment of acute episodes of severe hypertension during pregnancy, with the additional advantage of oral use.

## LISTA DE ABREVIATURAS

HAS	Hipertensão arterial sistêmica
BCF	Batimentos cardíofetais
CTG	Cardiotocografia
FMC	Frequência cardíaca materna
MAP	Monitorização anteparto
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PAM	Pressão arterial média

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

A hipertensão arterial durante a gravidez constitui permanente preocupação para os profissionais que atuam na área da saúde, por sua prevalência e porque aumenta de forma significativa a morbidade e a mortalidade materna e fetal (16, 36, 75).

O risco de doenças cardiovasculares relacionadas à hipertensão arterial sistêmica é bem estabelecido. O relatório de 1988 do "Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure" relata que 50 milhões de norte-americanos são hipertensos (47).

No Brasil, a prevalência de hipertensão é semelhante à de outros países. Em estudo realizado na grande São Paulo, foi observada a prevalência de 18% de hipertensão em homens e de 6,6% em mulheres (76). No Rio Grande do Sul, há observação de 11% de prevalência na população adulta (21) e de 2,7% de hipertensão em mulheres em

idade fértil (20).

Estudo realizado em Porto Alegre determinou a incidência de 6,8% de pré-eclâmpsia e de 11% de transtornos hipertensivos na gravidez (10). Os fatores envolvidos no aparecimento de doença hipertensiva durante a gravidez incluem a raça, hereditariedade, nível socioeconômico, presença de hipertensão prévia, paridade e patologias obstétricas (27).

No Estado de São Paulo, em 1984, a mortalidade materna (\*) era de 4,86/10.000, taxa elevada se comparada à da Suécia entre 1971 e 1980, quando era de 0,66/10.000 (41). As síndromes hipertensivas somaram 31% como causa dos óbitos maternos, no Estado de São Paulo (89).

Nos Estados Unidos, 20% da mortalidade materna é associada à hipertensão durante a gestação (60). Na Inglaterra, 8,9% das mortes maternas são causadas por pré-eclâmpsia e, destas, 50% são devidas a hemorragia cerebral (73).

No Hospital Materno Infantil Presidente Vargas, de Porto Alegre, são tratadas gestantes de alto risco. Durante o ano de 1988, a mortalidade materna global foi

---

\* "Mortalidade materna" - mortes maternas que ocorrem como complicação de gravidez, parto e puerpério. Esse coeficiente é a relação entre os óbitos de causas materna e o número de nascidos vivos para uma determinada área e ano do calendário.

de 26/10.000, e a perinatal (\*), de 76,4/1.000. Das pacientes atendidas, 20,5% eram portadoras de hipertensão associada à gravidez (Dados fornecidos pelo setor de estatística do Serviço de Obstetrícia do HMIPV).

No Brasil, a mortalidade neonatal global (\*\*), em 1984, foi de 39,8/1.000, e a Investigação Interamericana de Mortalidade na Infância atribui 10% desses óbitos a causas maternas, nelas estando incluídas as doenças hipertensivas (64).

No Estado de São Paulo, a mortalidade perinatal global, em 1985, foi de 29,2/1.000, sendo 4% atribuíveis a causas maternas. Se forem somados os índices de óbito por prematuridade e asfixia intra-uterina, as taxas serão muito elevadas (89).

Num hospital de Minas Gerais, estudo com gestantes hipertensas revelou a mortalidade perinatal de 64,9/1.000, sendo a mortalidade global de 14,3/1.000, no mesmo período (14).

---

\* "Mortalidade neonatal ou infantil precoce" - é a que abrange óbitos de crianças com menos de 28 dias.

\*\* "Mortalidade perinatal" - inclui a mortalidade neonatal e a natimortalidade.

No Rio Grande do Sul, durante o período de 1984 a 1986, a mortalidade perinatal foi de 11,8/1.000, sendo as doenças maternas responsáveis por 6% das causas. Se somadas as taxas de prematuridade e asfixia intra-uterina, provavelmente o fator hipertensão está subestimado (31).

## 1.2 GRAVIDEZ NORMAL

Na gestação normal ocorrem alterações anatômicas e fisiológicas do trato urinário. Anatomicamente, a dilatação de cálices, pelve renal e ureteres está relacionada a fatores mecânicos e hormonais. O aumento de peso nas gestações normais é de 10 a 14 quilos, constituídos de 7 a 9 litros de aumento na água corporal total. A expansão do fluido extracelular e do volume plasmático resulta em hipervolemia e no aumento do débito cardíaco. Cerca de 950mEq de sódio são retidos durante a gravidez.

Embora a retenção excessiva de sal, as mulheres grávidas podem excretar uma carga de sódio de maneira similar à de mulheres não-grávidas. Fatores que atuam para a excreção de sódio na gravidez incluem o incremento da filtração glomerular, níveis aumentados de hormônios natriuréticos - como a progesterona, o hormônio antidiurético e a oxitocina - e fatores físicos, como a redução da albumina plasmática e da resistência vascular renal. A redução na excreção de sódio depende do aumento na reab-

sorção tubular de sódio, devida a altos níveis de hormônios antinatriuréticos, tais como a aldosterona, os desoxicorticosteróides, os estrógenos, a prolactina e a renina-angiotensina, e a fatores físicos, como um aumento na pressão ureteral e do "shunt" uteroplacentário (32).

A elevação do fluxo plasmático renal e a taxa de filtração glomerular são peculiares na gravidez. Grandes quantidades de líquidos devem ser infundidas para que se obtenha alto fluxo de urina, pelo grande incremento do espaço morto urinário. O fluxo plasmático renal e a filtração glomerular podem ser 20% menores na posição supina que no decúbito lateral esquerdo, pelo efeito mecânico do útero grávido. O fluxo plasmático renal cresce de 50 a 85% no primeiro trimestre e se reduz, no segundo e terceiro trimestres da gravidez, mantendo-se, ainda 40% acima do normal. O débito cardíaco aumenta no início da gravidez, mas o maior volume sanguíneo só ocorre após a alteração no fluxo plasmático renal (25).

A pressão arterial sanguínea diminui precocemente na gravidez. Permanecendo relativamente baixa no primeiro e segundo trimestres, aumenta significativamente no terceiro trimestre (58). A queda inicial da pressão arterial ocorre apesar do aumento no débito cardíaco, sendo isso consequência de marcada redução na resistência periférica. São três os fatores envolvidos:

- a) o fluxo placentário aumenta 30 a 40 vezes,

- agindo como um "shunt" de baixa resistência;
- b) o efeito vasodilatador das prostaglandinas, que estão elevadas na gravidez;
  - c) a refratariedade aos efeitos vasculares da angiotensina II, apesar de seu marcado incremento (32).

A filtração glomerular aumenta 50% em torno da 10ª semana e permanece assim até a 36ª; a seguir, diminui 20%, retornando aos níveis pré-gravídicos cerca de duas semanas após o parto (32).

### 1.3 GRAVIDEZ COM HIPERTENSÃO

Na gestação, em presença de hipertensão arterial sistêmica, ocorre a inversão do ritmo circadiano normal, com níveis tensionais mais altos à noite. Na pré-eclâmpsia, a elevação da pressão arterial é lável, refletindo intensa sensibilidade do sistema vascular aos hormônios pressores endógenos e ausência de resistência marcada à angiotensina II, que caracterizam a gravidez normal. Essa sensibilidade vascular aumentada acentua-se mais na grávida hipertensa (36).

A taxa de filtração glomerular e o fluxo plasmático renal diminuem na pré-eclâmpsia, mas como, durante a gravidez, há incremento na hemodinâmica renal, esses valores podem ser iguais ou superiores aos encontrados na

não-grávida. A depuração de uratos também se reduz, muitas vezes, semanas antes da hipertensão, e a hiperuricemia pode ser manifestação precoce da doença. A redução na hemodinâmica renal e o aumento na excreção de proteínas urinárias são consequência da lesão morfológica que envolve os capilares na pré-eclâmpsia (82). A capacidade de excretar sal na pré-eclâmpsia está afetada, mas o grau em que ocorre é variável, e mesmo em presença de marcado edema intersticial há redução no volume do plasma e hemocentração (34). Assim, o débito cardíaco, a pressão venosa central e a pressão capilar pulmonar podem estar no limite inferior da normalidade ou abaixo dele (53).

Algumas das alterações encontradas na pré-eclâmpsia podem ser atribuídas a modificações no metabolismo dos mineralocorticóides. Enquanto os níveis de aldosterona estão inalterados ou reduzidos, a progesterona é marcadamente elevada na gravidez e inalterada na pré-eclâmpsia, talvez por aumento na sua conversão renal à deoxicorticosterona (26). O cátion-cálcio tem sido objeto de investigação, e as mulheres pré-eclâmpticas manifestam hipocalciúria (91). A gravidez é um período de demanda de cálcio, pelas necessidades fetais, o que requer ajuste no organismo materno (8). Há relato de aumento na excreção de cálcio na gravidez, provavelmente por incremento da filtração glomerular (7). Estudos epidemiológicos indicam que nos casos em que a ingesta de cálcio é alta, há menor incidência de pré-eclâmpsia (7, 95). Estes e outros estu-

dos demonstram a ocorrência de relação inversa entre a ingestão de cálcio e a pressão arterial (8, 12). O mecanismo proposto para explicar esse fato é de que a redução dos níveis séricos de cálcio durante a gestação provocaria aumento na liberação de paratormônio. Isso causaria a elevação do cálcio intracelular livre, através de sua liberação da mitocôndria para o citosol. Esse aumento do cálcio livre (citosólico) determinaria maior tensão no músculo liso vascular, desencadeando uma contração muscular (efeito vasoconstritivo) e o conseqüente aumento da pressão arterial (8). Tais variações de cálcio intracelular podem estar envolvidas no mecanismo de ação do sulfato de magnésio e dos bloqueadores de cálcio.

Outro aspecto questionável é o papel das prostaglandinas na hipótese de se reduzir a produção de prostaciclina e elevar-se a produção de tromboxane, pela influência dessas prostaglandinas vasodilatadoras e vasoconstritoras na reatividade vascular, agregação plaquetária e, talvez, fluxo sanguíneo uteroplacentário (91).

O diagnóstico de hipertensão na gravidez é baseado na determinação do Comitê Americano de Terminologia, do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas, de 1972 (26), para o qual há quatro critérios que definem a hipertensão na gravidez:

- a) aumento de pelo menos 15mmHg no nível prévio de pressão arterial sistólica (PAS);

- b) aumento de pelo menos 15mmHg no nível prévio de pressão arterial diastólica (PAD);
- c) pressão arterial sistólica igual ou superior a 140mmHg;
- d) pressão arterial diastólica igual ou superior a 90mmHg.

A classificação das desordens hipertensivas na gravidez tem sido matéria de debates e controvérsias (24, 36). A classificação proposta por Chesley, em 1971, adotada pelo Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas, é clara e concisa e será aqui adotada (16).

Na prática, uma das dificuldades que ocorrem consiste na distinção clínica entre pré-eclâmpsia, hipertensão secundária ou essencial e doença renal, ou nas combinações entre elas. Tal dificuldade, em parte, está relacionada à redução da pressão arterial, que normalmente ocorre nos dois primeiros trimestres, a qual pode mascarar a preexistência de hipertensão. Esses problemas são melhor esclarecidos com o auxílio da biópsia renal, capaz de revelar que a impressão clínica de pré-eclâmpsia pode estar errada em 15% ou mais das nulíparas, e em 50% ou mais das multíparas. Tal erro pode encobrir doença renal não suspeitada em 10 a 20% dos casos (62). Portanto, a ausência de correlação morfológica confere caráter de possibilidade, e não de certeza, ao diagnóstico.

A classificação de Chesley é composta de quatro

categorias:

- a) pré-eclâmpsia ou eclâmpsia;
- b) hipertensão crônica (essencial, associada à doença renal ou secundária);
- c) pré-eclâmpsia superimposta a hipertensão crônica;
- d) hipertensão tardia ou transitória.

A pré-eclâmpsia ou eclâmpsia é doença hipertensiva associada a proteinúria e edema que acomete as nulíparas, em geral após a 20ª semana de gestação e, na maioria das vezes, próxima ao termo. Ocorre em 5 a 10% das gestações e pode estar associada a distúrbios da coagulação sangüínea e da função hepática. Comumente, a pré-eclâmpsia se apresenta com hipertensão, sendo a evolução à eclâmpsia precedida de sinais premonitórios que evoluem para convulsões. Os sinais premonitórios incluem cefaléia, dor epigástrica, hiperreflexia e hemoconcentração. As convulsões também podem ocorrer subitamente e não se correlacionarem com os níveis tensionais.

Na categoria de hipertensão crônica de qualquer causa, a maioria das mulheres tem hipertensão essencial, mas algumas são secundárias a doenças, como estenose de artéria renal, coarctação de aorta, feocromocitoma, aldosteronismo primário ou doença renal. Essas pacientes são mais propensas à pré-eclâmpsia superimposta.

A pré-eclâmpsia superimposta ocorre em mulheres

hipertensas prévias e se constitui em emergência médica, pois essa combinação tem os piores resultados fetais e tende a recorrer em gestações subseqüentes.

A hipertensão tardia ou transitória se desenvolve no último trimestre ou no puerpério imediato e se resolve em torno do 10º dia pós-parto. A evolução destas gestações é normalmente boa, mas a síndrome hipertensiva geralmente ocorre em gestações posteriores, e tais pacientes provavelmente desenvolverão hipertensão essencial mais tarde.

A importância do diagnóstico correto está no fato de que a impossibilidade de se controlar adequadamente a hipertensão arterial, a piora na proteinúria e a deterioração do estado geral do paciente, bem como o sofrimento do feto, levam à interrupção da gravidez.

Em 1989, cuidados neonatais apropriados resultaram em sobrevivência superior a 90% em recém-nascidos de 1.200 gramas e de 99% em gestações após a 31ª semana (53). O risco do tratamento em presença de pré-eclâmpsia severa pode ser desastroso, com a mortalidade perinatal chegando a 87%, o mesmo não ocorrendo com hipertensas crônicas (84).

A outra questão importante que se vincula à correção do diagnóstico envolve o aconselhamento em relação a gestações subseqüentes. Em mulheres nulíparas com

pré-eclâmpsia, a segunda gestação tenderá a ser normotensa, o mesmo não ocorrendo com múltíparas, que desenvolvem pré-eclâmpsias repetidas (15).

#### 1.4 TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO NA GRAVIDEZ

O objetivo de tratar a hipertensão na gravidez é diminuir a morbidade e a mortalidade, tanto materna quanto fetal. O risco para o feto decorre da redução intensa do fluxo sangüíneo placentário, enquanto o materno associa-se à possibilidade de acidentes vasculares cerebrais (17).

A hemorragia cerebral é a maior causa de morte materna secundária à pré-eclâmpsia ou à eclâmpsia. Tal hemorragia é a mesma que complica a hipertensão grave de pacientes não-grávidas. Muitas alterações patológicas da encefalopatia hipertensiva - microinfartos, necrose arteriolar segmentar e hemorragias microscópicas -, são típicas de pacientes que morrem de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia. Embora as alterações cerebrais registradas nestes casos não sejam exclusivamente explicadas pelo dano vascular da hipertensão, é provável que a hemorragia cerebral decorra da injúria arterial direta provocada pela elevação da pressão arterial (67). A auto-regulação da circulação cerebral é um mecanismo a nível arteriolar que assegura a constância do fluxo sangüíneo cerebral, mesmo

durante mudanças bruscas na pressão arterial sistêmica. Isto é obtido por vasoconstrição, quando a pressão aumenta, e por vasodilatação, quando a pressão diminui. Em pacientes normotensos com pressão arterial média (PAM) de 90, o limite inferior de auto-regulação é de 60 a 70. Em pacientes cronicamente hipertensos ocorre a elevação nos níveis de auto-regulação, e a diminuição brusca, ao invés de melhora, pode ocasionar piora no quadro de encefalopatia hipertensiva (88). Níveis de PAM superiores a 150 representam risco de perda da integridade da parede celular, podendo evoluir para ruptura e hemorragia. Por isso, o nível de 170/110mmHg (PAM 130) é adotado para se intervir, objetivando manter a pressão arterial diastólica entre 90 e 100mmHg, para evitar, por outro lado, o agravamento dos sintomas de encefalopatia hipertensiva (17, 36). Os achados de disfunção renal, hepática e da coagulação, na pré-eclâmpsia, não parecem ser consequência da hipertensão (100).

O manejo da hipertensão na gravidez permanece empírico, baseado nos bons resultados dos autores com maior experiência. Em linhas gerais, Gant e Pritchard (36) recomendam:

- a) prevenir e tratar as convulsões com sulfato de magnésio;
- b) controlar a pressão arterial diastólica quando superior a 110mmHg com hidralazina injetável intermitente;

- c) evitar diuréticos e agentes osmóticos;
- d) limitar a ingesta de fluidos, a menos que haja perdas excessivas;
- e) realizar o parto logo que cessem as convulsões ou que a mãe esteja estável.

A consequência adversa mais temida no tratamento da hipertensão na grávida é de que se reduza a pressão de perfusão da circulação uteroplacentária. Há muita controvérsia relativamente ao fato de haver ou não auto-regulação no fluxo uteroplacentário (24, 49). Considerando-se que, na pré-eclâmpsia, o fluxo já está comprometido, é compreensível a preocupação com o uso de drogas que não o reduzam nem aumentem a resistência dos vasos placentários.

O objetivo da terapia anti-hipertensiva é controlar a hipertensão arterial sistêmica. Caso a resistência vascular placentária não seja reduzida concomitantemente pelo tratamento, a perfusão placentária diminuirá, na razão direta da redução da pressão arterial. Uma excessiva queda na pressão arterial pode causar aumento na resistência vascular uterina, que é reflexo da ação das catecolaminas, às quais a vascularização uterina é muito sensível.

Esse mecanismo provavelmente contribui para o sofrimento fetal que foi observado em algumas terapias anti-hipertensivas em que houve excessiva redução na

pressão arterial materna (87, 96). Há estudos que discutem o uso de anti-hipertensivos nos casos em que a pressão arterial diastólica seja inferior a 120mmHg, quando o risco de acidentes vasculares é menor, visando evitar o sofrimento fetal causado pela redução da pressão arterial materna (67, 87).

Os avanços terapêuticos no tratamento da hipertensão arterial, na população em geral, alteraram completamente o prognóstico da hipertensão e da doença vascular (47). Nos estudos controlados da hipertensão durante a gravidez há evidências ou de melhora na sobrevivência fetal ou de não serem afetados a mãe nem o feto (75). Enquanto o tratamento da hipertensão grave é consensual (17, 42, 74), há controvérsia quanto ao tratamento das mulheres grávidas com hipertensão leve ou moderada (4, 35, 52).

No tratamento da hipertensão crônica durante o período da gravidez, a droga mais utilizada e estudada é o alfa-agonista metildopa. Sua eficácia e segurança é relatada em estudos randomizados (35, 75). A clonidina parece ser igualmente eficaz nesse emprego, mas a experiência é menor (52). Os antagonistas do tipo beta têm sido extensamente estudados e testados. O atenolol e o metoprolol são os mais usados até o momento. Há relatos de bradicardia neonatal, hipoglicemia e menor tolerância à hipóxia do estresse com o uso de propranolol (29, 56, 77, 79). Os antagonistas do tipo alfa e beta parecem ser tão

efetivos quanto a metildopa, mas seus paraefeitos estão sob investigação (56). O vasodilatador arteriolar mais extensamente estudado e utilizado é a hidralazina, que parece ser eficaz e segura (36, 42, 56). O uso de diuréticos é extremamente controverso, mas a maioria dos autores contra-indica seu uso (18, 23, 30). O uso crônico dos bloqueadores de cálcio parece promissor e se encontra sob investigação (19, 57).

O tratamento de episódios agudos de hipertensão grave que ocorre próximo ao termo ou durante o trabalho de parto pode ser realizado com diazoxide, em minibolos ou em gotejo contínuo, e seus paraefeitos incluem hiperglicemia neonatal e sedação durante o trabalho de parto (28, 86).

A experiência com labetalol parenteral está crescendo, bem como o uso de bloqueadores de cálcio (2, 30, 86, 99). O nitroprussiato de sódio é evitado, pelo acúmulo potencial de cianeto no feto (30, 52). O sulfato de magnésio permanece como terapia de escolha no manejo da pré-eclâmpsia, para evitar convulsões. Há relatos de potencializar os efeitos hipotensores da nifedipina (97).

A droga de eleição, até o momento, para tratar a crise hipertensiva próxima ao parto é a hidralazina injetável, que vem sendo utilizada na gravidez desde 1955 (36). A partir de 1975, quando Pritchard publicou o esquema estilizado para tratar eclâmpsia, seu uso tornou-se

difundido e, atualmente, é a primeira escolha (36, 55, 67, 70).

A hidralazina é um vasodilatador ftalazínico de ação hipotensora. É bem absorvida por via oral e seu uso intravenoso permite o início da ação em 10 minutos, estando o pico da ação dentro do período de 15 a 20 minutos; a meia-vida é de duas a três horas. Age diretamente no relaxamento do músculo liso da parede das arteríolas, principalmente nos vasos de resistência, reduzindo, desse modo, a resistência periférica e a pressão arterial. Ao mesmo tempo, elevam-se o débito cardíaco, a frequência cardíaca e a demanda de oxigênio para o miocárdio. Esses efeitos parecem relacionados a um reflexo barorreceptor que aumenta a descarga adrenérgica. Os efeitos adversos incluem cefaléia, rubor facial, náuseas, vômitos, diarreia e erupção cutânea (55, 86). Atravessa livremente a barreira placentária e sua ação sobre o fluxo sanguíneo da placenta é variável, relacionando-se talvez com o grau de hidratação materna. Na prática, pode levar à redução do fluxo sanguíneo para o feto e acarretar, em até 58% dos casos, sofrimento fetal (87, 96). Há larga experiência mundial registrando relatos de trombocitopenia neonatal (67, 70).

Os bloqueadores dos canais de cálcio começam a desempenhar papel no tratamento da hipertensa grávida. A entrada de cálcio através da membrana é uma etapa impor-

tante na ativação contrátil (excitação - contração) do miométrio humano. Estudos de frações subcelulares do retículo sarcoplasmático e da mitocôndria do miométrio humano grávido sugerem que estimulantes, como as prostaglandinas PG F<sub>2</sub> alfa e oxitocina liberam também cálcio intracelular para a ação contrátil. O uso de bloqueadores de cálcio, desse modo, poderia envolver vasodilatação uterina, já que as artérias do miométrio utilizam fontes de cálcio para sua ação contrátil (59). O efeito sobre os vasos contráteis constitui importante aspecto do tratamento com essa droga. Esses vasos parecem não ter inervação autonômica, o que leva à síntese local de compostos para a regulação na tensão do músculo liso vascular. As artérias placentárias reduzem o diâmetro do vaso em resposta a várias drogas. Estudos sobre as artérias do sistema viloso coriônico próximas aos vasos de resistência demonstram que, do mesmo modo que nos vasos do miométrio e em outras artérias humanas, os bloqueadores inibem a resposta contrátil conseqüente à entrada de cálcio. As conseqüências hemodinâmicas de tais eventos podem elevar a perfusão placentária (33). Experimentalmente, em preparações isoladas de músculo do miométrio, a síntese de prostaglandinas E<sub>2</sub> e F<sub>2</sub> alfa, bem como de oxitocina de origem fetal e materna induzem contrações. Esses efeitos são inibidos pelos bloqueadores dos canais de cálcio, cuja ação sobre a motilidade uterina tem sido avaliada pela supressão de contrações em trabalho de parto prematuro,

sem registro de complicações fetais (72, 92).

A nifedipina aumenta o fluxo sanguíneo uterino em ratas não-grávidas e grávidas o qual não se altera em ovelhas grávidas e não-grávidas (1, 80, 94). O efeito final do tratamento da hipertensa grávida envolve a relação entre a queda na pressão de perfusão e a magnitude da vasodilatação esperada.

A nifedipina é um derivado diidropiridínico cujo principal sítio de ação está 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 (12). Desde 1972 tem sido usada para o manejo de urgências hipertensivas, mostrando-se eficaz e segura em uso oral, bucal ou sublingual, mesmo nos pacientes que utilizam outras drogas (39, 63, 85).

Os estudos em que a nifedipina foi empregada para controle de urgências hipertensivas demonstraram que uma dose de 10 a 20mg controlou a pressão arterial em mais de 90% dos pacientes. O início de ação sendo verificado nos primeiros 5 a 10 minutos, ocorrendo a ação máxima em 40 a 60 minutos (38, 39, 85). Estudos farmacodinâmicos e farmacocinéticos realizados para avaliar a melhor via de administração demonstraram que após o uso sublingual o aparecimento de níveis plasmáticos ocorre em 5 a 10 minutos, com pico de efeito em 25 a 30 minutos. A via

oral permite níveis plasmáticos a partir de 10 minutos, mas o pico no plasma é duas vezes o obtido com a via sublingual, e ocorre em 20 a 25 minutos. O uso oral acrescido de perfuração da cápsula permite a concentração plasmática quase imediata da droga (61). Estudos com monitorização invasiva têm demonstrado aumento na frequência, e no débito cardíaco, que são acompanhados por aumento transitório na noradrenalina e na renina plasmáticas, o que sugere ativação barorreflexa em resposta à diminuição da resistência vascular periférica sistêmica. Essa ativação do sistema simpático é transitória, retornando a frequência de pulso ao basal em duas horas (45, 68).

Os efeitos adversos mais comuns ao uso agudo da nifedipina são cefaléia, tontura, rubor facial e palpitações. Com o uso crônico, podem ocorrer fadiga, edema de tornozelo, câibras e zumbido (63, 85).

Aos estudos experimentais com bloqueadores de cálcio na gravidez (50, 59, 94), seguiram-se estudos em humanos. Inicialmente foram utilizados para suprimir contrações em trabalho de parto prematuro (3, 72, 92). No tratamento da hipertensão em mulheres grávidas, o primeiro estudo foi publicado em 1984, utilizando a nifedipina para tratar a hipertensão grave durante o trabalho de parto e puerpério (99). Seguiram-se vários estudos não-controlados com nifedipina e outros bloqueadores de cálcio.

cio, em uso agudo e crônico (13, 19, 37, 93, 98).

O presente estudo parte da necessidade da investigação controlada do uso de nifedipina durante a gravidez. Pelo fato de não se admitir uso de placebo na hipertensão grave, em grávidas, foi adotado um grupo-controle utilizando-se a hidralazina, que atualmente se constitui na primeira escolha nessas situações.

## 2 OBJETIVOS

Constituem objetivos deste experimento:

- 1º - avaliar a eficácia do uso agudo da nifedipina na hipertensão arterial grave durante a gestação;
- 2º - comparar a eficácia do uso agudo da nifedipina à hidralazina, no tratamento da hipertensão arterial grave, durante a gestação;
- 3º - avaliar os parâmetros maternos e fetais em relação às drogas;
- 4º - comparar os parâmetros maternos e fetais em relação às drogas.

### 3 PACIENTES E MÉTODOS

#### 3.1 PACIENTES

O estudo foi realizado no Hospital Materno Infantil Presidente Vargas em Porto Alegre (RS), que é centro de referência, no Estado do Rio Grande do Sul, para gestação com alto risco.

Dezenove pacientes hipertensas foram avaliadas em vinte e duas ocasiões, divididas de forma randomizada e duplo-cega, em dois grupos: Grupo de Hidralazina (A) e Grupo de Nifedipina (B).

Todas as pacientes encontravam-se internadas no Centro Obstétrico por ocasião do estudo, que ocorreu no período de setembro de 1987 a julho de 1988.

Os critérios de inclusão foram:

- a) pressão arterial diastólica (PAD) igual ou superior a 110mmHg, após, no mínimo, 60 minutos de repouso em decúbito lateral esquerdo;
- b) idade gestacional maior que 28 semanas;

c) ausência de doenças associadas.

A terapia anti-hipertensiva crônica concomitante não constituiu motivo para que a paciente fosse excluída do estudo. Nenhuma paciente estava em terapia com sulfato de magnésio. Caso a gestação prosseguisse e a paciente voltasse a apresentar hipertensão grave, estabeleceu-se que poderia ser incluída duas vezes no estudo. A interrupção da gestação ou o parto espontâneo ocorreu, no máximo, dentro de três semanas.

Nas situações em que houve pacientes que preenchessem os critérios de inclusão, o plantão médico do Centro Obstétrico, através do "bip", chamou o médico responsável pelo desenvolvimento do protocolo. Dois médicos realizaram todo o estudo.

Ao chegar ao Centro Obstétrico o médico explicava o protocolo à paciente, e, após seu consentimento verbal, realizava uma entrevista sobre os dados da gestação atual, os dados anteriores, parto, drogas e sintomatologia, conforme o protocolo (Anexo 1). A seguir, eram verificados a pressão arterial, a frequência de pulso da mãe, os batimentos cardíofetais, sendo iniciada a cardiotocografia externa (com cardiotocógrafo da marca Corometrics, modelo III).

A seguir, cada paciente era distribuída de maneira randomizada em um dentre os dois grupos de trata-

mento, ambos com placebo. O sorteio era feito por sistema de envelopes que continham as instruções. O placebo de nifedipina foi fornecido pelo Laboratório Bayer, e consistia em cápsula idêntica à do produto ativo, com uma geléia inerte de cor e sabor similares. O placebo de hidralazina era água destilada. A nifedipina foi administrada por via oral (VO), e a hidralazina, por via endovenosa (EV).

Os dois grupos foram constituídos da seguinte forma:

Grupo A: 5mg de hidralazina EV (Apresolina - Ciba) e uma cápsula de placebo de nifedipina VO;

Grupo B: 10mg de nifedipina VO (Adalat - Bayer) e 1ml de água destilada EV.

Após os primeiros trinta minutos de monitorização anteparto (MAP basal) com cardiotocografia externa, eram administrados a droga e o placebo sorteados. Cada envelope continha dois tratamentos idênticos, para o caso de ser necessária a repetição da droga. A medicação era sorteada e administrada pelo plantão obstétrico (nem a paciente nem o médico que executava o protocolo conheciam a droga ativa). Após a ingestão da droga, a cardiotocografia era mantida por mais 30 minutos e, a partir de então, era utilizado um estetoscópio do tipo sonar para controle dos batimentos cardíacos (BCF).

Após a administração da droga, verificavam-se a pressão arterial, os batimentos cardíacos e a frequência de pulso materna aos 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 90 e 120 minutos. A pressão arterial era medida utilizando-se um esfigmomanômetro manual (ALP) usando a fase IV de Korotkov para a pressão arterial diastólica. Durante o estudo registravam-se as queixas da paciente.

Após 30 minutos iniciais da administração da droga, se a pressão arterial diastólica se mantivesse igual ou superior a 100mmHg, a droga era repetida, mantendo-se a cardiotocografia externa por mais 30 minutos.

No final das duas horas de observação (ou duas horas e trinta minutos, quando a droga era repetida) o médico plantonista revelava a droga utilizada.

Os dados referentes à pressão arterial após o período do estudo, as condições do parto e do recém-nascido (RN) foram coletadas do prontuário médico. As informações sobre o parto e o recém-nascido não foram obtidas em duas pacientes que receberam alta a pedido.

Os índices usados na análise da monitorização fetal foram os preconizados por Behle e Zugaib (6). A análise dos traçados considerou as seguintes características: linha de base; variabilidade; acelerações transitórias; acelerações/contrações; ausência de desacelerações. Todos os traçados foram analisados pelo mesmo obs-

tetra, que não teve conhecimento da droga utilizada em cada paciente.

Na análise dos dados, as pacientes foram classificadas como:

- a) hipertensa prévia - com história conhecida de hipertensão arterial;
- b) pré-eclâptica - primigesta com proteinúria, hiperuricemia e hipertensão após a 20ª semana de gestação;
- c) pré-eclâptica superimposta - com história conhecida de hipertensão e quadro de pré-eclâmpsia;
- d) não classificada - a pacientes que não soube informar, ou quando não houve todos os dados para classificação como pré-eclâptica.

### 3.2 MÉTODOS LABORATORIAIS

Os exames laboratoriais foram realizados pela paciente dentro das 24 horas precedentes ao estudo, no laboratório do HMIPV.

Foram analisados os seguintes parâmetros bioquímicos e hematológicos:

- a) hematócrito: dosado por centrifugação em centrífuga de micro-hematócrito. Normal para mulheres: 37-47%;

- b) hemoglobina: dosagem no Coulter Eletronics.  
Normal para mulheres: 11,5-16g/dl;
- c) ácido úrico: método Folin-Denis. Normal:  
2,5-6mg/dl;
- d) creatinina: método picrato alcalino. Normal:  
0,6-1,2mg/dl;
- e) uréia: método diacetila. Normal: 15-40mg/dl.

Proteinúria: no exame qualitativo de urina Com-burstest, na proteinúria de 24 horas - ácido tricloroacético. Normal: uma cruz no EQU e até 300mg em 24 horas.

Foi estabelecida como ação desejada da droga uma pressão arterial diastólica igual ou superior a 80mmHg e inferior a 100mmHg ou uma pressão arterial média igual ou superior a 90mmHg e inferior a 114mmHg. A ação máxima da droga foi considerada a menor pressão média ou a pressão arterial diastólica obtidas no período de observação.

### 3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na análise estatística foram utilizados os seguintes testes: Qui-quadrado; Exato, de Fisher; e t, de Student. Foi estabelecido nível de significância de 5% (p menor que 0,05).

O Teste t foi utilizado para as seguintes va-

riáveis:

- idade;
- idade gestacional;
- pressão arterial;
- batimentos cardíacos;
- frequência de pulso materno;
- tempo de ação das drogas;
- peso dos RN;
- Apgar.

Foi utilizado o Teste do Qui-quadrado ou Exato, de Fisher, para as variáveis:

- cor;
- número de gestações;
- hipertensão em gravidez anterior;
- proteinúria;
- hipertensão prévia;
- medicação prévia;
- dose de reforço;
- sintomas antes e após a droga;
- monitorização anteparto;
- parto/cesariana;
- condições de alta do RN.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

Estudaram-se 19 pacientes em 22 ocasiões. Três pacientes participaram do estudo por duas vezes; uma paciente participou uma vez em cada grupo; uma paciente, duas vezes no grupo A (n=10); e uma paciente, duas vezes no grupo B (n=10). Os resultados em relação às drogas utilizadas foram calculados com onze casos em cada grupo.

As características gerais das pacientes do grupo A estão na Tabela 1, e do grupo B, na Tabela 2.

A média de idade no grupo A foi de 26,4 + 4,9 anos (n=10); no grupo B, foi de 28,1 + 8,8 anos (n=10; p maior que 0,05).

Em relação à distribuição de cor, no grupo A havia cinco brancas, quatro pretas e uma mista; no grupo B havia sete brancas, uma preta e duas mistas, (p maior que 0,05).

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO GRUPO A - HIDRALAZINA

Nº	IDADE	COR	IG (semanas)	NÚMERO DA GESTAÇÃO	HAS PRÉVIA	PROTEI- NÚRIA	ÁCIDO ÚRICO
1	28	branca	37	2ª	-	2.000mg	5,5
2	34	preta	35	8ª	sim	ausente	8,8
3	29	branca	35	5ª	sim	+	6,9
4	29	branca	38	5ª	sim	130mg	8,0
5	25	branca	36	4ª	não	1.000mg	4,9
6	21	preta	34	1ª	não	328mg	7,7
7	26	branca	35	1ª	não	-	4,8
8	24	mista	39	1ª	-	-	-
9	18	preta	40	1ª	não	+++	5,6
10**	26	branca	32	1ª	não	+++	5,9
11	33	preta	36	5ª	não	2.550mg	4,4
	$\bar{x} = 26$	$\pm 5$	$\bar{x} = 36$	$\pm 2$			

IG Idade gestacional.

\* mesma paciente

\*\* participou dos dois grupos

Proteinúria fornecida em mg/24h ou nº cruzeiros no EQU.

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO GRUPO B - NIFEDIPINA

NO	IDADE	COR	IG (semanas)	NÚMERO DA GESTAÇÃO	HAS PRÉVIA	PROTEI- NÚRIA	ÁCIDO ÚRICO
1	44	mista	35	6ª	não	150mg	5,0
2	32	preta	40	5ª	sim	50mg	4,5
3	37	mista	37	6ª	sim	+	2,7
4	36	branca	36	4ª	sim	-	7,6
5**	26	branca	32	1ª	não	+++	5,9
6	22	branca	35	1ª	não	70mg	6,4
7	21	branca	38	1ª	não	300mg	6,9
8	21	branca	38	1ª	não	300mg	6,9
9	21	branca	31	1ª	não	1.600mg	9,4
10	16	branca	35	1ª	não	79mg	-
11	26	branca	30	2ª	sim	3.400mg	7,3
x = 28 <u>+9</u>			x = 35 <u>+3</u>				

IG Idade gestacional

\* mesma paciente

\*\* participou dos dois grupos

Proteinúria fornecida em mg/24h ou nº cruzeiros no EQU

A média de idade gestacional no grupo A foi de 36,1  $\pm$  2,3 semanas (n=11); no grupo B, foi de 35,2  $\pm$  3,1 semanas (n=11) (p maior que 0,05).

No grupo A havia cinco primíparas e cinco múltiplas; no grupo B, a distribuição foi igual (p maior que 0,05).

A proteinúria foi significativa, no grupo A, em seis dos oito casos pesquisados; no Grupo B, em quatro dos nove casos pesquisados (p maior que 0,05).

No grupo A houve três casos com hiperuricemia, em nove pesquisados, e no B, em cinco casos dos nove pesquisados (p maior que 0,05).

A Tabela 3 mostra a classificação das pacientes quanto à hipertensão.

**TABELA 3 - CLASSIFICAÇÃO DA HIPERTENSÃO NOS GRUPOS**

GRUPO	PRÉ-ECLÂMPSIA	HIPERTENSÃO CRÔNICA	PRÉ-ECLÂMPسيا SUPERIMPOSTA	NÃO-CLASSIFICADA
A (n=10)	1	3	0	6
B (n=10)	2	3	1	4

No grupo A, foram classificadas quatro pacientes: três hipertensas prévias e uma com pré-eclâmpsia. No grupo B seis pacientes foram classificadas: três hipertensas prévias, duas com pré-eclâmpsia e uma com pré-eclâmpsia superimposta à hipertensão prévia (p maior que 0,05).

Em relação à hipertensão em gestações anteriores, das cinco múltiparas do grupo A, havia dois casos; e das cinco múltiparas do B, havia três casos (p maior que 0,05).

No grupo A, três pacientes faziam uso de anti-hipertensivos cronicamente; no grupo B houve o mesmo número (p maior que 0,05).

#### 4.2 ESTUDO DA PRESSÃO ARTERIAL

A pressão arterial das pacientes foi estudada em intervalos de minutos. Os pontos estudados estão demonstrados nas Tabelas 4 e 5, que apresentam a PAM de cada paciente, a cada momento estudado. A Tabela 6 mostra a PAM do conjunto de pacientes de cada grupo, em cada momento estudado.

**TABELA 4 - PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA DO GRUPO A  
EM CADA MOMENTO ESTUDADO (mmHg)**

CASO Nº	INTERVALOS (min)												
	BASAL	5	10	15	20	30	40	50	60	70	80	90	120
1	140,0	130,0	113,3	113,3	106,7	110,0	103,3	106,7	106,7	-	-	-	-
2	126,7	126,7	126,7	123,3	121,7	116,7	113,3	113,3	106,7	-	-	106,7	103,3
3	140,0	120,0	120,0	118,3	106,7	103,3	93,3	95,0	96,7	-	-	93,3	105,0
4	140,0	136,7	133,4	130,0	130,0	130,0	116,7	116,7	116,7	120,0	120,0	120,0	110,0
5	146,7	136,7	133,3	136,7	133,3	140,0	133,3	133,3	153,3	123,3	116,7	116,7	83,3
6	126,7	113,3	113,3	113,3	113,3	110,0	106,7	106,7	110,0	-	-	113,3	103,3
7	126,7	126,7	126,7	125,0	116,7	116,7	116,7	106,7	-	-	-	-	-
8	136,7	146,7	146,7	136,7	120,0	116,7	116,7	116,7	100,0	-	-	100,0	-
9	120,0	116,7	103,3	103,3	103,3	103,3	103,3	103,3	103,3	-	-	110,0	100,0
10	146,7	146,7	136,7	133,3	130,0	130,0	123,3	116,7	115,0	115,0	115,0	113,3	-
11	146,7	136,7	126,7	120,0	116,7	120,0	120,0	115,0	120,0	120,0	110,0	110,0	110,0

**TABELA 5 - PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA DO GRUPO B  
EM CADA MOMENTO ESTUDADO (mmHg)**

CASO Nº	INTERVALOS (min)												
	BASAL	5	10	15	20	30	40	50	60	70	80	90	120
1	148,3	148,3	143,3	133,3	130,0	140,0	130,0	130,0	126,7	-	-	120,0	-
2	156,7	140,0	136,7	140,0	140,0	123,3	113,3	113,3	-	-	-	113,3	113,3
3	133,3	130,0	130,0	130,0	116,7	113,3	103,3	110,0	113,3	-	-	113,3	113,3
4	156,7	146,7	146,7	146,7	136,7	136,7	136,7	133,3	126,7	-	123,3	123,3	123,3
5	140,0	130,0	130,0	130,0	126,7	116,7	123,3	118,3	115,0	115,0	115,0	115,0	113,3
6	126,7	120,0	106,7	103,3	106,7	100,0	106,7	93,3	90,0	-	-	93,3	93,3
7	150,0	150,0	146,7	133,4	120,0	126,7	113,3	108,3	103,3	103,3	103,3	103,3	-
8	136,7	136,7	130,0	116,7	103,3	103,3	96,7	95,0	93,3	-	-	93,3	100,0
9	140,0	136,7	130,0	113,3	108,3	103,3	96,7	106,7	100,0	-	-	86,7	106,7
10	125,0	126,7	123,3	121,7	131,7	121,7	123,3	115,0	103,3	113,3	113,3	111,7	110,0
11	133,4	130,0	126,7	126,7	126,7	130,0	133,4	133,3	140,0	133,3	126,7	123,3	110,0

**TABELA 6 - MÉDIA DAS PRESSÕES ARTERIAIS MÉDIAS EM CADA MOMENTO ESTUDADO E INTERVALO DE CONFIANÇA**

TEMPO (min)	GRUPO A						TEMPO (min)	GRUPO B					
	MÉDIA		Nº CASOS	PAM		MÉDIA		Nº CASOS	PAM				
	DO GRUPO	DP (+)		MÁX.	MÍN.	DO GRUPO			DP (+)	MÁX.	MÍN.		
Basal	136,1	9,5	11	141,7	130,5	BASAL	141,4	12,6	11	148,2	133,9		
5	130,6	11,3	11	137,3	123,9	5	135,9	9,6	11	141,6	130,2		
10	125,5	12,3	11	132,8	118,2	10	131,8	11,6	11	138,6	124,9		
15	123,0	10,7	11	129,3	116,7	15	126,8	12,4	11	134,1	119,5		
20	118,0	10,2	11	124,0	111,9	20	122,4	12,4	11	129,7	115,1		
30	117,9	11,6	11	124,7	111,0	30	119,5	13,6	11	127,5	111,5		
40	113,3	11,1	11	119,8	106,7	40	116,1	14,3	11	124,5	107,6		
50	111,8	9,9	11	117,6	105,9	50	114,2	13,8	11	122,3	106,0		
60	112,8	16,0	10	122,7	102,9	60	111,2	16,2	10	121,2	101,1		
70	119,6	3,4	4	122,9	116,3	70	116,2	12,5	4	128,4	103,9		
80	115,4	4,2	4	119,5	111,3	80	116,3	9,2	5	124,4	108,2		
90	109,3	8,3	9	114,7	103,9	90	108,8	12,8	11	116,4	101,2		
120	106,0	14,0	7	116,4	95,6	120	109,2	8,6	9	114,8	103,6		

DP - Desvio-Padrão

A média das pressões arteriais sistólicas, no grupo A, diminuiu de  $173,6 \pm 18$  para  $134,5 \pm 9,3$ mmHg (p menor que 0,05). No grupo B, a queda foi de  $180,9 \pm 20,3$  para  $134,5 \pm 19,7$ mmHg (p menor que 0,05). A redução na PAS foi semelhante nos dois grupos.

A média das pressões arteriais diastólicas do grupo A diminuiu de  $117,3 \pm 6,5$  para  $84,6 \pm 10,1$ mmHg (p menor que 0,05); e, no B, de  $120,5 \pm 7,2$  para  $90 \pm 8,7$ mmHg (p menor que 0,05). Não houve diferença significativa entre os grupos.

A média das pressões arteriais médias, no grupo A, diminuiu de  $136,3 \pm 9,5$  para  $102,3 \pm 8,5$ mmHg (p menor que 0,05); no grupo B, de  $140,3 \pm 11,3$  para  $106,3 \pm 11,3$ mmHg (p menor que 0,05). Não houve diferença significativa entre os grupos. Estes dados estão demonstrados na Tabela 7.

**TABELA 7 - MÉDIA DAS PRESSÕES ARTERIAIS NOS GRUPOS (mmHg)**

	GRUPO A			GRUPO B		
	PAS	PAD	PAM	PAS	PAD	PAM
BASAL	173,6 $\pm$ 18	117,3 $\pm$ 6,5	136,3 $\pm$ 9,5	180,9 $\pm$ 20,3	120,5 $\pm$ 7,2	140,3 $\pm$ 11,3
FINAL (120min)	134,5 $\pm$ 9,3*	84,6 $\pm$ 10,1*	102,3 $\pm$ 8,5*	134,5 $\pm$ 19,7*	90 $\pm$ 9,7*	106,3 $\pm$ 11,2*

\* Diferença significativa para p maior que 0,05

A Figura 1 demonstra o comportamento da PAM em cada grupo estudado, sob a forma de intervalo de confiança (valores máximo e mínimo da PAM a cada momento).

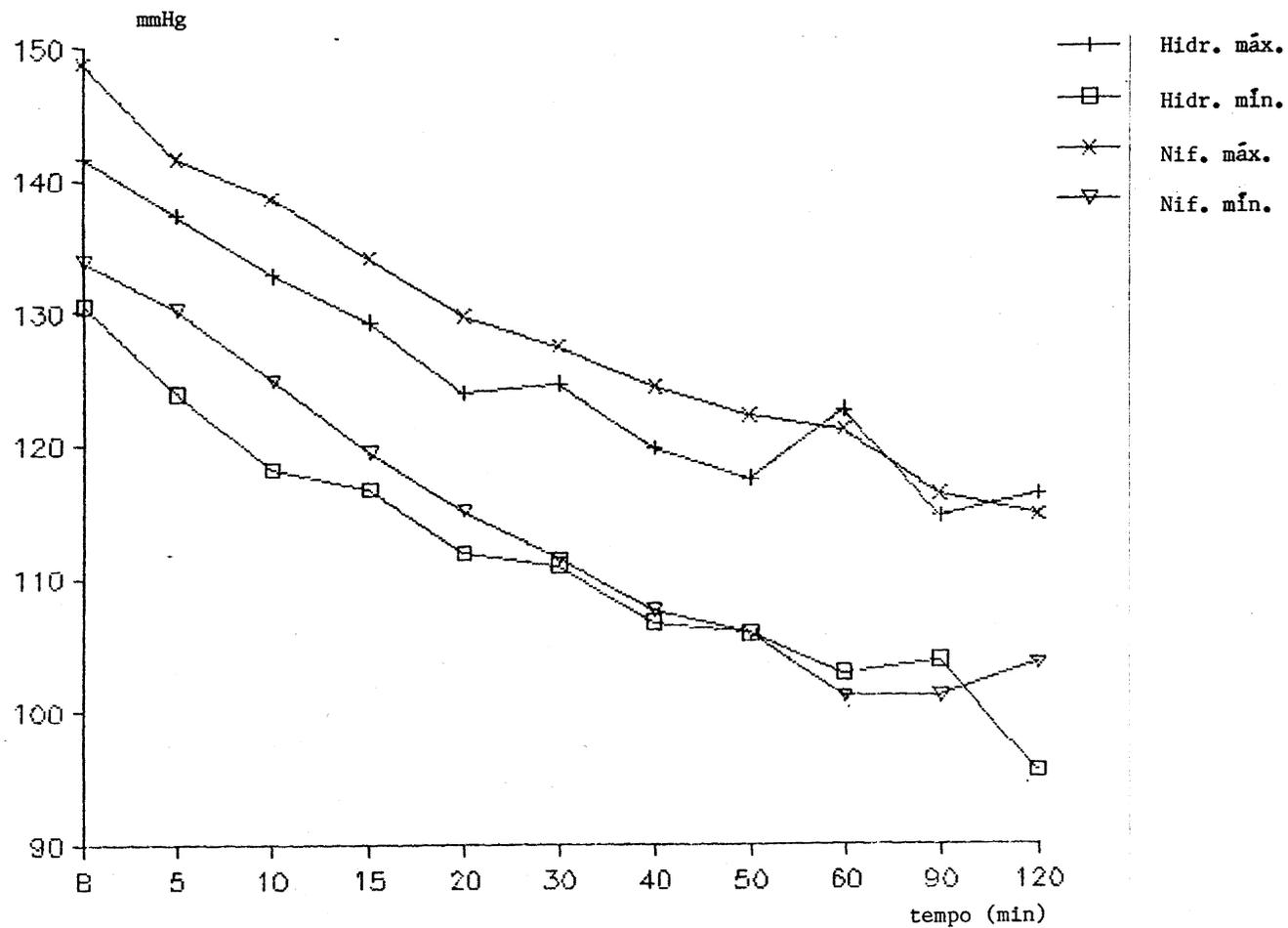


Figura 1 - PAM materna sob a forma de intervalo de confiança

O início de ação da hidralazina ocorreu aos  $8,6 \pm 5,5$  minutos em relação à PAM, aos  $10,5 \pm 6,1$  minutos em relação à PAD e aos  $14,1 \pm 19,1$  minutos em relação à PAS. O início de ação da nifedipina foi aos  $5,5 \pm 6,9$  minutos em relação à PAM, aos  $11,4 \pm 11,9$  minutos em relação à PAD e aos  $19,1 \pm 33,8$  minutos em relação à PAS (p maior que 0,05).

O efeito máximo da hidralazina ocorreu aos  $76,4 \pm 37,6$  minutos em relação à PAM, aos  $64,5 \pm 36,5$  minutos em relação à PAD e aos  $67,3 \pm 42,2$  minutos em relação à PAS. O efeito máximo da nifedipina ocorreu aos  $74,6 \pm 28,1$  minutos em relação à PAM, aos  $79,1 \pm 30,2$  minutos em relação à PAD e aos  $77,3 \pm 28$  minutos em relação à PAS (p maior que 0,05).

A ação desejada da hidralazina e nifedipina nem sempre coincidiu com o efeito máximo conforme descrito no capítulo sobre pacientes e métodos. O tempo para a ação desejada no grupo da hidralazina foi de  $61,8 \pm 36,4$  minutos para a PAM, aos  $61,4 \pm 37,1$  minutos para a PAD e aos  $56,8 \pm 40,3$  minutos para a PAS. No grupo da nifedipina, o tempo para a ação desejada foi de  $62,3 \pm 36,4$  minutos para a PAM, aos  $67,7 \pm 39,3$  minutos para a PAD e aos  $61,8 \pm 37,1$  para a PAS. Não houve diferença significativa entre o tempo para a ação máxima e o tempo para a ação desejada (p maior que 0,05).

Em ambos os grupos, as drogas foram eficazes em 100% dos casos estudados. Em cinco casos, a pressão arterial diastólica não baixou de 100mmHg, mas não foram considerados falhas, porque os níveis obtidos após as drogas foram adequados em relação aos níveis pressóricos iniciais (170-205mmHg de PAS e 115-130mmHg de PAD), e, ainda, a pressão arterial diastólica retornou para 110mmHg ou mais, após cinco a oito horas da dose inicial. O grupo era composto por quatro pacientes, pois uma participou do estudo duas vezes: uma em que utilizou hidralazina; e na outra, nifedipina; a paciente não fazia uso de anti-hipertensivos previamente. As outras três pacientes eram do grupo da nifedipina e usavam anti-hipertensivos cronicamente. A Tabela 8 demonstra os casos citados.

**TABELA 8 - PACIENTES HIPERTENSAS COM PAD  
MANTIDA EM 100mmHg**

CASO	GRUPO	PRESSÃO ARTERIAL		DURAÇÃO
		BASAL	FINAL	
1	B	205/120	160/100	6 h
3	B	170/115	140/100	8 h
4	B	210/130	170/100	5 h
5	B	180/120	140/100	6 h
10	A	180/130	140/100	7 h

\* Mesma paciente

Houve necessidade de reforço da dose inicial

após 30 minutos, de maneira igual nos dois grupos: no grupo A em seis casos (54,5%); no B em seis casos (54,5%).

A duração de ação das drogas estudadas foi definida como o intervalo de tempo entre a primeira dose administrada e o retorno aos níveis de pressão arterial diastólica a 110mmHg. No grupo A, foi de  $6,4 \pm 3$  horas; e no grupo B, de  $5,2 \pm 2$  horas (p maior que 0,05).

#### **4.3 ESTUDO DAS FREQUÊNCIAS CARDÍACAS MATERNA E FETAL**

A frequência cardíaca materna média aumentou significativamente nos dois grupos (p menor 0,005) e de maneira igual em ambos. No Grupo A houve aumento da frequência cardíaca materna basal de  $78 \pm 7,6$ bpm para  $95 \pm 9,9$ bpm, e ocorreu aos  $39 \pm 25,7$  minutos. No grupo B a frequência cardíaca materna basal aumentou de  $81 \pm 8,9$ bpm para  $103 \pm 15,6$ bpm, tendo acontecido aos  $32,7 \pm 18,6$  minutos. As Tabelas 9 e 10 mostram o comportamento da frequência cardíaca materna em cada momento estudado. A Tabela 11 mostra a média das frequências cardíacas maternas em cada momento estudado. A Figura 2 evidencia este aumento com tendência de retorno aos níveis basais após 120 minutos (o gráfico é apresentado em forma de intervalo de confiança). O aumento em cada grupo foi significativo (p menor que 0,005), mas não entre os grupos comparados (p



**TABELA 10 - FREQUÊNCIA CARDÍACA MATERNA  
EM CADA CASO ESTUDADO (bpm)  
GRUPO B**

CASO	MOMENTOS (min)												
	Nº	BASAL	5	10	15	20	30	40	50	60	70	80	90
1	72	72	85	80	88	80	84	84	88	-	-	80	-
2	88	92	92	92	100	100	120	100	-	-	-	96	96
3	88	88	88	88	100	88	100	100	100	-	-	96	96
4	84	88	96	100	96	100	100	96	100	100	100	100	96
5	64	64	64	64	80	80	80	80	80	80	80	80	72
6	80	80	96	88	88	88	80	80	80	80	80	80	80
7	80	80	80	96	100	110	100	100	120	100	100	100	-
8	80	80	88	100	120	110	100	100	96	-	88	88	84
9	96	96	92	104	116	116	100	100	100	80	-	-	100
10	72	72	72	80	78	80	85	110	110	118	100	92	92
11	84	76	68	72	72	72	76	76	76	76	76	76	80

**TABELA 11 - MÉDIA DAS FREQUÊNCIAS CARDÍACAS MATERNAS  
EM CADA MOMENTO (bpm)**

TEMPO (min)	GRUPO A					GRUPO B				
	MÉDIA	DP	Nº	MÁX.	MÍN.	MÉDIA	DP	Nº	MÁX.	MÍN.
	GRUPO	(+)	CASOS			GRUPO	(+)	CASOS		
Basal	80,7	8,9	11	85,9	75,4	77,6	7,6	11	82,1	73,1
5	80,7	9,6	11	86,3	75,0	80,4	10,0	11	86,3	74,5
10	83,7	11,2	11	90,3	77,1	81,8	11,5	11	88,6	75,0
15	87,6	12,6	11	95,0	80,2	82,2	10,3	11	88,3	76,1
20	94,4	11,1	11	100,9	87,8	85,5	11,5	11	92,3	78,7
30	93,1	14,8	11	101,8	84,4	86,5	11,2	11	93,1	79,9
40	93,2	13,2	11	101,0	85,4	85,5	10,9	11	91,9	79,1
50	93,2	11,2	11	99,8	86,6	89,1	7,8	11	93,7	84,5
60	95,0	14,1	10	103,7	86,3	88,2	9,7	10	94,2	82,2
70	90,6	15,7	7	102,2	78,9	90,7	11,3	9	98,1	83,3
80	89,1	10,7	7	97,0	81,2	91,5	11,8	8	99,7	83,3
90	88,8	9,2	9	94,8	82,8	88,0	6,4	8	92,4	83,6
120	88,4	9,7	9	94,7	82,1	84,0	11,5	7	92,5	75,5

DP - Desvio-Padrão ±

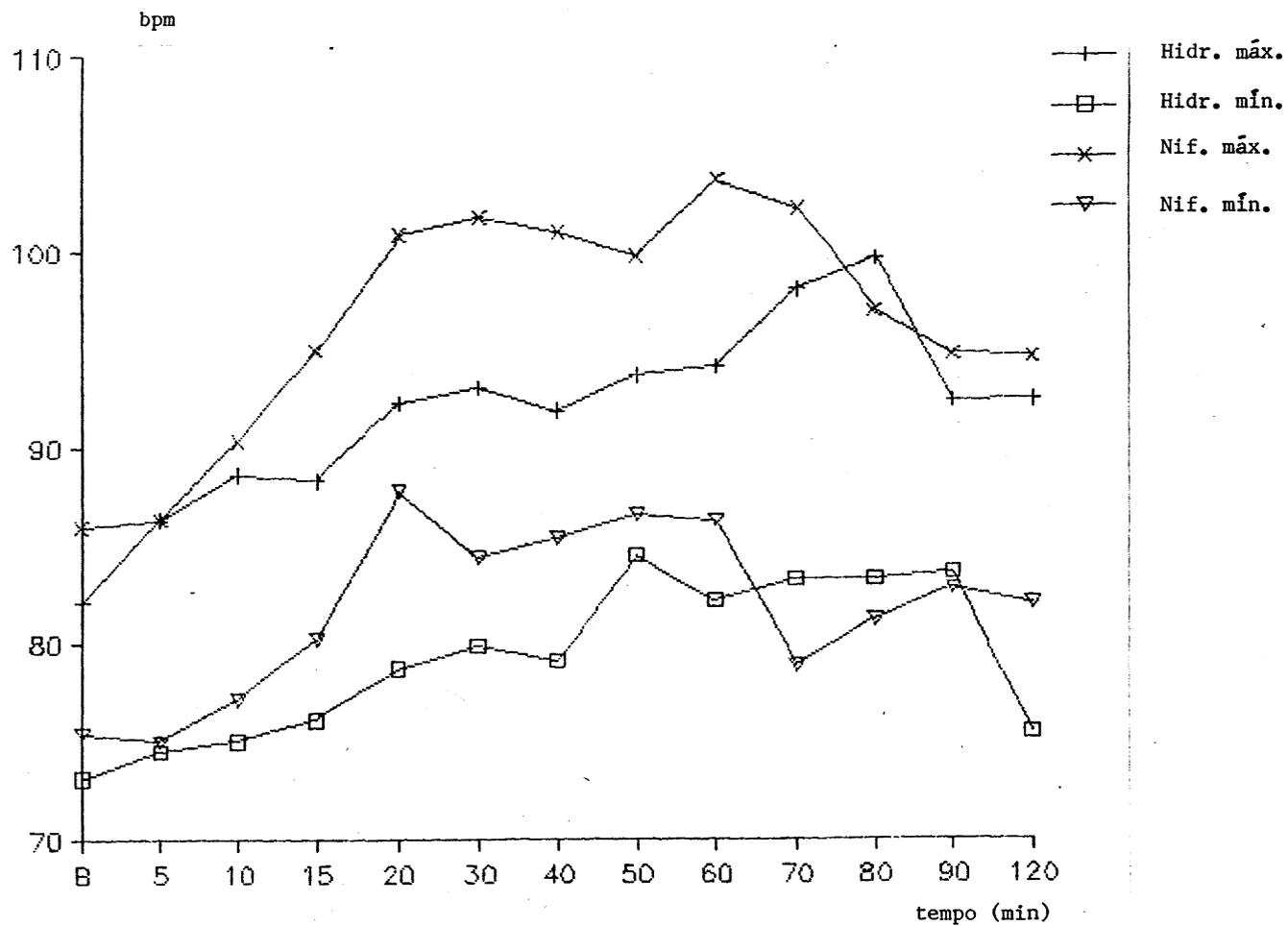


Figura 2 - Frequência cardíaca materna sob a forma de intervalo de confiança.

Os traçados da cardiocardiografia revelaram que houve manutenção do padrão ou sua melhora, quando se compararam os períodos antes e após as drogas, como demonstra a Tabela 10. Não houve diferença entre os grupos (p maior que 0,05).

**TABELA 12 - MONITORIZAÇÃO ANTEPARTO**

MAP	GRUPOS	
	A	B
Melhora .....	3	3
Manutenção .....	6	6
Piora .....	0	0

Os traçados de monitorização são exemplificados nas Figuras 3 e 4, que mostram a fase de repouso, o momento da administração da droga e o controle após a droga. A Figura 3 apresenta um exemplo de manutenção do índice e a Figura 4 ilustra um caso de melhora no índice.

#### 4.4 EFEITOS ADVERSOS

Nenhum caso de hipotensão foi registrado. As queixas das pacientes foram anotadas antes e após o uso da droga. Os paraefeitos maternos, após a hidralazina, foram dispnéia, palpitações e náusea em uma paciente.

Nesse grupo, seis pacientes apresentavam cefaléia antes da droga e duas permaneceram com cefaléia.

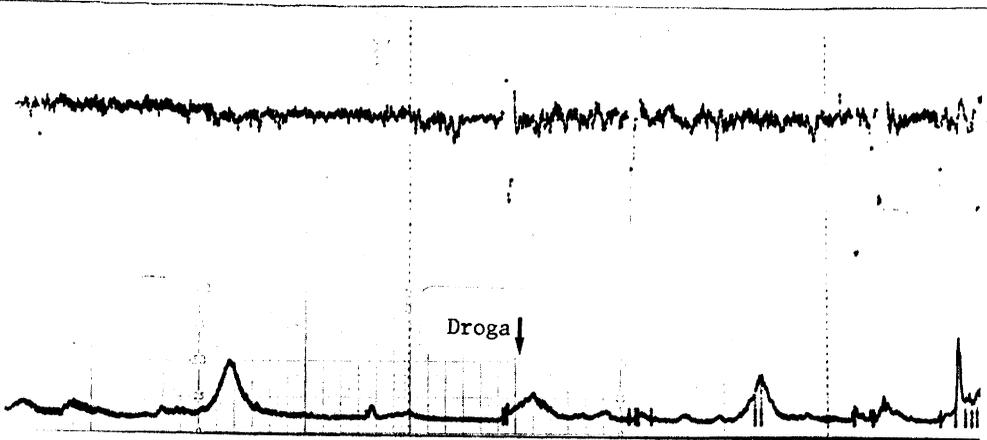


Figura 3 - Exemplo de manutenção do índice.

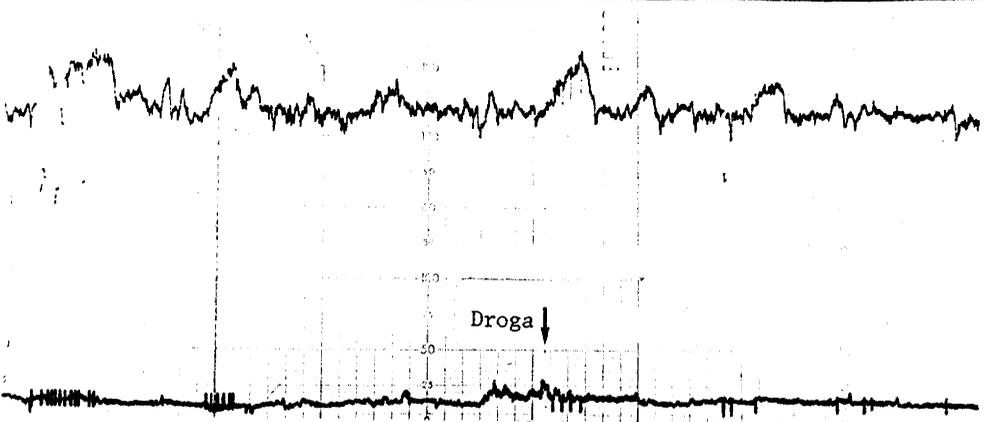


Figura 4 - Exemplo de melhora do índice.

Após a nifedipina houve duas pacientes com palpitações, uma com rubor facial e uma com tontura. Nesse grupo, três pacientes apresentavam cefaléia prévia; duas permaneceram com cefaléia e houve um caso em que a cefaléia ocorreu apenas após a droga.

#### 4.5 ESTUDO DO PARTO E DO RECÊM-NASCIDO

O parto foi cesareano em 87% das pacientes (14 casos em 17). No grupo B houve duas pacientes com parto vaginal e no grupo A uma paciente. Não há dados sobre o parto e RN em dois casos com alta a pedido. Não há diferença entre os grupos (p maior que 0,05). A indicação de cesareanas está na Tabela 13.

**TABELA 13 - INDICAÇÃO DAS CESARIANAS**

INDICAÇÃO	GRUPOS	
	A	B
Hipertensão de difícil controle .....	2	5
Hipertensão e sofrimento fetal .....	2	2
Sofrimento fetal .....	1	0
Descolamento prematuro da placenta ..	1	0
Macrossomia fetal .....	1	0
Total .....	7	7

O peso médio dos recém-nascidos no grupo A foi de 2.326,6  $\pm$  836,2 gramas, e no grupo B foi de 1.902,2  $\pm$  747,3 gramas (p maior que 0,05).

A mortalidade foi de 17,6% (três casos em 17), tendo ocorrido todos no grupo B. Dois casos foram devidos à membrana hialina, e um por malformação congênita.

As características de parto e dos recém-nascidos

estão na Tabela 14 para o grupo A, e na Tabela 15 para o grupo B.

**TABELA 14 - CARACTERÍSTICAS DO PARTO E DO RECÉM-NASCIDO  
GRUPO A**

Nº	PARTO	MAP BASAL	MAP APÓS DROGA	PESO (g)	APGAR 1º min	APGAR 5º min	CONDIÇ. NA ALTA
1	vaginal	5	5	2.150	8	9	vivo
2	cesáreo	4	5	2.250	5	8	vivo
3	cesáreo	4	4	2.650	9	10	vivo
4	cesáreo	3	3	2.650	9	10	vivo
5	cesáreo	4	4	1.900	9	10	vivo
6	cesáreo	4	4	2.500	7	9	vivo
7	cesáreo	2	3	1.980	8	9	vivo
8	cesáreo	4	4	4.200	7	9	vivo
9	cesáreo	3	4	2.250	8	9	vivo
10**	cesáreo	4	4	1.060	1	4	vivo
11	-	4	4	-	-	-	-

$x = 2.327 \pm 836$

\* Mesma paciente

\*\* Participou dos dois grupos

**TABELA 15 - CARACTERÍSTICAS DO PARTO E DO RECÉM-NASCIDO  
GRUPO B**

Nº	PARTO	MAP BASAL	MAP APÓS DROGA	PESO (g)	APGAR 1º MIN.	APGAR 5º MIN.	CONDIÇ. NA ALTA
1	cesáreo	4	4	2.520	6	9	vivo
2	cesáreo	4	4	2.600	1	-	ôbito (a)
3	cesáreo	3	4	2.000	8	9	vivo
4	cesáreo	4	4	1.850	5	9	vivo
5**	cesáreo	3	4	1.060	1	4	vivo
6	-	4	4	-	-	-	-
7	vaginal	4	4	2.640	8	10	vivo
8	vaginal	3	4	2.640	8	10	vivo
9	cesáreo	4	4	1.450	2	3	ôbito (b)
10**	vaginal	4	4	2.450	9	9	vivo
11	cesáreo	4	4	550	1	6	ôbito (b)

$x = 1.902 \pm 747$

\* Mesma paciente

\*\* Participou dos dois grupos

(a) malformação congênita

(b) membrana hialina

## 5 DISCUSSÃO

A importância epidemiológica da hipertensão arterial na população em geral se expressa por suas taxas de morbidade e mortalidade (47). Na gravidez, sua importância se eleva pelos riscos materno e fetal. Os achados de proteinúria, edema e hipertensão que podem ocorrer na gravidez são classificados de várias maneiras, o que torna o assunto confuso, ao serem comparadas séries de pacientes. A classificação que utilizamos e comentamos, a mais difundida é a sugerida por Chesley (17).

O tratamento da hipertensão durante a gravidez é assunto controverso. Incluem-se, nos pontos em debate, a classificação da hipertensão, a dieta, as drogas e o repouso. Os objetivos são de preservar a mãe de acidentes hemorrágicos cerebrais e evitar o sofrimento fetal consequente às complicações placentárias e de perfusão.

Os autores são unânimes em tratar a hipertensão na gravidez quando os níveis de pressão arterial diastólica são iguais ou superiores a 110mmHg (24, 52, 70, 74). Nesses casos, o tratamento é preferencialmente realizado

com drogas parentais para a obtenção de efeito rápido.

A hidralazina é a droga mais difundida e com a qual há maior experiência mundial na atualidade (30, 36). O seu início de ação se dá em 10 minutos e não costuma ocorrer hipotensão excessiva, se utilizada de modo gradual; os efeitos colaterais são leves e a segurança do feto está amplamente demonstrada (36, 55, 67, 70). O diazoxide também é utilizado, podendo ser administrado de maneira contínua ou intermitente. Os efeitos colaterais mais importantes incluem a hiperglicemia neonatal e a supressão das contrações durante o trabalho de parto (28, 73). O nitroprussiato de sódio e os agentes bloqueadores ganglionares são contra-indicados, pelos efeitos adversos ao feto (30, 52).

Os bloqueadores dos canais lentos de cálcio vêm sendo utilizados no manejo de urgências hipertensivas desde 1972. Os estudos experimentais na gravidez com bloqueadores de cálcio iniciaram-se em 1977 (33, 50, 94). A partir de 1979, seu uso em obtetrícia esteve ligado à ação tocolítica (3, 72, 92). Após 1984, começa a divulgação sobre o uso da nifedipina e de outros bloqueadores de cálcio para tratar episódios agudos de hipertensão em grávidas (2, 5, 13, 81, 98, 99) e também no tratamento da hipertensão crônica das gestantes (19, 37, 93).

Os estudos clínicos na literatura, relativamente à hipertensão durante a gestação, costumam ser de di-

fácil análise, porque as pacientes são classificadas em relação à presença de pré-eclâmpsia, cujo diagnóstico está geralmente submetido à divergência de critérios, apesar de sua importância prognóstica. Em nosso estudo, o grupo de mulheres foi homogêneo quanto a suas características clínicas. A tentativa de classificação teve um caráter ilustrativo, pois o número de casos em cada categoria é pequeno, e não se pode inferir nenhuma diferença para as pacientes com pré-eclâmpsia. Nos dois grupos tratados houve pacientes em uso crônico de anti-hipertensivos, o que também ocorreu no estudo de Walters e Redman (99). Nestes casos, como no presente trabalho, não ocorreu hipotensão.

Os relatos da literatura demonstram que os anti-hipertensivos utilizados neste estudo efetivamente reduzem a pressão arterial das gestantes com hipertensão grave (16, 56, 67, 77, 79, 83, 99). A dose utilizada no experimento partiu das pesquisas em que a nifedipina foi utilizada para tratar urgências hipertensivas em adultos hipertensos crônicos (39, 61, 65). Para a repetição da droga consideraram-se suas características farmacocinéticas (61, 63). A utilização da hidralazina seguiu as recomendações do estudo inicial de Pritchard (70). Desse modo, não observamos nenhum caso de hipotensão materna. O efeito das drogas foi analisado como um período de tempo único, desconsiderada a repetição da droga. Assim, o início de ação se deu em 10 a 15 minutos, como o esperado,

mas a ação máxima em relação à PAM foi, em média, 61 minutos para a hidralazina e 67 minutos para a nifedipina.

A hidralazina efetivamente reduziu a pressão arterial no grupo-controle, como se esperava e como demonstrado na literatura (36, 55, 67, 70). A nifedipina também efetivamente reduziu a pressão arterial no grupo estudado, de modo comparável à hidralazina.

O estudo pioneiro de Walters e Redman (99), em 1984, avaliou 21 mulheres com episódios de hipertensão aguda durante a gravidez e o puerpério. Nos cinco casos iniciais, foram utilizados 5mg de nifedipina oral e, nos demais, 10mg. O início de ação e os paraefeitos maternos foram semelhantes aos nossos. Houve adequado controle da pressão arterial, exceto em um caso, e não se registraram desacelerações no controle cardiotocográfico.

O experimento de Cabral et alii (13), usando 10mg de nifedipina sublingual para episódios agudos de hipertensão grave em 15 gestantes, manteve adequado controle da pressão arterial e revelou paraefeitos maternos semelhantes aos nossos. Não foi feito controle do bem estar fetal nesse grupo.

Atallah et alii (5) compararam os efeitos agudos da hidralazina injetável e da nifedipina oral em 16 grávidas hipertensas graves. Foram administrados 5mg de cada uma das drogas, como dose inicial, e 10mg de cada,

quando não houvesse controle da pressão arterial. Os resultados obtidos no controle da pressão arterial e o início da ação das drogas foram semelhantes aos nossos. Foi constatada a piora nos índices cardiotocográficos em um caso com hidralazina e em dois casos com nifedipina.

Seabe e colaboradores (81) avaliaram 33 primigrávidas com episódios agudos de hipertensão grave, comparando o uso inicial de 10mg de nifedipina oral com 6,25mg de hidralazina endovenosa, com controle da pressão arterial nos dois grupos. Em um caso do grupo nifedipina houve hipotensão materna e desaceleração fetal. Os parâmetros maternos foram semelhantes aos nossos. Os autores corrigiram a pressão venosa central antes do início das drogas. Sugerem que, iniciando com dose menor, talvez se evite a hipotensão. Já o estudo de Atallah (5) não confirma essa impressão. Em nenhum dos nossos casos ocorreu sofrimento fetal e hipotensão materna, o que talvez possa ser observado com a ampliação da amostra.

Lindow et alii (54) avaliaram o uso agudo de 5mg de nifedipina sublingual em nove casos de grávidas com hipertensão moderada e grave, comparando-o com placebo. Esse estudo observou adequado controle na pressão arterial com a droga e a análise da circulação uteroplacentária com radioisótopos se mostrou preservada.

Hanrrety et alii (40) analisaram o uso agudo de 20mg de nifedipina de liberação lenta em nove grávidas

com hipertensão moderada. Constataram, mediante controle, a redução da pressão arterial, tendo a análise demonstrado que o fluxo sanguíneo nas artérias umbilical e uterina, através de dopplerfluxometria, foi mantido.

Em nosso estudo houve cinco casos em que a pressão arterial diastólica não diminuiu de 100mmHg. Nesses casos, três das cinco pacientes utilizavam anti-hipertensivos cronicamente, tendo níveis de pressão arterial muito elevados. O nível de 100mmHg para a pressão arterial diastólica destas pacientes foi considerado adequado em relação aos níveis iniciais. Nesse grupo, as drogas continuaram a agir durante até seis horas, quando então a pressão arterial sistêmica retornava aos níveis de 110mmHg ou mais.

Não foi avaliada a potencialização do efeito hipotensor do sulfato de magnésio, como descrito na literatura (97), pois nenhuma paciente recebeu a droga durante o período de observação.

Como descrito na literatura (12, 45, 61), a amostra do presente experimento apresentou elevação da frequência cardíaca materna, em média 20bpm, ocorrendo o máximo aos 35 minutos, com ambas as drogas. A frequência tendeu a retornar ao basal após duas horas. Este é um efeito esperado de drogas vasodilatadoras (42, 52, 61, 63).

Quando da utilização de uma droga durante a gravidez ou no trabalho de parto, devem-se avaliar as condições de bem-estar fetal. Ao se tratar a mãe, é importante avaliar os riscos e os benefícios desse tratamento. Nosso estudo utilizou os parâmetros não-invasivos da cardiocografia. Não se registraram desacelerações cardíacas fetais em nenhum momento, durante o período de observação, em relação a nenhuma das drogas. Esse resultado se confirma pelos relatos mais atuais, sobre o uso da nifedipina em gestantes hipertensas, nas quais os fluxos materno e fetal foram avaliados por "dopplerfluxometria" e radioisótopos (40, 54). Nos estudos com hidralazina em que foi constatado sofrimento fetal a hipotensão esteve associada (49, 87), o mesmo parecendo ocorrer com os bloqueadores de cálcio (40, 54, 81).

No presente experimento, os parafeitos maternos foram poucos. No grupo da hidralazina ocorreu um caso de palpitações com dispnéia e náuseas. Após a nifedipina, cinco pacientes experimentaram sintomas: duas com palpitações; uma com rubor facial; uma com tontura; e uma com cefaléia. Em relação à queixa de cefaléia, a análise deve levar em conta que a queixa antes da droga é bastante comum. No grupo da hidralazina, seis pacientes apresentavam cefaléia, tendo duas mantido essa queixa. No grupo da nifedipina, a cefaléia prévia que ocorria em três casos, se manteve em dois deles. Esses dados estão de acordo com os encontrados pela maioria dos autores (2, 13, 81, 98, 99).

O parto foi cesariano em 87% das pacientes, taxa que é muito elevada e reflete o grupo de risco em que a medicação foi utilizada. As pacientes tiveram a interrupção da gestação sempre que indicado pelo obstetra, o que não permitiu a observação de uma possível supressão das contrações durante o trabalho de parto com o uso de nifedipina, como descrito na literatura (72, 92).

O baixo peso dos recém-nascidos reflete a prematuridade e o retardo de crescimento nesse grupo de hipertensas. A mortalidade fetal e neonatal foi de 176/1.000, conforme as previsões para este grupo. No hospital em que o estudo foi realizado, a mortalidade perinatal global é de 76,4/1.000 e a taxa de cesarianas é de 34% (dados fornecidos pelo Setor de Estatística da Maternidade do HMIPV - 1988).

O aumento na sensibilidade aos agentes pressóricos, como a angiotensina II, a noradrenalina e a vasopressina, parece estar envolvido na hipertensão induzida pela gravidez. Em modelos animais, os bloqueadores dos canais de cálcio inibem alguns desses efeitos vasoconstritores, como a angiotensina II (44). A vasodilatação provocada pelos bloqueadores de cálcio varia em diferentes leitos vasculares (43). Esses achados podem sugerir que uma aparente redução na resistência periférica e na pressão arterial encobririam alterações mais complexas na hemodinâmica uteroplacentária com o uso dos bloqueadores

de cálcio. Clinicamente, seria interessante observar a resposta da paciente com pré-eclâmpsia em relação à hipertensão prévia. O aumento no número de pacientes em cada grupo poderia permitir essa análise.

A nifedipina tem outras ações, além da redução na pressão arterial, possivelmente vantajosas no tratamento da grávida hipertensa. Produz preferencialmente vasodilatação em artérias e arteríolas, o que pode ser benéfico nas pacientes com pré-eclâmpsia, nas quais a isquemia cerebral constitui um dos achados patológicos (88). O fluxo sanguíneo renal é mantido em pessoas normais e hipertensas (9). Além disso, tem-se demonstrado a inibição da agregação plaquetária e da síntese de tromboxane, o que pode ser vantajoso quando há coagulação intravascular, que é um dos achados na pré-eclâmpsia (78). Na tentativa de atuar na fisiopatogenia da doença seria importante observar seus efeitos mais precocemente durante a gravidez.

Com os dados atualmente disponíveis na literatura, pode-se concluir que a nifedipina é uma droga eficaz e segura no controle das intercorrências hipertensivas da grávida próxima ao termo, podendo-se constituir em excelente alternativa para o tratamento da mulher hipertensa crônica. Resta ainda um vasto campo de investigação de sua possível atuação em algum mecanismo fisiopatogênico da pré-eclâmpsia.

## 6 CONCLUSÕES

Com relação à amostra estudada, é possível concluir-se que:

- a) a nifedipina reduz a pressão arterial de gestantes hipertensas, de modo comparável à hidralazina;
- b) não se constataram efeitos adversos, no feto, que possam ser atribuídos à droga;
- c) a nifedipina não causou efeitos adversos maternos significativos;
- d) a nifedipina mostrou ser uma alternativa segura e eficaz em relação à hidralazina, com a vantagem do uso oral, que facilita seu manejo na clínica.

## NOTA FINAL

A jornada teve momentos difíceis. Houve ocasiões em que a vontade foi de desistir. Outras vezes se fez a alegria. No final, o balanço foi positivo.

Foi valioso o aprendizado de pensar, planejar e executar um trabalho científico.

Mas também muito gratificante foi perceber que havia sido plantada uma semente. E que já germinou. Os frutos agora são a alegria de ver o trabalho continuado. Isso demonstra que ele cumpriu seu papel.

Ao amigo e colega Dr. Sérgio Martins Costa, coube a tarefa de continuar e aprimorar este estudo.

A ele agradeço a oportunidade das sugestões tão bem recebidas e a satisfação de ver esta idéia continuada.

"Tempo, contratempo  
anulam-se, mas o sonho  
resta, de viver."

C. Drummond de Andrade.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 AHOKAS, R. A.; SIBAI, M.; MABIE, W. C.; ANDERSON, G. D. Nifedipine does not adversely affect uteroplacental blood flow in the hypertensive term-pregnant rat. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 159:1440-5, 1988.
- 2 ALLEN, J. MAIGAARD, S.; FORMAN, A.; JACOBSEN, P.; JESPERSEN, L. T.; HANSEN, K. P. B.; ANDERSSON, K.-E. Acute effects of nitrendipine in pregnancy-induced hypertension. *British J. Obstet. Gynaecol.*, 94:222-6, 1987.
- 3 ANDERSSON, K.-E.; INGERMARSSON, I.; ULMSTEN, U.; WINGERUP, L. Inhibition of prostaglandin-induced uterine activity by nifedipine. *British J. Obstet. Gynaecol.*, 86:175-9, 1979.
- 4 ARIAS, F. & ZAMORA, J. Antyhipertensive treatment and pregnancy outcome in patients with chronic mild hypertension. *Obstetrics and Gynecol.*, 53:489-94, 1979.
- 5 ATALLAH, A. N.; MESQUITA, M. R. S.; KENJI, G.; SANTOS, J. F. K.; BERTINI, A. M.; GEBARA, M.; CAMANO, L.; SUSTOVISCH, D. R.; DELASCIO, D. Estudo randômico controlado da hidralazina e da nifedipina nas crises hipertensivas na gestação. *Re. Bras. Ginecol. Obstet.*, 12(1):10-4, 1990.
- 6 BEHLE, I. & ZUGAIB, N. Cardiotocografia anteparto de repouso. Considerações sobre conceito, metodologia e interpretação, proposição de índice cardiotocométrico. *Rev. bras. Ginecol. Obstet.*, 5 (3) : 84-9, 1980.

- 7 BELIZÁN, J. M. & VILLAR, J. The relationship between calcium intake and edema, proteinuria and hypertension-gestosis: an hypothesis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 33:2202, 1980.
- 8 BELIZÁN, J. M.; VILLAR, J.; REPKE, J. The relationship between calcium intake and pregnancy-induced hypertension. Up-to-date evidence. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 158:898-902, 1988.
- 9 BELLINI, G.; BATTILANA, G.; PUPPIS, E. Renal response to acute nifedipide administration in normotensive and hypertensive patients during normal and low sodium intake. *Current Therapy Research*, 35:974-81, 1984.
- 10 BESTETTI, C. A.; FADEL, L. C. B.; RAMOS, A. M.; SILVEIRO, S. P.; MAGALHÃES, J. A. A. Transtornos hipertensivos na gravidez. *Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre*, 4(2):93-8, 1984.
- 11 BIANCHIN, G.; CUSI, D.; VEZZOLI, G. Role of cellular sodium and calcium metabolism in the pathogenesis of essential hypertension. *Seminars in Nephrology*, 8(2):110-9, 1988.
- 12 BRAUNWALD, E. Mechanism of action of calcium-channel blocking agents. *The New England J. of Med.*, 307:1618-27, 1982.
- 13 CABRAL, A. C. V.; FERREIRA, A. L. P.; BARROS, M. F.; CELANI, M. F. S. Uso da nifedipina no tratamento da emergência hipertensiva em gestantes. *Jornal Bras. Ginecol.*, 97(3):87-9, 1987.
- 14 CABRAL, A. C. V.; VASCOLCELLOS, A. C.; REZENDE, C. A. L.; LEITE, H. V. Gestação em mulheres portadoras de hipertensão arterial crônica. Avaliação prospectiva de um protocolo de conduta. *J. Bras. Ginecol.*, 98(8):439-41, 1988.
- 15 CHESLEY, L. C. Eclampsia: The remote prognosis. *Seminars in Perinatol.*, 2:99-111, 1978.
- 16 \_\_\_\_\_ . Hypertension in pregnancy: definitions, fa-

miliar factor, and remote prognosis. *Kidney Intern.*, 18:234-40, 1980.

- 17 \_\_\_\_\_ . Hypertension in pregnancy. In: LEVENTHAL, John M. (ed.). **Current problems in obstetrics and gynecology**. Year Book Medical Publishers, 4(11):1-62, 1981.
- 18 COLLINS, R.; YUSUF, S.; PETO, R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Brit. Med. J.*, 290:17-23, 1985.
- 19 CONSTANTINE, G.; BEEVERS, D. G.; REYNOLDS, A. L.; LUESLEY, D. M. Nifedipine as a second line antihypertensive drug in pregnancy. *British J. Obstet. Gynaecol*, 94:1136-42, 1987.
- 20 COSTA, C. O hipertenso adulto com Insuficiência Renal Crônica. *Revista AMRIGS*, 27(2):220-3, 1983.
- 21 COSTA, E. A. Magnitude da hipertensão no Brasil. *Ciência e Cultura*, 35(11):1636-7, 1983.
- 22 COTTRILL, C. M.; MacALLISTER, R. G. J.; GETTES, L.; NOONAN, J. A. Propranolol therapy during pregnancy, labor and delivery: Evidence for transplacental drug transfer and impaired neonatal drug disposition. *The J. of Pediatrics*, 91:812-14, 1977.
- 23 CUNNINGHAM, F. G. & PRITCHARD, J. A. How should hypertension during pregnancy be managed? *Med. Clin. North Amer.*, 68:505-26, 1984.
- 24 DAVEY, D. A. & MACGILLIVRAY, I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 158:892-898, 1988.
- 25 DAVISON, J. M. & DUNLOP, W. Renal hemodynamics and tubular function in normal human pregnancy. *Kidney Int.*, 18(2):152-61, 1980.
- 26 DAVISON, J. M. & LINDHEIMER, M. D. Hypertension in

pregnancy. In: SCHRIER, R. W. & GOTTSCHAL, C. W. (eds.). **Diseases of the Kidney**. 4. ed. Boston, Little Brown, 1988. Chap. 57, p. 1653-86.

- 27 DELASCIO, D. & EL-KADRE, D. Epidemiologia. In:         . **Hipertensão na gravidez**. São Paulo, Sarvier, 1985. p. 11-5.
- 28 DUDLEY, D. K. L. Minibolus diazoxide in the management of severe hypertension in pregnancy. **Am. J. Obstet Gynecol**, 151:196-200, 1985.
- 29 ELLENBOGEN, A.; JASCHEVATZKY, O.; DAVIDSON, A.; ANDERMAN, S.; GRUNSTEIN, S. Management of pregnancy-induced hypertension with pindolol comparative study with methyldopa. **Int. J. Gynaecol. Obstet.**, 24:3-7, 1986.
- 30 FERRIS, T. F. How should hypertension during pregnancy be managed? **Med. Clin. North Amer.**, 68:491-503, 1984.
- 31 FIORI, M.; FIORI, H.; HENTSSCHEL, H. Mortalidade perinatal no Rio Grande do Sul - Estudo colaborativo de 16 maternidades - 1986.
- 32 FIRST, M. R. & POLLAK, V. E. Pregnancy and renal disease. In: SCHRIER, R. W. & GOTTSCHALK, C. W. **Diseases of the kidney**. 4. ed. Boston, Little Brown, 1988. cap. 83. p. 2533-9.
- 33 FORMAN, A.; ANDERSSON, K. E.; MAIGAARD, S. Effects of calcium channel blockers on the female genital tract. **Acta Pharmacol. Toxicol.**, 58(2):183-92, 1986.
- 34 GALLERY, E. D. M. & BROWN, M. A. Control of sodium excretion in human pregnancy. **Am. J. Kidney Dis.**, 9:290-5, 1987.
- 35 GALLERY, E. D. M.; ROSS, M. R.; GYORY, A. Z. Antihypertensive treatment in pregnancy: analysis of different responses to oxprenolol and methyldopa. **British Med. J.**, 291:563-86, 1985.

- 36 GANT, N. F. & WORLEY, R. J. **Hipertension in pregnancy, concepts and management.** New York, Appke-ton-Century-Crofts, 1980. cap. 2. p. 11-36.
- 37 GREER, I. A.; WALKER, J. J.; BJORNSSON, S.; CALDER, A. A. Second line therapy with nifedipine in severe PIH. In: **Abstracts International Congress International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy.** Nottingham, 1986. p. 78.
- 38 HAFT, J. I. & LITTERER, W. E. Chewing nifedipine to rapidly treat hypertension. **Arch. Int. Med.**, 144:2357-9, 1984.
- 39 HAFT, J. I. Use of the calcium-channel blocker nifedipine in the management of hypertensive emergency. **Am. J. Emergency Med.**, 3(suppl.):25-30, 1985.
- 40 HANRETTY, K. P.; WHITTLE, M. J.; HOWIE, C. A.; RUBIN, P. C. Effect of nifedipine on Doppler flow velocity waveforms in severe pre-eclampsia. **British Med. J.**, 299:1205-6, 1989.
- 41 HOEGBERG, U. Maternal deaths in Sweden, 1971-1980. **Acta Obst. Ginecol. Scand.**, 65:161-7, 1986.
- 42 HOEGSTEDT, S.; LINDEBERG, S.; AXELSSON, O.; LINDMARK, G.; RANE, A.; SANDSTROM, B.; LINDBERG, B. A prospective controlled trial of metoprolol-hydralazine treatment in hypertension during pregnancy. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, 64:505-10, 1985.
- 43 HOF, R. P. The calcium antagonist and the peripheral circulation: Differences and similarities between PY 108-068, nifedipine, verapamil and diltiazem. **Br. J. Pharmacol.**, 78:375-94, 1983.
- 44 \_\_\_\_\_ . The calcium antagonist PY 108-068 and verapamil diminish the effects of angiotensin II: Sites of interaction in the peripheral circulation of anaesthetized cats. **Br. J. Pharmacol.**, 82:51-60, 1984.
- 45 HORNUNG, R. S.; GOULD, B. A.; JONES, R. I.; TANSUKH,

- N.; SONECHEA, T. N.; RAFTERY, E. B. Nifedipine tablets for systemic hypertension: a study using continuous ambulatory intrarterial recording. *The Am. J. of Cardiol.*, 51:1323-7, 1983.
- 46 HUGHES, E. C. *Obstetric-Gynecologic terminology*. Philadelphia, F. A. Davis, 1972. p. 422-3, apud CHESLEY, L. C. Hypertension in pregnancy: definitions, familiar factor, and remote prognosis. *Kidney Intern.*, 18:234-40, 1980.
- 47 JOINT NATIONAL COMMITTEE 1988. The 1988 Report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch. Intern. Med.*, 148:1023-38.
- 48 KAPLAN, N. M. *Clinical hypertension*. 4. ed. Baltimore, Williams and Wilkins. 1986. cap. 7. p. 273-91. cap. 10. p. 345-74.
- 49 LADNER, C. N.; WESTON P. V.; BRINKMAN, C. R. Effects of hydralazine on utero placental and fetal circulations. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 108:375-81, 1970.
- 50 LAWRENCE, M. R. & PIPKIN, B. F. Effects of nitrendipine on cardiovascular parameters in conscious pregnant goat. In: *Abstracts International Congress International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*. Nottingham, 1986. p. 81.
- 51 LEATHER, H. M.; HUMPHREYS, D. M.; BAKER, P.; CHADD, M. A. A controlled trial of hypotensive agents in hypertension in pregnancy. *Lancet*, 2:488-90, 1968.
- 52 LINDHEIMER, M. D. & KATZ, A. I. Hypertension in pregnancy. *The New England J. Med.*, 313:675-80, 1985.
- 53 LINDHEIMER, M. D. Diagnosis and management of hypertension complicating pregnancy. *Am. J. Kidney Dis.*, 13(suppl. 1):17-27, 1989.
- 54 LINDOW, S. W.; DAVIES, N.; DAVEY, D. A.; SMITH, J.

- A. The effect of sublingual nifedipine on utero-placental blood flow in hypertensive pregnancy. *British J. of Obst. Gynaecol.*, 95:1276-81, 1988.
- 55 LUBBE, W. F. Hypertension in pregnancy - Pathophysiology and management. *Drugs*, 28:170-88, 1984.
- 56 MABIE, W. C.; GONZALES, A. R.; SIBAI, B. M.; AMON, E. A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy. *Obstet Gynecol.*, 70:328-33, 1987.
- 57 MABIE, W. C.; PERNOLL, M. L.; BISWAS, M. K. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstetrics and Gynecol.*, 67:197-205, 1986.
- 58 MacGILLIVRAY, I.; ROSE, G. A.; ROWE, B. Blood pressure survey in pregnancy. *Clin. Sci.*, 37:395-407, 1969.
- 59 MAIGAARD, S.; FORMAN, A.; ANDERSSON, K.-E. Effects of nifedipine on human placental arteries. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 18:217-24, 1984.
- 60 MATADIAL, L.; GRELL, C. A. C.; WALKER, G.; FORRESTER, T. E. Hypertensive diseases of pregnancy. *West Indian Med. J.*, 34:225-33, 1985.
- 61 McALLISTER, R. G. J. Kinetics and dynamics of nifedipine after oral and sublingual doses. *The Amer. J. Medicine*, 81(Suppl. 6A):2-5, 1986.
- 62 McCARTNEY, C. P. Pathological anatomy of acute hypertension of pregnancy. *Circulation*, 30(suppl. 2):37-42, 1964.
- 63 McVEIGH, S. & RODGERS, B. J. Ama Drug Evaluations. In: LAMPE, K. S. (ed.). *American Medical Association*. 6. ed. New York, W. B. Saunders, 1988. p. 537.
- 64 MONETTI, V. & CARVALHO, P. R. Mortalidade materna e na infância no Estado de São Paulo. 2. ed. São

Paulo, Instituto de Saúde, Divisão de Saúde Materna e da Criança, 1976. p. 103-17.

- 65 MURPHY, M. B.; BULPITT, C. J.; DOLLERY, C. T. Role of nifedipine in the treatment of resistance hypertension. *The Amer. J. med.*, 31:16-21, 1984.
- 66 NAÇÕES UNIDAS. World population prospects: estimates and projections as assessed in 1984. ST/ESA/SER.A/89. New York, 1986.
- 67 NADEN, R. P. & REDMAN, C. W. G. Antihypertensive drugs in pregnancy. Symposium on Medical Disorders During Pregnancy. *Clin. in Perinatol.*, 12:521-538, 1985.
- 68 OLIVARI, M. T.; BARTONELLI, C.; POLESE, A. et alii. Treatment of hypertension with nifedipine: a calcium antagonist agent. *Circulation*, 59:1056-62, 1979.
- 69 OPS - Informes oficiales de mortalidad enviados por los países a La Oficina de Estadísticas de Salud de la OPS, 1985.
- 70 PRITCHARD, J. A. Management of preeclampsia and eclampsia. *Kidney Int.*, 18:259-66, 1980.
- 71 PRUYN, S. C.; PHELAN, J. P.; BUCHANAN, G. C. Long-term propranolol therapy in pregnancy: maternal and fetal outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 135:485-8, 1979.
- 72 READ, M. D. & WELLBY, D. E. The use of a calcium antagonist (nifedipine) to suppress preterm labor. *British J. of Obstet. and Gynaecol.*, 93:933-7, 1986.
- 73 REDMAN, C. W. G. Treatment of hypertension in pregnancy. *Kidney Int.*, 18:267-78, 1980.
- 74 REDMAN, C. W. G. Therapy of non-preeclamptic hypertension in pregnancy. *Am. J. of Kidney Dis.*, 9:324-7, 1987.

- 75 REDMAN, C. W. G.; BEILIN, L. J.; BONNAR, J.; OUNSTED, M. K. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. *The Lancet*, p. 753-6, Oct. 1976.
- 76 RIBEIRO, M. D. B.; RIBEIRO, A. B.; NETO, C. S.; CHAVES, C. C.; KATER, C. E.; IUNES, M.; SARAGOÇA, M. A.; ZANELLA, M. T.; ANÇÃO, M. S.; MARSON, O.; KOHLMANN JR., O.; FRANCO, R. J.; NUNES, S. F.; RAMOS, O. L. Hypertension and economic activities in São paulo, Brazil. *Hypertension*, 3(6Pt2):233-7, 1981.
- 77 RUBIN, P. C. Beta-blockers in pregnancy. *The New England J. of Med.*, 305:1323-6, 1981.
- 78 RUBIN, P. C.; BUTTERS, L.; McCABE, R. Nifedipine and platelets in preeclampsia. *Am. Journal Hypertension*, 1:175-77, 1988.
- 79 RUBIN, P. C.; CLARK, D. M.; SUMNER, D. J.; LOW, R. A.; BUTTERS, L.; REYNOLDS, B.; STEEDMAN, D.; REID, J. L. Placebo-controlled trial of atenolol in treatment of pregnancy-associated hypertension. *Lancet*, 26:431-4, 1983.
- 80 SANDHAL, B.; ANDERSSON, K.-E.; AROSEN, K. F.; ULMSTEN, U. Effect of the calcium antagonist nifedipine on uterine blood flow in non-treated and oestradiol-treated rats. *Gynecol. Obstet Invest.*, 9:238-43, 1978.
- 81 SEABE, S. J.; MOODLEY, J.; BECKER. Nifedipine in acute hypertensive emergencies in pregnancy. *South Afric. Med. J.*, 76:248-50, 1989.
- 82 SHEEHAN, H. L. Renal morfology in preeclampsia. *Kidney Int.*, 18:241-52, 1980.
- 83 SIBAI, B. M. & ANDERSON, G. D. Pregnancy outcome of intensive therapy in severe hypertension therapy in first trimester. *Obstet. Gynecol.*, 67:517-22, 1986.
- 84 SIBAI, B. M.; TASLINI, M.; ABDELLA, T. N. et alii.

Maternal and perinatal outcome of conservative management of severe pre-eclampsia in midtrimester. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 152:32-7, 1985.

- 85 SIEGLER, R. L. & BREWER, E. D. Effect of sublingual or oral nifedipine in the treatment of hypertension. *The J. of pediatrics*, 112:811-3, 1988.
- 86 SILVER, M. H. Acute hypertensive crisis in pregnancy. *Med. Clinics of North Amer.*, 73:623-38, 1989.
- 87 SPINATTO, J. A.; SIBAI, B. M.; ANDERSON, G. D. Fetal distress after hydralazine therapy for severe pregnancy-induced hypertension. *Souther Med. J.*, 79(5):559, 1986.
- 88 STRANDGAARD, S.; OLESEN, J.; SKINHOJ, E.; LASSEN, N. A. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Brit. Med. J.*, 1:507-10, 1973.
- 89 TANAKA, A. C.; SIQUEIRA, A. A. F.; BAFILE, P. N. Situação de saúde materna e perinatal no Estado de São Paulo, Brasil. *Rev. Saúde Pública, São Paulo*, 23(1):67-75, 1989.
- 90 TAUFIELD, P. A.; ALES, K. L.; RESNICK, L. M.; DRUZIN, M. L.; GERTNER, J. M.; LARAGH, J. H. Hypocalciuria in preclampsia. *Am. J. Kidney Dis.*, 316:715-8, 1987.
- 91 TERRAGNO, N. A. & TERRAGNO, A. Mechanisms of hypertension in pregnancy. *Am. J. Kidney Dis.*, 8:138-46, 1988.
- 92 ULMSTEN, U.; ANDERSSON, K. E.; WINGERUP, L. Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. *Arch. Gynecol.*, 299:1-5, 1980.
- 93 URANGA, I. F.; ILLIA, R.; DARBON, G. H.; DINUCCI, G.; MARGULIES, M. Treatment of severe hypertension in pregnancy with nifedipine. In: *Abstracts International Congress International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*. Nottingham,

1986. p. 80.

- 94 VEILLE, L. C.; BISSONNETTE, J. M.; HOHIMER, A. R. The effect of a calcium channel blocker (nifedipine) on uterine blood flow in the pregnant goat. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 154:1160-3, 1986.
- 95 VILLAR, J.; BELIZÁN, J. M.; FISCHER, P. Epidemiologic observation on the relationship between calcium intake and eclampsia. *Int. J. Obstet. Gynecol.* 21:271, 1983.
- 96 VINK, G. J.; MOODLEY, J.; PHILPOTT, R. H. Effect of dihydralazine on the fetus in the treatment of maternal hypertension. *Obstet. Gynecol.*, 55:519, 1980.
- 97 WAISMAN, G. D.; MAYORGA, L. M.; CÁMERA, M. I.; VIGNOLLO, C. A.; MARTINOTTI, A. Magnesium plus nifedipine: potentiation of hypotensive effect in preeclampsia? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 159:308-9, 1988.
- 98 WALKER, J. J.; BJORNSSON, S.; GREER, I. A.; CHEYNE, H.; MCEWAN, H. The use of a new calcium channel blocker, nicardipine, in the treatment of acute hypertension in pregnancy. In: *Abstracts International Congress International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*. Nottingham, 1986. p. 76.
- 99 WALTERS, B. N. J. & REDMAN, C. W. G. Treatment of severe pregnancy-associated hypertension with the calcium antagonist nifedipine. *British J. Obstet Gynaecol.*, 91:330-6, 1984.
- 100 WEINER, C. P. The clinical spectrum of preeclampsia. *Am. J. Kidney Dis.*, 9:312-6, 1987.
- 101 WHO - Maternal mortality rates. FHE/85-2, WHO, 1985.

Nome: \_\_\_\_\_

Nº registro: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Cor: \_\_\_\_\_

Gesta: \_\_\_\_\_ Para: \_\_\_\_\_

DUM: \_\_\_\_\_ Idade gestacional: \_\_\_\_\_

HAS prévia ..... [ ] - Sim [ ] - Não [ ] - Não sabe

HAS gestação anterior ..... [ ] - Sim [ ] - Não [ ] - Não sabe

Prê ou eclâmpsia prévia ..... [ ] - Sim [ ] - Não [ ] - Não sabe

Medic. anti-hipertens. crônica .... [ ] - Sim [ ] - Não [ ] - Não sabe

Hematócrito: \_\_\_\_\_ Hemoglobina: \_\_\_\_\_

Urêia: \_\_\_\_\_ Creatinina: \_\_\_\_\_ Ácido úrico: \_\_\_\_\_ Glicemia: \_\_\_\_\_

Proteinúria 24 horas: \_\_\_\_\_ Proteinúria no EQU: \_\_\_\_\_

Sintomas pré-medicação:

Cefaléia ..... [ ] - Sim [ ] - Não

Palpitação .... [ ] - Sim [ ] - Não

Tontura ..... [ ] - Sim [ ] - Não

Dispnéia ..... [ ] - Sim [ ] - Não

Náusea/Vômito: [ ] - Sim [ ] - Não

Outros: \_\_\_\_\_

Droga: [ ] HIDRALAZINA ..... [ ] NIFEDIPINA DOSE: \_\_\_\_\_

SINAIS APÓS REPOUSO:

PA: \_\_\_\_\_ PC: \_\_\_\_\_ BCP: \_\_\_\_\_

Reforço de dose: [ ] - Sim [ ] - Não

Sintomas após a medicação:

Cefaléia ..... [ ] - Sim [ ] - Não

Palpitação .... [ ] - Sim [ ] - Não

Dispneia ..... [ ] - Sim [ ] - Não

Tontura ..... [ ] - Sim [ ] - Não

Náusea/Vômito . [ ] - Sim [ ] - Não

Rubor facial .. [ ] - Sim [ ] - Não

Duração de ação da droga:

MAB Basal:

MAP após a droga:

Tipo de parto:

Indicação de Cesareana:

Apgar 1º min.:

Apgar 5º min.:

Peso RN:

Condições de alta:

Causa do óbito:

CONTROLE DOS SINAIS APÓS A DROGA:

Horário início:

TEMPO	PA	FCM	BCF
5 min.			
10 min.			
15 min.			
20 min.			
30 min.			
40 min.			
50 min.			
60 min.			
90 min.			
120 min.			