

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA

ROSSANA MARIANA CARVALHO DE PAIVA MARQUES

**Manejo da hipertensão no puerpério inicial: ensaio clínico randomizado de
comparação de dois medicamentos anti-hipertensivos**

São Paulo

2023



ROSSANA MARIANA CARVALHO DE PAIVA MARQUES

**Manejo da hipertensão no puerpério inicial: ensaio clínico randomizado de
comparação de dois medicamentos anti-hipertensivos**

Versão Original

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutora em Ciências

Programa de Doutorado Interinstitucional (DINTER)
em Cardiologia entre a Universidade de São Paulo e
Universidade Federal da Paraíba

Orientador: Prof. Dr. Luiz Aparecido Bortolotto.

Coorientador: Prof. Dr. André Telis de Vilela Araújo

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Marques, Rossana Mariana Carvalho de Paiva

Manejo da hipertensão no puerpério inicial : ensaio clínico randomizado de comparação de dois medicamentos anti-hipertensivos / Rossana Mariana Carvalho de Paiva Marques. -- São Paulo, 2023.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Doutorado Interinstitucional (DINTER) em Cardiologia entre a Universidade de São Paulo e Universidade Federal da Paraíba.

Orientador: Luiz Aparecido Bortolotto.

Coorientador: André Telis de Vilela Araújo.

Descritores: 1.Período pós-parto 2.Hipertensão 3.Hipertensão induzida pela gravidez 4.Metildopa 5.Captopril

USP/FM/DBD-511/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Aos meus pais, Giuseppe e Ediana, pelo amor, dedicação e por todo o esforço que fizeram para me guiar no caminho dos estudos e na busca constante do aprimoramento do conhecimento. A vocês, muito obrigada, mesmo ciente de que quaisquer que sejam as palavras, jamais conseguirão expressar todo o meu amor por vocês.

Aos meus irmãos, Rafael e Rafaella, pelo incentivo, apoio constante e pela convivência familiar, que é o bem mais precioso que temos.

Ao meu marido, Sérgio, por ser grande parte de minha fonte de forças nessa longa e difícil trajetória de minha vida, permanecendo sempre presente e me ajudando a reerguer no momento de minhas frustrações. Espero tê-lo sempre perto de mim, pois ao seu lado tenho minhas forças reestabelecidas.

Às minhas filhas, Alice e Marina, pelas quais eu tenho um amor incondicional. Obrigada por todo amor dado sem pedir nada em troca.

A todos os meus familiares: tios, tias, cunhado, cunhadas, sogro e principalmente minha sogra por todo o apoio e ajuda no cuidado das minhas filhas permitindo que eu pudesse me dedicar na construção do presente trabalho.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por guiar sempre meu caminho e me dar forças nos momentos de dificuldades. Ele foi fundamental nessa conquista.

Às pacientes, por aceitarem participar do estudo, mostrando-se sempre muito colaborativas, o que foi parte essencial deste estudo.

Ao meu orientador Dr. Luiz Aparecido Bortolotto, pelo apoio, pelo encorajamento contínuo e pela paciência de ensinar. Admiro-te muito, principalmente por sua simplicidade de tratar as pessoas, mesmo tendo essa grande sabedoria técnica na arte de pesquisar. Obrigada por tudo!

Ao meu coorientador Dr. André Telis, por acreditar no meu potencial e me incentivar para que eu fizesse o doutorado, mesmo sabendo das dificuldades que eu enfrentaria.

Ao coordenador local Dr. Marcelo Tavares, por todo apoio e pela dedicação ao Projeto DINTER, enfrentando todas as dificuldades, permitindo o sucesso do programa. Obrigada pelas constantes demonstrações de dedicação à pesquisa, elas foram essenciais para servir de exemplo e estímulo para busca deste título.

À professora Dra. Sabina Bastos Maia, por toda a ajuda na condução das pacientes internadas na maternidade do HULW- UFPB, além de contribuir intelectualmente com a pesquisa. Obrigada por ser uma pessoa sempre acessível e dedicada quando eu precisei solicitar.

A todos os professores do programa de doutorado, os quais eu tive a honra de ser aluna e ter a oportunidade de receber todos os conhecimentos durante as disciplinas que cursei.

Aos meus colegas de turma do doutorado, pelos momentos que passamos juntos e pela amizade que construímos.

Aos residentes e staffs do programa de Ginecologia e Obstetrícia, por captar as pacientes e me ajudar no seguimento dessas, possibilitando a pesquisa, em especial, às residentes: Lara, Thereza e Gabriela, pela dedicação única e impecável.

Aos estudantes de graduação em Medicina: Daniela, Luiz, Ayla, Luiza e Fábio, que contribuíram de forma efetiva, permitindo o desenvolvimento da pesquisa.

À equipe de enfermagem e técnicas de enfermagem do HULW, que me ajudaram de forma exemplar no acompanhamento das pacientes da pesquisa.

“Por isso não tema, pois estou com você; não tenha medo, pois sou o seu Deus. Eu o fortalecerei e o ajudarei; Eu o segurarei com a minha mão direita vitoriosa”.

Isaías 41:10

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP*; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Maria Claudia Pestana; Maria Cristina Cavarette Dziabas; Eliana Maria Garcia; Maria Fatima dos Santos, Maria Marta Nascimento; Suely Campos Cardoso. 3a ed. ed. amp. mod. São Paulo: SIBI/USP. 2016. (Caderno de estudos).

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho por qualquer meio convencional ou eletrônico.

RESUMO

Marques RMCP. Manejo da hipertensão no puerpério inicial: ensaio clínico randomizado de comparação de dois medicamentos anti-hipertensivos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Objetivo: Avaliar o controle da pressão arterial no pós-parto imediato em mulheres hipertensas que fizeram uso de metildopa durante a gravidez, comparando a manutenção desse medicamento com a troca por captopril. **Métodos:** Ensaio clínico randomizado, simples-cego, envolvendo 172 puérperas com hipertensão arterial que usaram anteriormente metildopa durante a gravidez na dose mínima de 750 mg/dia por pelo menos uma semana antes do parto. Após o parto, os pacientes foram randomizados para continuar com metildopa (dose mínima de 250 mg, três vezes ao dia) (grupo metildopa, n=88) ou para mudar para captopril (na dose inicial de 25 mg, três vezes ao dia) (grupo captopril, n=84). A comparação dos grupos em relação à chance de controle da PA ($< 140/90$ mmHg) em mais de 50% das aferições após parto foi feita a partir de modelo de regressão logística. **Resultados:** Nas 48 horas após o parto não foram encontradas diferenças significativas no controle da pressão arterial entre os grupos (metildopa 92,0% e captopril 95,2%; $p=0,397$). Em relação à incidência de efeitos colaterais, não foram encontradas diferenças entre os dois grupos ($p>0,05$). Em relação à depressão, não houve diferenças entre os pacientes dos grupos captopril e metildopa (pontuação mediana de captopril 4,0; intervalo interquartil: 1,0-9,0 versus metildopa 4,0; 0,0-9,8) ($p>0,699$). Os dois grupos foram semelhantes quanto à ocorrência dos demais desfechos clínicos (média de crises hipertensivas, tempo até o controle da pressão arterial, necessidade de associação de outros medicamentos anti-hipertensivos, complicações maternas e neonatais e depressão pós-parto). **Conclusão:** A manutenção do tratamento anti-hipertensivo com metildopa no pós-parto apresentou resultados semelhantes à troca por captopril, tanto no que diz respeito à eficácia do medicamento no controle da pressão arterial quanto à segurança do tratamento. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação nas médias diárias de pressão arterial sistólica e diastólica, pressão arterial média, frequência cardíaca, número de crises hipertensivas ou tempo necessário para a pressão arterial para atingir o controle. Da mesma forma, os grupos foram semelhantes quanto ao percentual de pacientes em que a dose do medicamento teve que ser duplicada, reduzida, interrompida ou associada a outros anti-hipertensivos para controle da pressão arterial; o percentual de uso de analgésicos e antiinflamatórios para controle da dor; a ocorrência de alterações laboratoriais, eventos adversos, complicações maternas e neonatais; e o grau de satisfação do paciente.

Registro clínico trials: [clinicaltrials.gov NCT04835233](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04835233)

Descritores: Período pós-parto. Hipertensão. Hipertensão induzida pela gravidez. Metildopa. Captopril.

ABSTRACT

Marques RMCP. Management of hypertension in the early postpartum: a randomized clinical trial comparing two anti-hypertensive drugs [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Objective: To evaluate blood pressure control during the immediate postpartum in hypertensive women who had used methyldopa during pregnancy, comparing continuation of that drug with switching it for captopril. **Methods:** A single-blind, randomized clinical trial involving 172 postpartum women with arterial hypertension who had previously used methyldopa during pregnancy at a minimum dose of 750 mg/day for at least one week prior to delivery. Following delivery, the patients were randomized either to continue with methyldopa (minimum dose 250 mg, three times a day) (methyldopa group, n=88) or to switch to captopril (at an initial dose of 25 mg, three times a day) (captopril group, n=84). Logistic regression was used to compare the groups regarding the potential to maintain blood pressure below 140/90 mmHg at over 50% of measurements postpartum. **Results:** In the 48 hours following delivery, no significant differences were found in blood pressure control between the groups (methyldopa 92.0% versus captopril 95.2%; $p=0.397$). In relation to the incidence of side effects, no differences were found between the two groups ($p>0.05$). Regarding depression, there were no differences between the patients in the captopril and methyldopa groups (captopril median score 4.0; interquartile range: 1.0-9.0 versus methyldopa 4.0; 0.0-9.8) ($p>0.699$). The two groups were similar with respect to the occurrence of the other clinical endpoints (mean number of hypertensive crises, time until control of blood pressure, need to add other drugs, maternal and neonatal complications and postpartum depression). **Conclusion:** Continuation of antihypertensive treatment with methyldopa in the postpartum yielded similar results to switching it for captopril, both with respect to the efficacy of the drug in controlling blood pressure and to the safety of the treatment. There were no statistically significant differences between the groups with regards to the mean daily measurements of systolic and diastolic blood pressure, mean blood pressure, heart rate, number of hypertensive crises, or time required until blood pressure came under control. Likewise, the groups were similar regarding the percentage of patients in whom the dose of the drug had to be doubled, reduced, interrupted or associated with other antihypertensives to control blood pressure; the percentage of use of analgesics and anti-inflammatories for pain control; the occurrence of laboratory abnormalities, adverse events, maternal and neonatal complications; and the patient's degree of satisfaction.

Clinical trials registration: [clinicaltrials.gov NCT04835233](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04835233).

Descriptors: Postpartum period. Hypertension. Pregnancy-induced hypertension. Methyldopa. Captopril.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Seleção, randomização e acompanhamento dos sujeitos – cronograma SPIRIT ⁵⁵	39
Figura 2 -	Protocolo de condução das pacientes selecionadas	41
Figura 3 -	Procedimentos para seleção e seguimento dos participantes (fluxograma CONSORT).....	48
Figura 4 -	Pressão arterial sistólica média e p-valor comparando os grupos a partir de um modelo misto.....	53
Figura 5 -	Pressão arterial diastólica média e p-valor comparando os grupos a partir de um modelo misto.....	53
Figura 6 -	Média das pressões arteriais médias e p-valor comparando os grupos a partir de um modelo misto	54
Figura 7 -	Frequência cardíaca média e p-valor comparando os grupos a partir de um modelo misto.....	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características basais na admissão das 172 pacientes de acordo com o grupo de intervenção.....	49
Tabela 2 -	Diagnóstico das Síndromes Hipertensivas da Gestação das 172 pacientes de acordo com o grupo de intervenção	51
Tabela 3 -	Comparação da taxa de controle da pressão arterial em 48 horas após o parto entre os grupos METILDOPA e CAPTOPRIL	52
Tabela 4 -	Média de pressão arterial e frequência cardíaca por dia de hospitalização das 172 pacientes de acordo com os grupos de intervenção	52
Tabela 5 -	Parâmetros clínicos após o uso de metildopa ou captopril no tratamento da hipertensão arterial em puérperas com distúrbios hipertensivos da gravidez	55
Tabela 6 -	Parâmetros laboratoriais após uso da medicação nas 172 pacientes de acordo com o grupo de intervenção	56
Tabela 7 -	Complicações maternas e neonatais nas 172 pacientes de acordo com o grupo de intervenção	57

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACOG	<i>American College of Obstetrics and Gynecology</i>
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
BD	Bilirrubina Direta
BI	Bilirrubina Indireta
Bpm	Batimentos por Minuto
BT	Bilirrubina Total
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CKDEPI	Colaboração de Epidemiologia de Doença Renal Crônica
DHL	Desidrogenase láctica
DOPA	3,4-dihidroxifenilalanina
DP	Desvio Padrão
DUM	Dia da Última Menstruação
eRFG	Cálculo do ritmo estimado da filtração glomerular
et al.	et al.
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
H	Hora(s)
HELLP	<i>Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count</i>
HULW	Hospital Universitário Lauro Wanderley
IC	Intervalo de Confiança
IECA	Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
mEq/l	Miliequivalentes por Litro
Mg	Miligramma(s)
mg/dL	Miligramma por Decilitro
Min	Minuto(s)
ml/h	Mililitros por Hora
Mm	Milímetro(s)
mmHg	Milímetros de Mercúrio
N	Número de Participantes em Cada Grupo
OR	<i>Odds Ratio</i>

<i>P</i>	Coeficiente de significância
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PIGF	<i>Placental Growth Factor</i> (Fator de Crescimento Placentário)
RR	Risco Relativo
sFLT1	<i>Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1</i> (Tirosina Quinase Solúvel Tipo 1 fms)
SPIRIT	<i>Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Th1/Th2	<i>Helper Cells do Tipo 1 ou 2</i>
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TXA2	Tromboxano A2
U/l	1mL ou para 1 litro
UFPB	Universidade Federal da Paraíba
USP	Universidade de São Paulo
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
VO	Via Oral

LISTA DE SÍMBOLOS

$\%$	Percentual
$<$	Menor que
$=$	Igual
$\pm$	Mais ou menos
$\leq$	Menor ou igual que
$\geq$	Maior ou igual que

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
1.1	INCIDÊNCIA E MORTALIDADE DOS DISTÚRBIOS HIPERTENSIVOS NA GESTAÇÃO E NO PUERPÉRIO.....	17
1.2	CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO DAS SÍNDROMES HIPERTENSIVAS NA GESTAÇÃO E NO PUERPÉRIO.....	18
1.3	ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DAS SÍNDROMES HIPERTENSIVAS NA GESTAÇÃO E NO PUERPÉRIO.....	19
1.4	MANEJO DA HIPERTENSÃO NO PUERPÉRIO.....	20
1.5	INIBIDORES DE ENZIMA CONVERSORA (IECA).....	22
1.5.1	Metildopa	22
2	OBJETIVOS.....	26
2.1	OBJETIVO GERAL	26
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
2.2.1	Desfechos primários.....	26
2.2.2	Desfechos secundários.....	26
3	MÉTODOS	29
3.1	DESENHO DO ESTUDO	29
3.2	LOCAL DO ESTUDO.....	29
3.3	PERÍODO DE COLETA DE DADOS	29
3.4	POPULAÇÃO DO ESTUDO	29
3.5	AMOSTRA	30
3.5.1	Tamanho amostral	30
3.5.2	Amostragem.....	31
3.6	CRITÉRIOS E PROCEDIMENTOS PARA SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES	31
3.6.1	Critérios de inclusão	31
3.6.2	Critérios de exclusão.....	31
3.7	VARIÁVEIS	32
3.7.1	Variáveis descritivas	32
3.7.1.1	<i>Características biológicas</i>	<i>32</i>
3.7.1.2	<i>Características obstétricas</i>	<i>32</i>
3.7.1.3	<i>Parâmetros clínicos no momento da admissão (pré-parto).....</i>	<i>33</i>
3.7.1.4	<i>Exames laboratoriais no momento da admissão (antes da medicação).....</i>	<i>33</i>

3.7.2	Variáveis de análise.....	34
3.7.2.1	<i>Variáveis dependentes.....</i>	34
3.7.2.1.1	Desfecho primário.....	34
3.7.2.1.2	Desfechos secundários	34
3.7.2.2	<i>Variáveis dependentes.....</i>	37
3.8	PROCEDIMENTO PARA PREPARO DAS MEDICAÇÕES E RANDOMIZAÇÃO DAS PACIENTES	37
3.9	PROCEDIMENTO PARA SENSIBILIZAÇÃO DA EQUIPE, CAPTAÇÃO E AVALIAÇÃO DAS PACIENTES	38
3.10	PROCEDIMENTO PARA CONDUÇÃO DAS PACIENTES	39
3.11	RISCOS E BENEFÍCIOS DO ESTUDO.....	41
3.12	PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS.....	42
3.12.1	Instrumento de coleta	42
3.12.2	Controle de qualidade das informações	42
3.12.3	Critérios para descontinuação do uso ou do estudo	42
3.12.4	Comitê de Monitoramento Externo (CME).....	43
3.12.5	Membros do CME, suas qualificações e responsabilidades	43
3.13	PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	43
3.13.1	Análise de dados	44
3.14	ASPECTOS ÉTICOS.....	44
4	RESULTADOS	47
5	DISCUSSÃO.....	59
6	CONCLUSÕES	63
	REFERÊNCIAS	65
	ANEXOS	72
	ANEXO A - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa	72
	ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	78
	APÊNDICES	85
	APÊNDICE A - Lista de checagem	85
	APÊNDICE B - Formulário de pesquisa.....	86
	APÊNDICE C - Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo (EPDS) ⁷⁹	91

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Entre 2003 e 2009, os distúrbios hipertensivos foram responsáveis juntamente com a hemorragia e a sepse por cerca de 73% dos óbitos maternos no mundo¹. Morte materna é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como o óbito de mulheres durante a gestação e puerpério ou período que se estende até 42 dias após o término da gestação, independente da duração ou da localização da gravidez (podendo ser devido a qualquer causa relacionada ou agravada pela gravidez ou por medidas em relação a ela). Não inclui causas acidentais ou incidentais².

Os distúrbios hipertensivos também podem surgir ou agravar levando ao óbito materno durante o puerpério, período este que se inicia após a dequitação placentária até 6-8 semanas^{2,3,4}, o que reforça a importância do monitoramento clínico rigoroso da pressão arterial nessa fase⁴.

1.1 INCIDÊNCIA E MORTALIDADE DOS DISTÚRBIOS HIPERTENSIVOS NA GESTAÇÃO E NO PUERPÉRIO

Cerca de 14% de todas as mulheres grávidas e puérperas em todo o mundo⁵ são afetadas pelas síndromes hipertensivas que podem ser classificadas nos seguintes subtipos: hipertensão gestacional, hipertensão crônica, pré-eclâmpsia sobreposta, pré-eclâmpsia, eclâmpsia e síndrome HELLP⁶.

Um estudo, que incluiu quase quatro milhões de hospitalizações durante o parto, mostrou que 10,8% das pacientes foram diagnosticadas com hipertensão⁷. Destas, 4,7% foram classificadas com pré-eclâmpsia; 3,8% com hipertensão gestacional; 1,7% com hipertensão crônica e 0,6% com hipertensão não especificada⁷. Dos 176.925 partos com pré-eclâmpsia/eclâmpsia, aproximadamente, 47% foram classificados com pré-eclâmpsia leve; 37% com pré-eclâmpsia grave ou HELLP; 1,4% eclâmpsia e 15% hipertensão crônica sobreposta⁷.

As síndromes hipertensivas são responsáveis por 14% das causas de morte materna direta, ocupando o segundo lugar, ficando atrás da hemorragia, com 27,1%¹. Além disso, são particularmente importantes causas de morte na América Latina e no Caribe, entre 2003 e 2009, contribuindo com 22,1% de todos os óbitos maternos na região¹. No Brasil, em 2020, entre as causas obstétricas diretas, predominaram a hipertensão (317 óbitos), hemorragia (195 óbitos), infecção puerperal (76 óbitos) e aborto (57 óbitos)⁸.

A maioria das mortes relacionadas à hipertensão pode ser evitada, fornecendo informações oportunas e atendimento eficaz às mulheres que apresentam tais complicações⁹. Embora a mortalidade materna globalmente venha reduzindo, com queda da razão de mortalidade de 30% após a Declaração do Milênio, ainda não estão em valores ideais, reforçando a necessidade de incentivar os cuidados com as mulheres durante a gravidez para prevenir e tratar distúrbios hipertensivos¹⁰.

A morbidade e mortalidade materna no puerpério é tão importante quanto a gravidez¹¹. Globalmente, cerca de um quarto das mortes ocorrem na gestação, um quarto no período periparto e quase 50% das mortes ocorrem no puerpério, ou seja, porcentagem elevada, justificando o cuidado atento desta fase, diagnosticando e tratando precocemente as complicações¹¹⁻¹³.

1.2 CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO DAS SÍNDROMES HIPERTENSIVAS NA GESTAÇÃO E NO PUERPÉRIO

A maioria das diretrizes alinha a definição de hipertensão na gravidez e no puerpério como pressão arterial sistêmica $\geq 140/90$ mmHg^{6,14}. A classificação das síndromes hipertensivas no puerpério segue a mesma que na gestação⁶:

- A hipertensão crônica é definida como hipertensão que está presente e observável antes da gravidez ou que é diagnosticada antes da 20ª semana de gestação⁶. Hipertensão diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez e que não resolve no pós-parto também é classificada como hipertensão crônica⁶;
- Pré-eclâmpsia/eclâmpsia ocorre com elevação da pressão arterial após 20 semanas de gestação acompanhada de proteinúria⁶. Na ausência de proteinúria, a doença é altamente suspeita quando a elevação da pressão é acompanhada por dor de cabeça, visão turva e dor abdominal, ou por resultados anormais de testes laboratoriais, especificamente baixa contagem de plaquetas e valores anormais de enzimas hepáticas⁶. A eclâmpsia é definida como a ocorrência de convulsões que não podem ser atribuídas a outras causas em uma mulher com pré-eclâmpsia⁶;
- Pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica é uma condição em que ocorre o surgimento da pré-eclâmpsia em mulher previamente hipertensa crônica, condição esta que requer habilidade do clínico para diferenciá-la da hipertensão crônica pura

que se agrava⁶. O diagnóstico de sobreposição de pré-eclâmpsia é altamente provável com os seguintes achados⁶.

- Em mulheres com hipertensão e sem proteinúria no início da gravidez (< 20 semanas de gestação)¹⁶. Proteinúria definida como a excreção urinária de $\geq 0,3$ gramas de proteína em uma amostra de 24 horas⁶;
- Em mulheres com hipertensão e proteinúria antes de 20 semanas de gestação, qualquer um dos seguintes achados são observados: aumento súbito da proteinúria; aumento súbito da pressão arterial em uma mulher, cuja hipertensão foi previamente bem controlada; trombocitopenia (contagem de plaquetas < 100.000 células/mm³), e aumento dos níveis da alanina aminotransferase ou aspartato aminotransferase⁶.
- Hipertensão gestacional é a elevação da pressão arterial detectada após 20 semanas sem proteinúria⁶. A determinação final da hipertensão gestacional, em alguns casos, só pode ser confirmada no pós-parto quando a pressão arterial volta a valores normais 12 semanas após o parto⁶. Se houver a persistência dos níveis pressóricos elevados após 12 semanas, o caso deve ser reclassificado para hipertensão crônica⁶.

1.3 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DAS SÍNDROMES HIPERTENSIVAS NA GESTAÇÃO E NO PUERPÉRIO

A etiologia da doença hipertensiva na gestação é incerta³. Várias teorias tentam explicar o surgimento da pré-eclâmpsia, dentre as quais, se destacam: deficiência de invasão trofoblástica, disfunção endotelial e alterações inflamatórias, com o desequilíbrio na prostaciclina e o metabolismo do tromboxane A2 (TXA2)³. Outras teorias são: alterações dos fatores imunológicos, predisposição genética, fatores nutricionais, estresse e fatores ligados à angiogênese³.

Na fisiologia da gestação normal, ocorre a queda da resistência vascular sistêmica, em consequência do desvio do fluxo sanguíneo sistêmico para a placenta, que funciona como um *shunt* arteriovenoso³, aumento do volume plasmático, do débito cardíaco^{15,16} e da taxa de filtração glomerular¹⁷. No final do primeiro trimestre, é esperada uma queda na pressão arterial decorrente da vasodilatação^{18,19}. Na doença hipertensiva da gravidez, ocorre o extravasamento do plasma para o meio extravascular, após estresse oxidativo e aumento da permeabilidade endotelial, diminuindo, consequentemente, o volume plasmático³. Esse mecanismo gera aumento da resistência vascular periférica, contribuindo para a elevação da pressão arterial³.

Com relação ao débito cardíaco, na maioria das pacientes com pré-eclâmpsia, apresenta-se normal ou pouco reduzido, sendo a resistência vascular periférica o componente mais importante para sua determinação²⁰. Além disso, as gestantes normais são refratárias aos efeitos pressóricos da angiotensina II, enquanto as pacientes com pré-eclâmpsia são altamente sensíveis a esse peptídeo^{21,22}. A taxa de filtração glomerular é cerca de 30% menor em comparação com a gestação normal, atribuível à endoteliose em leito capilar glomerular¹⁷, e o desenvolvimento frequente de edema, decorrente de uma vasoconstrição da circulação em vez de uma hipovolemia verdadeira²³.

No pós-parto, a condição de sobrecarga do volume plasmático pode ser ainda mais exagerada pela administração de volume significativo de fluidos durante o parto, em particular, em caso de raquianestesia e cesárea²⁴. O uso de anti-inflamatórios pode ser potencialmente causa do aumento da pressão arterial devido à retenção de sódio e água que essas substâncias promovem²⁴. Além disso, a disfunção endotelial materna, aumento dos fatores angiogênicos com elevada relação sFlt1/PlGF, diminuição do volume sanguíneo, aumento da resistência vascular periférica²⁵ e maior patologia placentária²⁶ são alterações que, quando se manifestam precocemente, apresentam maior gravidade e, como tal, o parto com a dequitação placentária pode não resolver de imediato o problema^{27,28}. A probabilidade de desenvolvimento de pré-eclâmpsia no pós-parto é de 6%²⁸.

1.4 MANEJO DA HIPERTENSÃO NO PUERPÉRIO

No puerpério, o manejo da hipertensão torna-se menos limitado do que durante a gestação, com a possibilidade de uso de mais fármacos anti-hipertensivos, visto não haver mais o componente fetal, embora a lactação deva ser sempre considerada²⁸. No caso das pacientes que já eram hipertensas durante a gestação, o momento após o parto deve ser sempre avaliado com cuidado, pois pode haver agravamento do quadro clínico, com modificações laboratoriais, sintomas de iminência de eclâmpsia e o aparecimento de elevação aguda da pressão arterial, que deve ser prontamente tratada²⁴. As mulheres que eram normotensas em toda a gestação podem apresentar o componente hipertensivo no pós-parto, principalmente se apresentarem alguns dos seguintes fatores de risco: síndrome antifosfolípídeo, pré-eclâmpsia prévia, obesidade, doença renal prévia, primiparidade, idade materna avançada e diabetes gestacional associado²⁹.

Essas pacientes devem receber cuidados assistenciais com aferição da pressão arterial com intervalos regulares por 48 horas para deflagrar alguma alteração pressórica, e, na programação da alta hospitalar, é importante informar às pacientes dos riscos do agravamento do quadro hipertensivo, além de incentivar mudanças no estilo de vida²⁹. O aconselhamento sobre as repercussões positivas quanto à mudança nos hábitos de vida, pautados em dieta equilibrada, exercício físico e controle do estresse, por meio de técnicas mente-corpo, é crucial³⁰, visto que essas mulheres têm maiores chances de doenças cardiovasculares ao longo da vida³¹.

Os anti-hipertensivos administrados nas gestantes hipertensas devem ser mantidos ou modificados após o parto⁴, exceto se a pressão arterial se mantiver abaixo de 110 x 70 mmHg e a puérpera esteja assintomática nesse período, quando a terapia anti-hipertensiva poderá ser retirada lentamente⁴. Sabe-se que a normalização da pressão arterial, em geral, é mais precoce na hipertensa gestacional (tempo médio de 6 dias) quando comparada com as pré-eclâmpsias (tempo médio 16 dias)³². Neste sentido, uma revisão sistemática que incluiu nove ensaios clínicos sobre uso de anti-hipertensivos no puerpério, em especial na pré-eclâmpsia, foi realizada com o objetivo de avaliar os benefícios e riscos relativos de intervenções para prevenir e tratar hipertensão pós-parto³³. Três destes estudos avaliaram o tratamento da hipertensão pós-parto leve e moderada, comparando timolol³⁴, hidralazina oral³⁵ ou nifedipina³⁶ com a metildopa, não sendo evidenciada diferença na terapia anti-hipertensiva adicional entre os grupos³³. Para o tratamento da hipertensão pós-parto grave, dois ensaios clínicos (120 mulheres) compararam a hidralazina intravenosa com a nifedipina sublingual³⁷ ou labetalol intravenoso³⁸, e também não houve diferença da terapia anti-hipertensiva adicional entre os grupos³³. Embora com tais resultados, a revisão sistemática enfatiza que os ensaios não foram consistentes em seus efeitos, e que não há dados suficientes para orientar a conduta nestas situações e que a experiência individual do médico assistente deve ser considerada³³.

Dentre os anti-hipertensivos disponíveis, algumas medicações são mais utilizadas e recomendadas durante a gestação, pelo menor risco de alterações fetais e comprovada efetividade, tais como hidralazina, nifedipina de longa duração e a metildopa^{4,39,40}. No pós-parto, em princípio, poderiam ser usadas todas as classes de anti-hipertensivos do ponto de vista materno, incluindo os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, contraindicados na gestação^{4,14,39-41}. A restrição de uso de algumas classes de anti-hipertensivos no puerpério considera a amamentação e efeitos sobre o recém-nascido, e, nestes casos, os diuréticos e betabloqueadores devem ser evitados se possível⁴⁰.

1.5 INIBIDORES DE ENZIMA CONVERSORA (IECA)

O efeito principal dos IECA consiste em inibir a conversão da angiotensina I em angiotensina II ativa⁴². Esses fármacos podem ser classificados em três grandes grupos, com base na sua estrutura química: inibidores da ECA que contêm sulfidril, como o captopril; 2) inibidores de ECA que contêm dicarboxila, como o enalapril; e 3) inibidores de ECA que contêm fósforo, como o fosinopril⁴².

O captopril, o primeiro inibidor de ECA a ser comercializado e o mais comum na rede de saúde pública⁴², é administrado por via oral, sofre rápida absorção e possui biodisponibilidade de cerca de 75%⁴². As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em 1 hora, e o fármaco é depurado rapidamente, com meia-vida de cerca de 2 horas⁴².

Embora os IECA estão contraindicados no período gravídico⁴³ pelo risco de fetotoxicidade^{44,45}, como insuficiência renal fetal, lesão renal, oligodrâmnio, anidrâmnio, defeitos cranianos, contraturas das extremidades e morte^{44,45}, é uma medicação compatível com a amamentação, portanto, podendo ser usada para controle pressórico durante o puerpério⁴⁶.

1.5.1 Metildopa

A metildopa é um simpatolítico de ação central⁴². Trata-se de um pró-fármaco, que exerce sua ação anti-hipertensiva por meio de um metabólito ativo. A metildopa (alfa-metil-3,4-diidroxi-L-fenilalanina), um análogo da 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA), é metabolizada pela L-aminoácido aromático descarboxilase nos neurônios adrenérgicos, produzindo a alfa-metildopamina que, a seguir, é convertida em alfa-metilnorepinefrina⁴². A alfa-norepinefrina é armazenada nas vesículas secretoras dos neurônios adrenérgicos, substituindo a própria norepinefrina⁴². A alfa-metilnorepinefrina atua no sistema nervoso central, inibindo o efluxo neuronal adrenérgico do tronco encefálico⁴². Assim, atua como agonista nos receptores alfa-2 adrenérgicos pré-sinápticos no tronco encefálico, atenuando a liberação da norepinefrina, portanto, diminuindo o efluxo de sinais adrenérgicos vasoconstrictores para o sistema nervoso simpático periférico⁴², e reduzindo, assim, o fluxo simpático para o coração, rins, vasos e musculatura periférica⁴⁷.

A metildopa diminui a resistência vascular sem causar muita alteração no débito e na frequência cardíaca nos pacientes jovens, com resposta máxima dentro de 6 a 8 horas após uma dose oral⁴². A hipotensão ortostática sintomática é menos comum com a metildopa do que com fármacos que atuam exclusivamente nos neurônios adrenérgicos periféricos ou nos gânglios

autônomos⁴². As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas depois de 2-3 horas e meia-vida de cerca de 2 horas⁴². É excretada na urina, primariamente, como conjugado sulfato (50 a 70%) e na sua forma original (25%)⁴².

É uma medicação segura durante a gestação, mas, quando comparada a outras classes, como betabloqueadores ou bloqueadores de canais de cálcio, não mostrou superioridade em relação ao risco de pré-eclâmpsia, à morte fetal ou à admissão de recém-nascidos em unidade de cuidados intensivos⁴⁸. A metildopa tem sido utilizada há várias décadas na gestação e sua segurança tem sido, mais extensivamente, documentada do que outros agentes anti-hipertensivos^{4,14,39,40}; no entanto, mesmo sendo segura também durante o período de lactação⁴⁶, tem sido pouco utilizada fora do período gestacional^{49,50}.

Além de reduzir a pressão arterial atuando no tronco encefálico, a metildopa inibe os centros responsáveis pela vigília e pelo alerta, por conseguinte, induz sedação, que é, geralmente, transitória, além de causar diminuição da energia psíquica⁴². Os centros responsáveis pela salivação são inibidos, provocando ressecamento da boca⁴². Outros efeitos incluem diminuição da libido e hiperprolactinemia⁴².

Outro efeito adverso importante é que a metildopa pode ser considerada como um fator de risco para depressão pós-parto e tristeza materna⁵¹. O mecanismo desse processo é complexo e pode ser agrupado em cinco categorias: alteração neurotrófica, redução do fluxo sanguíneo cerebral, neurotoxicidade induzida por óxido nítrico, elevação dos níveis de prolactina, e sistema de recompensa e memória prejudicados⁵¹, sendo seu uso contraindicado no período puerperal pela diretriz europeia⁵².

Desta forma, alguns serviços médicos brasileiros seguindo as recomendações da diretriz europeia⁵², pelo receio da depressão pós-parto^{51,52}, e devido à alteração do centro de vigília e alerta relacionados ao uso a metildopa^{51,52} substituem, no período puerperal, essa medicação por outra medicação anti-hipertensiva, como os IECA, o que poderia gerar, em consequência, um descontrole pressórico inicial, pois a troca por outra classe de anti-hipertensivo poderia trazer um efeito rebote de aumento da pressão arterial até que a nova medicação tivesse uma ação mais completa^{53,54}, ocasionando maior tempo de internação e aumento dos custos no orçamento hospitalar³³.

A partir dessas considerações expostas, podemos concluir que o tratamento da hipertensão no puerpério é, em geral, guiado por opinião de especialistas e recomendações de diretrizes, baseadas em evidências não robustas o suficiente para uma recomendação mais precisa⁴⁸. Assim, são necessárias evidências mais consistentes para avaliar qual anti-hipertensivo é mais eficaz para o controle da pressão arterial no período puerperal⁴⁸. O presente

estudo tem por objetivo comparar o controle da pressão arterial das pacientes hipertensas, nas primeiras 48 horas do puerpério, que mantiveram o uso da metildopa após o parto com as que trocaram por outra medicação anti-hipertensiva, neste caso, pelo uso do captopril.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a taxa de controle da pressão arterial de puérperas portadoras de síndromes hipertensivas, que fizeram uso de metildopa na gestação, comparando a manutenção do uso continuado da metildopa com a troca por Inibidor de Enzima Conversora de Angiotensina-IECA (captopril).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Em mulheres com síndromes hipertensivas, que utilizaram metildopa na gestação, comparar, entre as que mantêm no puerpério o uso da metildopa com as que substituem pelo IECA (captopril), os seguintes desfechos:

2.2.1 Desfechos primários

- Controle da pressão arterial nas primeiras 48 horas do puerpério.

2.2.2 Desfechos secundários

Valores de médias diárias da pressão arterial sistólica, diastólica, média e frequência cardíaca (obtidas a cada 4 horas) após o parto até a alta hospitalar;

- Número de picos hipertensivos diários até a alta hospitalar;
- Intervalo de tempo para obter a meta de controle da pressão arterial (valores < 140/90 mmHg);
- Porcentagem de pacientes que necessitaram duplicação da dose inicial da medicação anti-hipertensiva para o controle da pressão arterial;
- Porcentagem de pacientes que necessitaram associação de outra medicação anti-hipertensiva para controle pressórico;
- Porcentagem de pacientes que necessitaram redução ou suspensão da medicação anti-hipertensiva;

- Porcentagem de pacientes que usavam anti-hipertensivos na ocasião da alta hospitalar;
- Porcentagem de uso de analgésico ou anti-inflamatórios para controle de dor pós-parto;
- Presença de efeitos adversos nas primeiras 24 horas após introdução das medicações (metildopa ou captopril) até o momento da alta hospitalar e na consulta ambulatorial 15 dias após o parto;
- Presença de alterações de exames laboratoriais nas primeiras 24 horas após introdução das medicações (metildopa ou captopril);
- Presença de complicações maternas (iminência de eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome HELLP, oligúria, óbito materno, amamentação insatisfatória e depressão pós-parto) desde as primeiras 24 horas após introdução das medicações (metildopa ou captopril) até o retorno ambulatorial 15 dias após parto;
- Presença de complicações neonatais (bradicardia, hipoglicemia, hipotermia e hipotensão) nas primeiras 24 horas após introdução das medicações (metildopa ou captopril);
- Porcentagem do grau de satisfação da paciente em fazer uso das medicações (metildopa ou captopril).

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, simples cego, controlado por medicação, conduzido para comparar o uso da metildopa com o captopril em puérperas hipertensas. Avaliou a taxa de controle da pressão arterial em puérperas hipertensas que, previamente, faziam uso da metildopa na gestação e que mantiveram o seu uso no pós-parto imediato com as que substituíram por outra medicação anti-hipertensiva (captopril).

Assim, no grupo Metildopa, as pacientes mantiveram o uso prévio ao parto da metildopa, na dose inicial de 750 mg/dia (em três tomadas), a despeito de controle pressórico, com ajustes feitos conforme os níveis tensionais nos dias seguintes ao parto. Por sua vez, no grupo Captopril, foi introduzido precocemente captopril 75 mg/dia (em 3 tomadas) em substituição ao uso prévio da metildopa, e posterior ajuste mediante níveis tensionais.

3.2 LOCAL DO ESTUDO

A coleta do estudo foi realizada na maternidade do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), localizada em João Pessoa - PB.

3.3 PERÍODO DE COLETA DE DADOS

A coleta dos dados foi realizada no período de 1º de maio de 2021 a 31 de dezembro de 2022.

3.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Gestantes com síndromes hipertensivas da gestação, em uso de metildopa, dose mínima de 750 mg/dia, admitidas no centro obstétrico do HULW para resolução da gestação no período da coleta da pesquisa.

As síndromes hipertensivas da gestação foram definidas de acordo com a classificação do *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure*

in *Pregnancy* (2000): hipertensão crônica, pré-eclâmpsia, pré-eclâmpsia sobreposta e hipertensão gestacional¹⁶.

3.5 AMOSTRA

Segundo os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionadas puérperas com síndromes hipertensivas da gestação, durante internação no centro obstétrico do HULW.

3.5.1 Tamanho amostral

O cálculo do tamanho da amostra para a realização da comparação entre as puérperas que receberam o tratamento com captopril e as que mantiveram o tratamento com metildopa foi realizado no *software* R versão 3.3.2 (<https://www.r-project.org/>). Este cálculo foi baseado na construção de um teste de hipóteses destinado à comparação de percentuais de grupos.

Considerando, como suposição, que o controle da pressão arterial obtido com captopril é de cerca de 64% e que o controle com metildopa é de cerca de 84%, o tamanho de amostra calculado para cada grupo foi dado pela expressão a seguir.

$$n = \left[\frac{z_{1-\alpha}\Delta_1 + z_{1-\beta}\Delta_2}{\delta} \right]^2,$$

em que:

- α é o nível de significância adotado (valor de referência 5%);
- $1 - \beta$ é o poder do teste de hipóteses (valor de referência 80%);
- $z_{(.)}$ é o quantil da distribuição normal padrão;
- $\Delta_1 = \sqrt{2\underline{P}(1 - \underline{P})}$, sendo $\underline{P}$ definido como a média entre as duas proporções consideradas ($P_1 = 0,64$ e $P_2 = 0,84$);
- $\Delta_2 = \sqrt{P_1(1 - P_1) + P_2(1 - P_2)}$.

Portanto, dadas as quantidades supracitadas, foi definida como proposta inicial do tamanho amostral de 150 puérperas, sendo 75 no Grupo Metildopa e 75 no Grupo Captopril. É importante salientar que o tamanho adotado é estabelecido pela fórmula como um valor máximo

a ser definido para cada grupo. Prevendo-se um percentual de perda de 20%, o tamanho final da amostra foi de 180 puérperas, sendo 90 em cada grupo.

3.5.2 Amostragem

Para o desenvolvimento do estudo, foi obtida uma amostra de conveniência e consecutiva das puérperas internadas no centro obstétrico do HULW que preencheram os critérios de elegibilidade e concordaram em participar do estudo.

3.6 CRITÉRIOS E PROCEDIMENTOS PARA SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES

3.6.1 Critérios de inclusão

- Puérperas, considerando-se puerpério como o período que se inicia após a dequitação placentária até 6 semanas a 8 semanas posteriores. Considerou-se puerpério imediato, do 1º ao 10º dia e, puerpério tardio, do 10º ao 45º dia⁶;
- Diagnóstico de síndromes hipertensivas durante a gestação (definidas acima);
- Uso de metildopa como medicação anti-hipertensiva durante a gestação na dose mínima de 750 mg/dia, iniciada há, pelo menos, 07 dias anteriores à internação; e
- Termo de consentimento livre e esclarecido assinado.

3.6.2 Critérios de exclusão

- Uso de quaisquer medicações anti-hipertensivas ou drogas ilícitas utilizadas antes do início da aplicação do protocolo desta pesquisa, exceto suplementação com vitaminas e ferro;
- Contraindicações ou intolerância ao uso do captopril: história de hipersensibilidade prévia ao captopril ou qualquer outro inibidor da enzima conversora da angiotensina;
- Contraindicações ao uso da metildopa: hepatopatias ativas, tais como hepatite aguda e cirrose ativa; hipersensibilidade (incluindo distúrbios hepáticos associados à terapia anterior com metildopa).

3.7 VARIÁVEIS

3.7.1 Variáveis descritivas

3.7.1.1 *Características biológicas*

- Idade materna: expressa em anos completos, conforme cálculo da data de nascimento, no início da inserção dessa no estudo. Foram incluídas pacientes acima de 18 anos (variável numérica);
- Raça: a cor de pele autorreferida, determinou a divisão em: branco, preto, pardo, indígena e amarelo (variável qualitativa).

3.7.1.2 *Características obstétricas*

- Idade gestacional do parto: em semanas completas e dias, calculada a partir da data da última menstruação (DUM), desde que conhecida e confiável, confirmada pelo primeiro exame ecográfico (variável numérica);
- Idade gestacional do diagnóstico da síndrome hipertensiva da gestação: idade gestacional calculada tomando como base o dia do diagnóstico da síndrome hipertensiva da gestação (variável numérica);
- Número de gestações anteriores (variável numérica);
- Número de partos anteriores (paridade): corresponde ao número de partos anteriores com conceitos pesando 500g ou mais, conforme informação da paciente (variável numérica);
- Síndromes Hipertensivas da Gestação¹⁶:
 - hipertensão gestacional: hipertensão após 20 semanas de gestação, sem proteinúria ou sinais de gravidade, e que retorna ao normal até 12 semanas pós-parto (variável nominal);
 - hipertensão crônica: hipertensão diagnosticada ou presente antes da gestação ou antes das 20 semanas de gestação; ou hipertensão diagnosticada, pela primeira vez, durante a gravidez e que não normaliza no período pós-parto (variável nominal);

- pré-eclâmpsia: hipertensão após 20 semanas de gestação com proteinúria. Na ausência de proteinúria, pode-se considerar o diagnóstico quando houver sinais de gravidade: cefaleia, visão turva e dor abdominal, ou por resultados anormais de testes laboratoriais, especificamente, plaquetas e enzimas hepáticas (variável nominal);
- pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica: definida pré-eclâmpsia em paciente com história de hipertensão antes da gravidez ou antes de 20 semanas de gestação (variável nominal);
- eclâmpsia: pré-eclâmpsia associada a convulsões que não podem ser atribuídas a outras causas (variável nominal);
- iminência de eclâmpsia: presença, em mulheres com diagnóstico de pré-eclâmpsia, e sinais e sintomas: cefaleia contínua, escotomas, turvação visual, dor epigástrica e dor em hipocôndrio direito¹⁶ (variável nominal);
- síndrome HELLP: associação de achados laboratoriais característicos nas mulheres com pré-eclâmpsia: lactato desidrogenase (LDH) elevado acima de 600 UI/L ou mais, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) elevado mais do que duas vezes o limite superior do normal, e valores de plaquetas abaixo de 100.000.

3.7.1.3 Parâmetros clínicos no momento da admissão (pré-parto)

- Pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (calculada pela fórmula: $PAS + 2PAD/3$) em mmHg (variáveis numérica);
- Frequência cardíaca em batimentos por minuto (bpm) (variável numérica).

3.7.1.4 Exames laboratoriais no momento da admissão (antes da medicação)

- Relação proteína/creatinina (amostra urinária): medida em uma única amostra de urina. Apresentou boa correlação com a proteinúria de 24 horas coletada aleatoriamente de gestantes hipertensas. Considerada alterada quando valor $\geq 0,3$ mg/dL (variável numérica, contínua)⁷⁷;
- Íons: sódio (mEq/l), potássio (mEq/l), cloro (mEq/l);

- Função renal: ureia (mg/dl), creatinina(mg/dl), ácido úrico (mg/dl) e cálculo do ritmo estimado da filtração glomerular (eRFG) (não existe padronização para gestação – utilizada equação desenvolvida pela Colaboração de Epidemiologia de Doença Renal Crônica (CKD-EPI));
- Função hepática: DHL (U/l), ALT (U/l), AST (U/l), bilirrubinas totais, direta e indireta (mg/dl);
- Contagem do número de plaquetas.

3.7.2 Variáveis de análise

3.7.2.1 Variáveis dependentes

3.7.2.1.1 Desfecho primário

- Controle da pressão arterial em até 48 horas pós-parto: PAS < 140 mmHg e PAD < 90 mmHg em mais de 50% das aferições em 48h.

3.7.2.1.2 Desfechos secundários

❖ Maternos:

Parâmetros clínicos desde o início da medicação (metildopa e captopril) até a alta hospitalar:

- Média diária de seis medidas (intervalo da aferição da pressão: 4/4 horas) da PAS, PAD e PAM em cada grupo;
- Média diária de seis medidas (intervalo 4/4 horas) da frequência cardíaca de cada grupo;
- Frequência de picos hipertensivos diários de cada grupo: número de elevações significativas de pressão arterial (PAS $\geq$ 160mmHg e/ou PAD $\geq$ 110mmHg) ocorridos durante o acompanhamento da puérpera;
- Intervalo de tempo necessário para se obter a meta de controle da pressão arterial expresso pelo número inteiro dos dias e em horas necessárias para atingir o controle da pressão arterial (variável numérica);

- Necessidade de duplicação da dose inicial da medicação anti-hipertensiva para o controle da pressão arterial: se o controle da pressão arterial não fosse atingido nas primeiras 24 horas, indicou-se duplicação da dose de metildopa para 1500 mg/dia e de captopril para 150 mg/dia (variável nominal);
- Necessidade de associação de outra medicação anti-hipertensiva para controle pressórico: se não atingiu controle da pressão arterial após 48 horas, indicou-se associação de anti-hipertensivos para os dois grupos na seguinte sequência – anlodipino 5 mg/dia, com aumento de dose para 10 mg/dia se não houvesse controle após 48 horas. Após este período, se PA mantivesse fora do controle, introduzido Metoprolol 50 mg/dia (variável nominal);
- Necessidade de suspensão ou redução da medicação anti-hipertensiva por efeitos adversos ou hipotensão: medicação suspensa por efeitos adversos ou reduzida a dose por hipotensão sintomática (variável nominal);
- Número de medicações anti-hipertensivas associadas para controle pressórico: quantidade numérica de medicações anti-hipertensivas associadas para controle da pressão arterial (variável numérica);
- Uso de anti-hipertensivo na ocasião da alta hospitalar: necessidade de uso contínuo de medicação anti-hipertensiva domiciliar após a alta hospitalar (variável nominal);
- Uso de analgésico ou anti-inflamatórios para o controle de dor pós-parto (variável nominal);
- Efeitos adversos 24 horas após uso da medicação (metildopa ou captopril):
 - Tosse, artralgia, astenia, fadiga, tontura, anorexia, angioedema, irritação gástrica, insônia, sedação/sonolência, dispneia, taquicardia, dor torácica, distúrbios hepatológicos, distúrbios musculoesqueléticos, distúrbios dermatológicos, cefaleia, hipotensão, hipotensão ortostática, náusea, vômito, diarreia, secura da boca e disgeusia.

Exames laboratoriais 24 horas após uso da medicação (metildopa ou captopril):

- Relação proteína/creatinina (amostra urinária); sódio; potássio; cloro; ureia; creatinina; ácido úrico; cálculo do ritmo estimado da filtração glomerular (eRFG); DHL; ALT; AST; bilirrubinas totais; bilirrubina direta; bilirrubina indireta e contagem do número de plaquetas;

- Complicações maternas 24 horas após uso da medicação (metildopa ou captopril) até a alta hospitalar (variável categórica):
 - Eclâmpsia;
 - Iminência de eclâmpsia;
 - Síndrome HELLP;
 - Oligúria: presença de fluxo urinário menor que 25 ml/h;
 - Óbito materno: morte da paciente em consequência direta ou indireta da elevação da pressão arterial na gravidez;
 - Amamentação insatisfatória: dificuldade em oferecer à criança o leite materno por sucção direta da mama.
- Depressão pós-parto: caracterizado por estado depressivo da paciente de acordo com Escala de Depressão Pós-parto de Edimburgo (EPDS)⁷⁹, que leva em consideração a presença de sintomas de depressão clínica, como: sentimento de culpa; distúrbios do sono; baixa energia; anedonia (perda da capacidade de sentir prazer, próprio dos estados gravemente depressivos) e ideação suicida⁷⁹. Avaliado 15 dias após parto;
- Efeitos colaterais 15 dias após parto:
 - Tosse, artralgia, astenia, fadiga, tontura, anorexia, angioedema, irritação gástrica, insônia, sedação/sonolência, dispneia, taquicardia, dor torácica, distúrbios hepatológicos, distúrbios musculoesqueléticos, distúrbios dermatológicos, cefaleia, hipotensão, hipotensão ortostática, náusea, vômito, diarreia, secura da boca e disgeusia.

❖ Neonatais

Parâmetros clínicos do recém-nascido 24 horas após uso da medicação pela mãe (metildopa ou captopril) até a alta hospitalar (variável categórica):

- Bradicardia: frequência cardíaca (FC) do neonato abaixo de 60 bpm;
- Hipoglicemia: glicemia neonatal < 45 mg/dl;
- Hipotermia: temperatura neonatal abaixo de 36,5 graus Celsius;
- Hipotensão: valores de pressão arterial de acordo com tabela da neonatologia, conforme peso e idade gestacional⁸⁰.

3.7.2.2 Variáveis dependentes

- Uso da metildopa ou captopril como anti-hipertensivo no pós-parto imediato.

3.8 PROCEDIMENTO PARA PREPARO DAS MEDICAÇÕES E RANDOMIZAÇÃO DAS PACIENTES

Adquiridos na apresentação comercial, os comprimidos de metildopa e captopril foram colocados em caixas iguais, rotulados apenas como medicação A ou B, conforme prévia definição por estatístico a correspondência das letras com as medicações. Cada caixa continha 126 comprimidos de captopril na dose de 25 mg ou metildopa na dose de 250 mg, quantidade suficiente para tratamento durante internação e prevendo os 15 dias de medicação após alta hospitalar e retorno para o ambulatório de Cardiologia. As caixas com as medicações, enquanto a paciente estivesse internada, foram armazenadas no centro obstétrico, em local adequado, sob responsabilidade da equipe de pesquisa e das enfermeiras de plantão, para uso exclusivo nesta pesquisa. Após a entrega da medicação, a paciente poderia abrir as caixas e ingerir conforme prescrição médica. A administração foi monitorada pela equipe de Enfermagem. Na ocasião da alta hospitalar, a paciente levava a caixa com as medicações com quantidade suficiente para manter seu tratamento pelo período até o retorno de 15 dias.

A randomização para o tratamento anti-hipertensivo no puerpério das pacientes com síndromes hipertensivas da gestação foi realizada pelo estatístico responsável utilizando o programa “Random Allocation Software”, versão 2.0, na proporção de 1:1, empregando as letras A e B, sem conhecer o seu significado. Por sorteio, o farmacêutico definiu, sem que os pesquisadores e o estatístico tivessem acesso à informação, o significado das letras A e B, para captopril ou metildopa. Garantiu-se, portanto, tanto a ocultação da alocação como o mascaramento, uma vez que os pesquisadores e o estatístico não tinham o conhecimento do conteúdo de cada caixa.

3.9 PROCEDIMENTO PARA SENSIBILIZAÇÃO DA EQUIPE, CAPTAÇÃO E AVALIAÇÃO DAS PACIENTES

Como uma forma de sensibilização de todos os obstetras, residentes e estudantes da maternidade envolvidos, antes de iniciada a coleta de dados, foi realizada a divulgação do projeto pela pesquisadora responsável por meio de reunião científica.

A linha temporal desde a captação e avaliação da paciente está esquematizada no cronograma SIPIRT (Figura 1). No momento da admissão em centro obstétrico (*T1*), a paciente, ainda gestante que fazia uso de metildopa na dose mínima de 750 mg/dia para controle pressórico e com programação de parto naquela internação, era identificada pela equipe do plantão e, assim, aplicada a lista de checagem (Apêndice A).

Após checados os critérios de inclusão e exclusão, e estando a paciente apta, era convidada a participar da pesquisa. Caso preenchesse os critérios de elegibilidade e concordância dessa, era pedida a assinatura do TCLE (Anexo B), após leitura cuidadosa e explicações de possíveis dúvidas. Todos os prontuários das pacientes envolvidas no estudo eram identificados por meio de etiquetas autocolantes contendo o nome da pesquisa e seu número de identificação, correspondente ao número da caixa que lhe foi destinada, para revisões posteriores que se fizessem necessárias.

Antes do parto (*T0*), eram coletados exames laboratoriais conforme descrito acima, e aferidas a pressão arterial e frequência cardíaca.

Após o parto (*T1*), a paciente recebia a caixa lacrada com a medicação pela equipe da pesquisa (medicação A ou B), conforme com a numeração da lista randômica e prescrição médica (01 comprimido medicação A ou B de 8/8 horas), sendo a administração controlada pela equipe de enfermagem. A aferição da pressão arterial e frequência cardíaca eram realizadas após o parto e a cada 4 horas, enquanto a paciente estivesse internada. Após 24 horas do início da medicação, novos exames laboratoriais eram coletados e era aplicado o formulário da pesquisa pelos membros responsáveis da equipe de pesquisadores (Apêndice B).

Após controle da pressão arterial, a paciente recebia alta hospitalar (*T2*), com retorno programado com quinze dias após o parto (*T3*) para o ambulatório de Cardiologia. Nesse momento, averiguava-se a necessidade de manutenção ou não do anti-hipertensivo e aplicação do questionário da escala de depressão pós-parto de Edimburgo (Apêndice 4)⁷⁹.

periodicidade da aferição da pressão arterial ocorreu a cada 4 horas durante a internação hospitalar. Durante o período noturno, foi respeitado o horário de sono da paciente.

Todos os exames laboratoriais foram realizados antes do parto e 24 horas após o início da medicação da pesquisa. Os exames foram realizados no laboratório de hematologia e bioquímica do HULW.

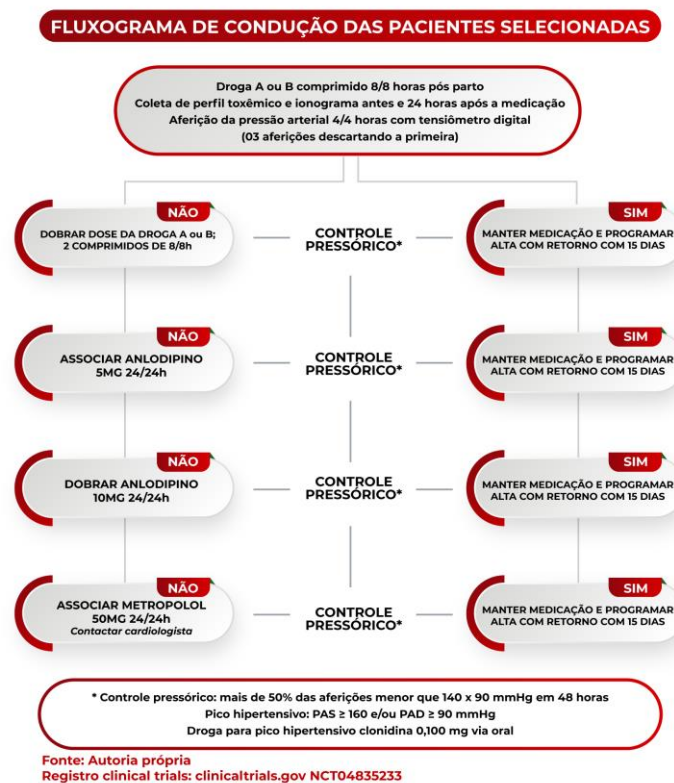
Caso a paciente atingisse o controle da pressão arterial (mais de 50 % das aferições com PAS < 140 e PAD < 90 mmHg) após 48 h do início da medicação do estudo (captopril 75 mg/dia ou metildopa 750 mg/dia) e evoluíssem com boas condições clínicas, exames laboratoriais normais, sem complicações pós-parto, recebiam alta hospitalar, com retorno programado para 15 dias, após o parto. A paciente recebia a medicação e informações quanto ao uso da medicação durante esse período.

No retorno, caso a paciente ainda necessitasse de manutenção de medicação anti-hipertensiva (captopril ou metildopa) excedendo a caixa de 126 comprimidos, o médico responsável do ambulatório de Cardiologia prescrevia a medicação em uso para que a paciente pudesse prosseguir seu tratamento sem prejuízos.

- **Crítérios para avaliar a necessidade de aumento da dose e/ou associação com outra medicação anti-hipertensiva:** caso não fosse atingido o controle da pressão arterial (mais de 50% das aferições com PAS < 140 e PAD < 90 mmHg) após 48h do início da medicação do estudo (captopril 75 mg/dia ou metildopa 750 mg/dia), a dose de ambas as medicações era dobrada, visto que tanto a metildopa quanto o captopril admitem o esquema de 500 mg 8/8h ou 50mg 8/8h, respectivamente. Caso o controle pressórico não fosse atingido após 48 horas, outra classe de anti-hipertensivos era associada, no caso, o anlodipino 5mg 01 vez ao dia; caso não atingisse o controle com 48h, a dose de anlodipino era aumentada para 10 mg/dia. Se o controle ainda não fosse alcançado, após 48h, era associada uma terceira medicação, metoprolol 50 mg, 01 vez ao dia e, caso o controle ainda não fosse atingido em 48h, a indicação de um quarto fármaco era discutida com o cardiologista responsável. O objetivo da intervenção era manter a pressão arterial sistólica abaixo de 140mmHg e a pressão arterial diastólica inferior a 90 mmHg em mais de 50% das aferições em 48h, com a menor dose possível;

- **critérios para avaliar a necessidade de medicação no pico hipertensivo** – durante a internação da puérpera, caso fosse diagnosticado pico hipertensivo ($PAS \geq 160\text{mmHg}$ e/ou $PAD \geq 110\text{mmHg}$), era instituído tratamento com a clonidina 0,15 mg via oral.

Figura 2 - Protocolo de condução das pacientes selecionadas



Fonte: De autoria própria.
Registro *Clinical Trials*: [clinicaltrials.gov NCT04835233](https://clinicaltrials.gov/NCT04835233).

3.11 RISCOS E BENEFÍCIOS DO ESTUDO

O benefício do tratamento da crise hipertensiva durante o pós-parto é bem reconhecido, pois a elevação aguda da pressão arterial durante o puerpério pode causar Acidente Vascular Cerebral (AVC), infarto e até morte. Entretanto, o tratamento pode ser realizado com os dois medicamentos, que já se mostraram individualmente seguros nestas situações. O captopril é a medicação atualmente usada na rotina do puerpério no HULW como anti-hipertensivo de manutenção, e alguns efeitos adversos leves podem ocorrer (tosse seca, erupções cutâneas, pruridos, febre, artralgia, astenia, fadiga, náuseas, tontura, anorexia, dores abdominais, irritação gástrica, insônia, dispneia e alopecia), sendo rara a ocorrência de efeitos adversos mais graves (distúrbios cardiovasculares: hipotensão, taquicardia, dor torácica; distúrbios hepatobiliares:

icterícia, hepatite; distúrbios dermatológicos: pênfigo bolhoso, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, angioedema). Os eventos adversos mais comumente associados ao uso da metildopa são: sedação, cefaleia, tontura, hipotensão ortostática, náusea, vômito, diarreia, secura da boca, febre, distúrbios hepatobiliares (icterícia, hepatite) e distúrbios dermatológicos (pênfigo bolhoso, eritema multiforme, dermatite esfoliativa). Caso algum desses efeitos compromettesse o bem-estar da mulher ou implicasse em risco, a medicação seria suspensa.

Os exames laboratoriais foram realizados rotineiramente no HULW e a paciente não foi exposta a coletas de sangue solicitadas de forma desnecessária. Sendo assim, esta pesquisa não ofereceu riscos potenciais para as puérperas, visto que as medicações (captopril e metildopa) são de uso preconizado na hipertensão e fazem parte da rotina do serviço, assim como, o manejo clínico e laboratorial não foi alterado com a sua participação no estudo. A escolha em participar e permanecer no projeto foi de cada paciente, mantendo-se, assim, a autonomia como um dos princípios da ética em pesquisa.

Benefícios para o participante: o tratamento anti-hipertensivo mais adequado no período puerperal pode permitir um controle de pressão arterial mais rápido e com menor risco de eventos, com benefícios importantes para a paciente e a prática clínica.

3.12 PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS

3.12.1 Instrumento de coleta

Os dados foram coletados pelos pesquisadores, utilizando o formulário da pesquisa (Apêndice B).

3.12.2 Controle de qualidade das informações

Após preenchimento, os formulários eram revisados rigorosamente pelos pesquisadores fazendo a checagem das informações coletadas com as informações constantes nos prontuários.

3.12.3 Critérios para descontinuação do uso ou do estudo

Recusa da puérpera em prosseguir com os procedimentos, mesmo após assinado o termo de consentimento;

Reações graves inesperadas: algum efeito ligado às medicações captopril ou metildopa ameaçando a vida das puérperas ou levando à incapacidade física ou psíquica (extremamente improvável porquanto nunca foram descritos na literatura).

3.12.4 Comitê de Monitoramento Externo (CME)

O comitê de monitoramento dos dados era um grupo formado por equipe médica e de enfermagem de pesquisadores independentes e externos ao estudo que assegurou a progressão e segurança dos dados e, se necessário, criticou a efetividade, podendo finalizar o ensaio clínico. Apenas o CME poderia dispor de informações quando necessário sobre o cegamento do ensaio clínico. Não houve conflitos de interesse em todos os membros do CME. As reuniões eram semestrais em sala reservada no HULW, sem o conhecimento dos pesquisadores envolvidos diretamente com o estudo.

3.12.5 Membros do CME, suas qualificações e responsabilidades

- Catarina Ferreira Gadelha Cavalcanti: ginecologista e obstetra da maternidade do HULW - coordenadora do grupo. Responsável pela marcação das reuniões semestrais do grupo e por coordenar as discussões das reuniões;
- Ana Lúcia de Medeiros Cabral: enfermeira da maternidade do HULW - secretária. Responsável por registrar em ata as discussões das reuniões e suas decisões; além de solicitar os formulários de coleta e/ou banco de dados ao pesquisador responsável;
- Ana Hermínia Andrade e Silva: estatística e aspectos éticos. Responsável pela análise de ínterim quando pertinente e os aspectos éticos envolvidos no estudo;
- Giane Camilo Sarmento: ginecologista e obstetra da maternidade do HULW - responsável pelas discussões do grupo e pelo relatório final;
- Renata Gadelha: ginecologista e obstetra da maternidade do HULW - responsável pelas discussões do grupo e pelo relatório final.

3.13 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram digitados em banco de dados no Excel, realizada dupla digitação, em épocas e por pessoas diferentes (a pesquisadora e um assistente).

3.13.1 Análise de dados

Os cálculos apresentados na análise foram realizados com auxílio do *software* R 4.0.5 (R Core Team, 2021) e, para os testes estatísticos, foi considerado um nível de significância de 5%. As variáveis qualitativas são apresentadas como frequência absoluta e relativas. As comparações dessas medidas foram realizadas a partir do teste exato de Fisher ou qui-quadrado. Para as variáveis quantitativas com distribuição normal, os resultados são apresentados como médias $\pm$ desvios padrões e as comparações entre os grupos realizadas com o teste t. Para as medidas que não apresentaram distribuição normal, considerou-se a mediana [intervalo interquartil] e o teste de Wilcoxon. Para verificar a suposição de normalidade dos dados contínuos, foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov.

A comparação dos grupos em relação à chance de controle da pressão arterial em mais de 50% das aferições foi feita a partir de um modelo de regressão logística (McCullagh e Nelder, 1989). As comparações dos grupos em relação a PAS, PAD, FC e PAM, ao longo do tempo, foram realizadas a partir de um modelo misto linear (McCulloch e Searle, 2001)⁵⁶.

3.14 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo atende aos requisitos da “Declaração de Helsinque”⁸² para pesquisa em seres humanos, e à Resolução 466 e 510 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do CCM (Centro de Ciências Médicas)/UFPB, com número CAAE: 15563719.7.0000.8069, e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo HC-FMUSP, com número CAAE: 15563719.7.3001.006. O protocolo foi registrado na plataforma *Clinical Trials* (Registro de Ensaio Clínicos). Todas as participantes foram devidamente esclarecidas sobre os objetivos do estudo e foram somente incluídas após assinar o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” (Apêndice B). Não existiu vinculação financeira ou empregatícia da pesquisadora e seus orientadores com o laboratório escolhido para compra das medicações (captopril e metildopa). A pesquisadora e seus orientadores se comprometeram a publicar os resultados do estudo em periódico indexado no MEDLINE, independente de favorecer essa ou aquela medicação para o tratamento anti-hipertensivo de manutenção em puérperas com síndromes hipertensivas da gestação.

O estudo não implicou em gastos adicionais para a UFPB/USP, uma vez que os gastos com medicações, formulários, impressos, além de outros insumos, foram de inteira responsabilidade da pesquisadora principal.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

No período de 1º de maio de 2021 a 31 de dezembro de 2022, foram recrutadas 195 pacientes, sendo excluídas dez pacientes por uso de outro anti-hipertensivo em associação com a metildopa, três usuárias de drogas ilícitas e duas por efeitos adversos prévios ao uso do captopril. Foram randomizadas 180 pacientes (90 Grupo METILDOPA e 90 Grupo CAPTOPRIL). Durante o seguimento, foram excluídas duas pacientes do Grupo METILDOPA e do Grupo CAPTOPRIL foram excluídas 05 por quebra de protocolo e 01 perda por evasão hospitalar. Em ambos os grupos, algumas pacientes tiveram intervenção descontinuada por efeitos colaterais às drogas (09 do Grupo METILDOPA e 15 do Grupo CAPTOPRIL), mas não foram excluídas da análise. Assim, foram analisadas 88 pacientes do Grupo METILDOPA e 84 do Grupo CAPTOPRIL. Um fluxograma foi preenchido respeitando as recomendações do *Consort Statement* (Figura 3).

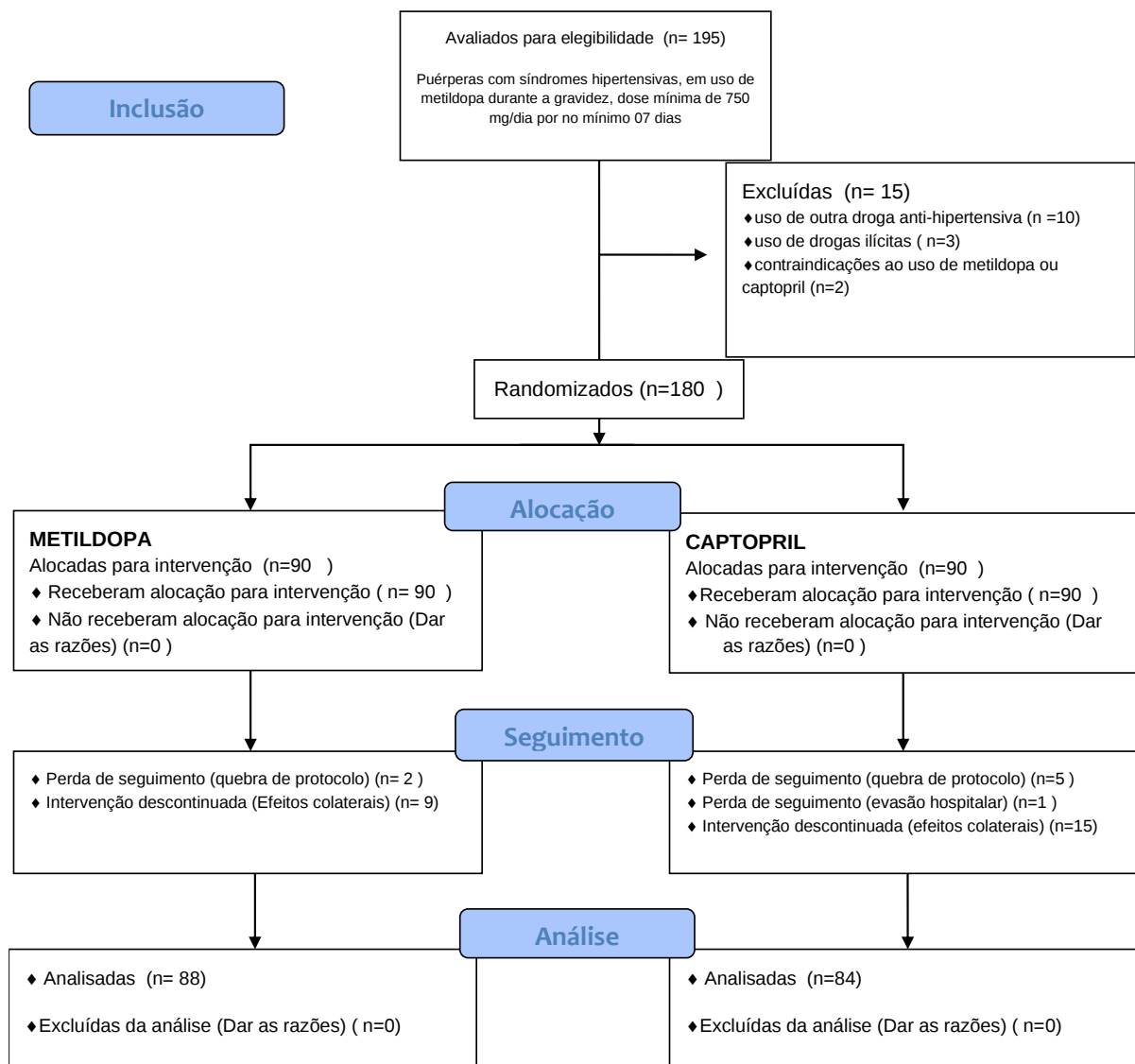
Em relação às características basais das puérperas na admissão, não houve diferenças estatísticas entre os grupos ($p > 0,05$). A média de idade foi de $30 \pm 7,2$ anos e 80,8% eram de raça parda. Em relação às características obstétricas, 66,3% das puérperas foram submetidas à cesariana com idade gestacional média de parto de 38.1 semanas [37.1; 39.0]. A maioria das gestantes estava no curso da terceira ou mais gestação e parto: 77/172 (44,8%) e 66/172 (38,8%), respectivamente (Tabela 1).

Na admissão, as pacientes apresentaram, conforme a classificação da síndrome hipertensiva, a seguinte distribuição: 48,8% hipertensão crônica, 30,8% hipertensão gestacional, 9,3 % pré-eclâmpsia, 7% pré-eclâmpsia sobreposta, 0,6 % síndrome HELLP, 3,5% iminência de eclâmpsia e nenhuma eclâmpsia. Os dois grupos apresentaram médias de pressão arterial similares, na admissão (Tabela 2).

Figura 3 - Procedimentos para seleção e seguimento dos participantes (fluxograma CONSORT)



CONSORT 2010 Fluxograma



Fonte: CONSORT⁸¹.

Tabela 1 - Características basais na admissão das 172 pacientes de acordo com o grupo de intervenção

Características	Total (n= 172)	Metildopa (n=88)	Captopril (n=84)	P^a
Idade	30.2 ± 7.2	30.0 ± 7.2	30.4 ± 7.3	0.692
Raça				
Branca	18/172 (10.5%)	9/88 (10.2%)	9/84 (10.7%)	0.981
Negra	15/172 (8.7%)	8/88 (9.1%)	7/84 (8.3%)	
Parda	139/172 (80.8%)	71/88 (80.7%)	68/84 (81.0%)	
IG parto	38.1 [37.1; 39.0]	38.1 [37.1; 39.0]	38.1 [37.1; 39.0]	0.667
Nº Gestações				
1 filho	58/172 (33.7%)	30/88 (34.1%)	28/84 (33.3%)	0.890
2 filhos	37/172 (21.5%)	20/88 (22.7%)	17/84 (20.2%)	
3 filhos ou mais	77/172 (44.8%)	38/88 (43.2%)	39/84 (46.4%)	
Nº Partos				
1 filho	64/172 (37.6%)	32/88 (36.8%)	32/84 (38.6%)	0.928
2 filhos	40/172 (23.5%)	20/88 (23.0%)	20/84 (24.1%)	
3 filhos ou mais	66/172 (38.8%)	35/88 (40.2%)	31/84 (37.8%)	
Via de parto				
Parto normal	58/172 (33.7%)	33/88 (37.5%)	25/84 (29.8%)	0.334
Parâmetros laboratoriais				
Plaquetas± DP	232500.0 ± 55322.7	232318.2 ± 55548.6	232690.5 ± 55418.0	0.965
Ureia (IIQ)	18.0 [15.0; 23.0]	18.0 [15.0; 22.0]	17.0 [15.0; 23.0]	0.806
Creatinina± DP	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.706
Ácido úrico± DP	4.3 ± 1.3	4.3 ± 1.3	4.4 ± 1.2	0.647

continua

conclusão

Tabela 1 - Características basais na admissão das 172 pacientes de acordo com o grupo de intervenção

Características	Total (n= 172)	Metildopa (n=88)	Captopril (n=84)	P ^a
Parâmetros laboratoriais				
DHL± DP	396.9 ± 91.6	389.3 ± 84.7	404.8 ± 98.2	0.271
AST (IIQ)	15.0 [12.0; 18.0]	15.0 [12.0; 18.0]	15.0 [12.8; 19.0]	0.465
ALT (IIQ)	11.0 [9.0; 16.0]	11.0 [9.0; 15.0]	12.0 [9.0; 16.0]	0.408
BT (IIQ)	0.4 [0.3; 0.5]	0.4 [0.3; 0.5]	0.3 [0.3; 0.4]	0.051
BD (IIQ)	0.1 [0.1; 0.1]	0.1 [0.1; 0.1]	0.1 [0.1; 0.1]	0.338
BI (IIQ)	0.3 [0.2; 0.3]	0.3 [0.2; 0.3]	0.3 [0.2; 0.3]	0.179
Cloro sérico (IIQ)	102.0 [101.0; 103.0]	102.0 [101.0; 103.0]	102.0 [101.0; 103.0]	0.990
Sódio sérico (IIQ)	134.0 [132.0; 137.0]	135.0 [132.0; 108.0]	134.0 [132.0; 136.0]	0.060
Potássio sérico (IIQ)	4.1 [3.9; 4.2]	4.0 [3.9; 4.2]	4.1 [3.9; 4.2]	0.543
Ritmo de filtração glomerular DP *	113.3 ± 16.7	114.0 ± 17.3	112.6 ± 16.1	0.590
Relação proteína creatinina (IIQ)	0.1 [0.0; 0.2]	0.1 [0.0; 0.2]	0.1 [0.0; 0.2]	0.954

N: tamanho da amostra; %: porcentagem; DP: desvio padrão; IG: idade gestacional; IIQ: intervalo interquartil; *(CKD-EPI).

^a teste t-student, teste de Wilcoxon, teste exato de Fisher ou qui-quadrado.

Tabela 2 - Diagnóstico das Síndromes Hipertensivas da Gestação das 172 pacientes de acordo com o grupo de intervenção

Variável	Total (n=172)	Metildopa (n=88)	Captopril (n=84)	p-valor
Tipo de síndrome hipertensiva				
Pré-eclâmpsia	16/172 (9.3%)	8/88 (9.1%)	8/84 (9.5%)	1.000 ^a
Iminência de eclâmpsia	6/171 (3.5%)	1/88 (1.1%)	5/83 (6.0%)	0.109 ^a
Hipertensão crônica agravada	12/172 (7.0%)	5/88 (5.7%)	7/84 (8.3%)	0.560 ^a
Hipertensão gestacional	53/172 (30.8%)	32/88 (36.4%)	21/84 (25.0%)	0.137 ^a
Eclâmpsia	0/172 (0.0%)	0/88 (0.0%)	0/84 (0.0%)	-
Hipertensão crônica	84/172 (48.8%)	41/88 (46.6%)	43/84 (51.2%)	0.674 ^a
Síndrome Hellp	1/172 (0.6%)	0/88 (0.0%)	1/84 (1.2%)	0.488 ^a
Pressão arterial na admissão				
PAM (mmHg)	96.7 ± 11.9	96.7 ± 12.6	96.7 ± 11.0	0.065 ^c

N: tamanho da amostra; DP: desvio padrão; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média.

^a qui-quadrado

^b teste de Wilcoxon

^c t- student

Após a intervenção, a comparação entre os grupos METILDOPA e CAPTOPRIL em relação à taxa de controle da pressão arterial em 48 horas após o parto, não mostrou diferenças estatísticas (Tabela 3). Além disso, não houve diferença entre os grupos em relação às médias da PAS, PAD, PAM e FC durante os dias de hospitalização (Tabela 4) e para medidas em diferentes períodos (horas) (Figuras 4, 5, 6 e 7).

Tabela 3 - Comparação da taxa de controle da pressão arterial em 48 horas após o parto entre os grupos METILDOPA e CAPTOPRIL

	Total (n=172)	Metildopa (n=88)	Captopril (n=84)	razão de chances (IC 95%)	p-valor
Controle pressórico*	161/172 (93.6%)	81/88 (92.0%)	80/84 (95.2%)	0.58 (0.15; 1.99)	0.397 ^a

N: tamanho da amostra; IC: intervalo de confiança;

* mais de 50 % das aferições com PAS < 140 e PAD < 90 mmHg, em 48 horas;

^a Modelo de regressão logística (McCullagh e Nelder).

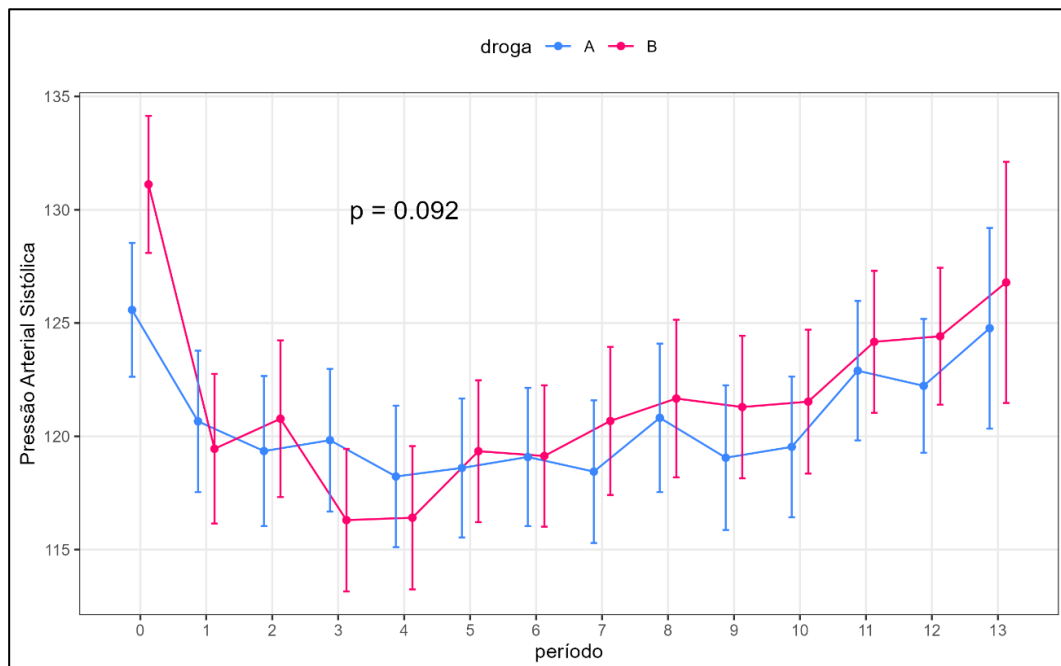
Tabela 4 - Média de pressão arterial e frequência cardíaca por dia de hospitalização das 172 pacientes de acordo com os grupos de intervenção

Característica	Metildopa	Captopril	p-valor ^a
1º dia de hospitalização	N=79	N=76	
PAS (mmHg) (±DP)	119.5 ± 12.3	119.4 ± 14.0	0.944
PAD (mmHg) (±DP)	71.3 ± 11.7	70.9 ± 10.5	0.830
PAM (mmHg) (±DP)	87.4 ± 10.8	87.0 ± 10.9	0.834
FC (bpm) (±DP)	83.0 ± 12.7	85.4 ± 14.8	0.286
2º dia de hospitalização	N=88	N=84	
PAS (mmHg) (±DP)	122.2 ± 12.4	124.4 ± 12.9	0.259
PAD (mmHg) (±DP)	73.5 ± 11.4	75.9 ± 9.0	0.119
PAM (mmHg) (±DP)	89.7 ± 10.6	92.1 ± 9.4	0.123
FC (bpm) (±DP)	85.7 ± 13.1	84.6 ± 14.7	0.595

N: tamanho da amostra; DP: desvio padrão; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; mmHG: milímetro de mercúrio; FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto.

^a teste t- student

Figura 4 - Pressão arterial sistólica média e p-valor comparando os grupos a partir de um modelo misto

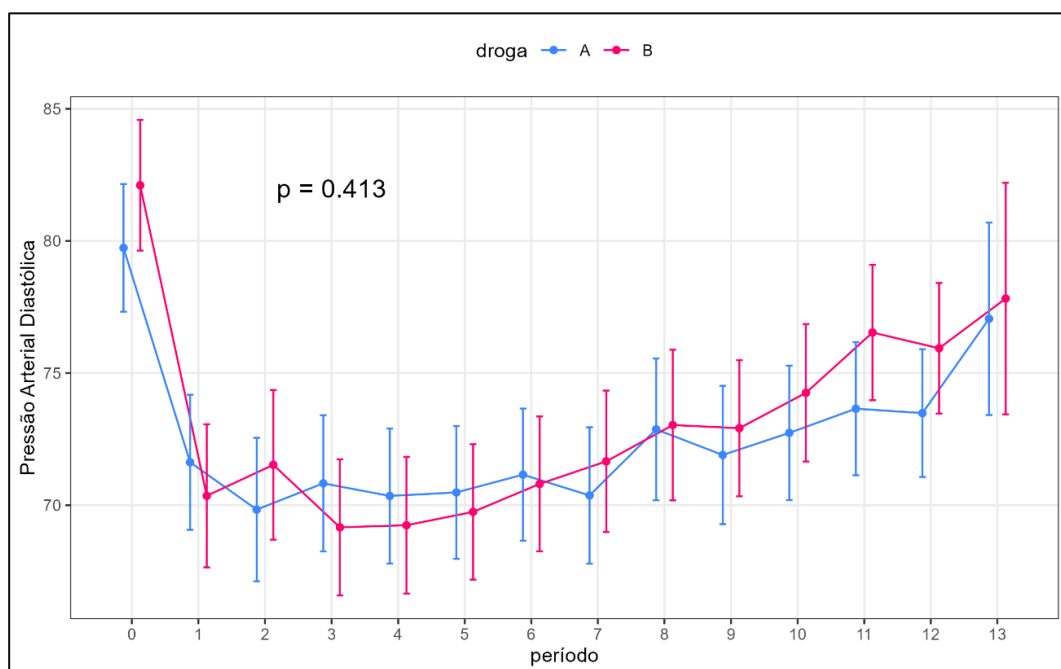


Fonte: De autoria própria.

Períodos: a cada 4 horas; medicação A: metildopa e medicação B: captopril.

T0: hora do parto e início da intervenção com as drogas A ou B

Figura 5 - Pressão arterial diastólica média e p-valor comparando os grupos a partir de um modelo misto

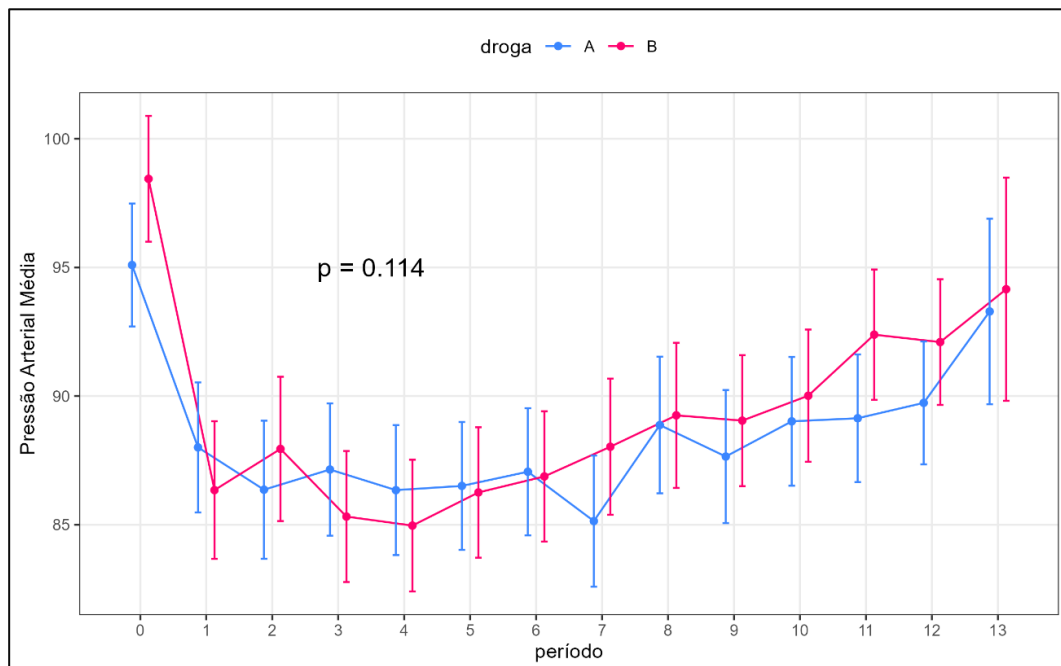


Fonte: De autoria própria.

Períodos: a cada 4 horas; medicação A: metildopa e medicação B: captopril.

T0: hora do parto e início da intervenção com as drogas A ou B

Figura 6 - Média das pressões arteriais médias e p-valor comparando os grupos a partir de um modelo misto

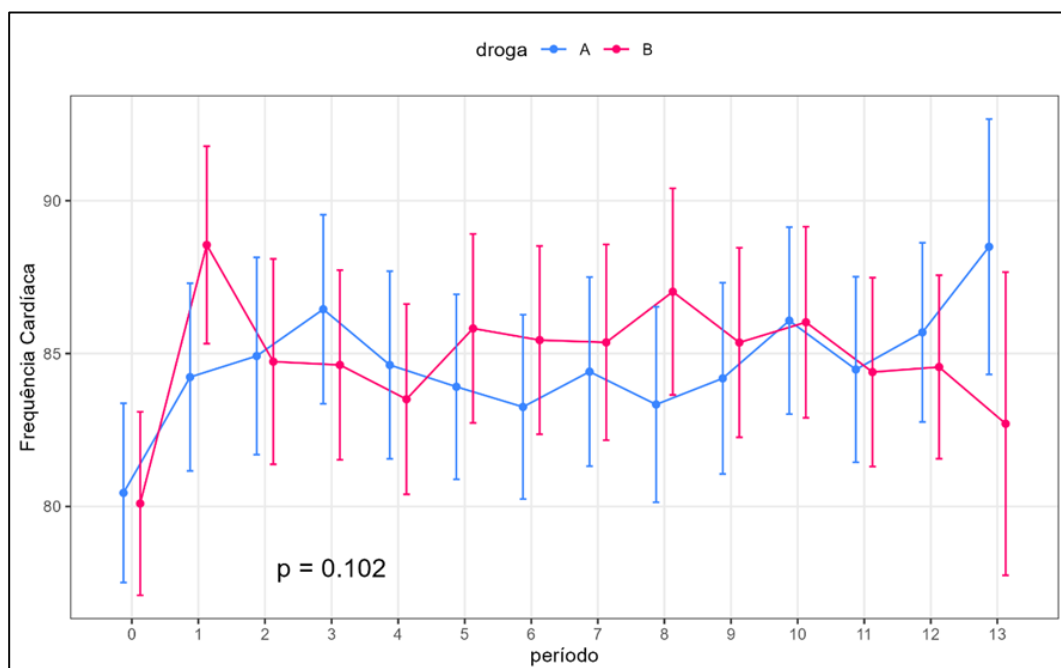


Fonte: De autoria própria.

Períodos: a cada 4 horas; medicação A: metildopa e medicação B: captopril.

T0: hora do parto e início da intervenção com as drogas A ou B

Figura 7 - Frequência cardíaca média e p-valor comparando os grupos a partir de um modelo misto



Fonte: De autoria própria.

Períodos: a cada 4 horas; medicação A: metildopa e medicação B: captopril.

T0: hora do parto e início da intervenção com as drogas A ou B

Quanto ao intervalo de tempo necessário para controle da pressão arterial, em ambos os grupos, foi 24 horas ou menos ($p = 0.772$). Em relação à necessidade de duplicar dose de medicamentos anti-hipertensivos ou associar outras drogas, número de medicações anti-hipertensivas associadas, necessidade de suspender ou reduzir o anti-hipertensivo e o seu uso na ocasião da alta hospitalar, uso de analgésicos e anti-inflamatórios para o controle da dor, não houve diferenças estatísticas entre os grupos (Tabela 5). A frequência de picos hipertensivos foi nula em ambos os grupos ($p 0,415$).

Dentre os efeitos adversos, após 24 horas do uso das medicações, os mais frequentes foram: tontura (14,8% metildopa e 17,9% captopril $p = 0,681$), hipotensão ortostática (11,4% metildopa e 13,1% captopril $p = 0,818$), cefaleia (8% metildopa e 9,5% captopril $p = 0,585$), secura na boca (8% metildopa e 4,8% captopril $p = 0,536$); náusea (6,8% metildopa e 9,5% captopril $p = 0,585$), sedação/sonolência (3,4% metildopa e 7,1% captopril $p = 0,321$) e tosse seca (metildopa 1% e captopril 7,1% $p = 0,006$), porém sem diferenças significativas entre os grupos (Tabela 5). Durante a internação, nove pacientes do grupo METILDOPA e 15 pacientes do grupo CAPTOPRIL necessitaram suspensão da medicação por alguns dos efeitos adversos. Os parâmetros laboratoriais foram similares entre os grupos após 24 horas de intervenção (Tabela 6).

Tabela 5 - Parâmetros clínicos após o uso de metildopa ou captopril no tratamento da hipertensão arterial em puérperas com distúrbios hipertensivos da gravidez

Característica	Metildopa (n=88)	Captopril (n=84)	p-valor
Necessidade de dobrar dose inicial da droga para controle pressórico	4/88 (4.5%)	3/84 (3.6%)	1.000 ^b
Necessidade de associar outra medicação para controle pressórico	2/88 (2.3%)	3/84 (3.6%)	0.677 ^b
Número de drogas associadas para controle pressórico	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 0.0]	0.610 ^a
Necessidade de suspender a dose	15/88 (17.0%)	11/84 (13.1%)	0.527 ^b
Necessidade reduzir a dose	2/88 (2.3%)	0/84 (0.0%)	0.496 ^b
Uso de anti-hipertensivo na ocasião da alta hospitalar	72/88 (81.8%)	69/84 (82.1%)	1.000 ^b
Uso de analgésicos	61/88 (69,3%)	57/84 (67,9%)	0.871 ^b
Uso de anti-inflamatórios	27/88 (31,4%)	32/84 (40,5%)	0.257 ^b
Efeitos adversos*			
Tontura	13/88 (14.8%)	15/84 (17.9%)	0.681 ^b
Hipotensão ortostática	10/88 (11.4%)	11/84 (13.1%)	0.818 ^b
Cefaleia	7/88 (8.0%)	8/84 (9.5%)	0.791 ^b
Secura na boca	7/88 (8.0%)	4/84 (4.8%)	0.536 ^b
Náusea	6/88 (6.8%)	8/84 (9.5%)	0.585 ^b
Sedação/sonolência	3/88 (3.4%)	6/84 (7.1%)	0.321 ^b
Tosse seca	1/88 (1.1%)	6/84 (7.1%)	0.060 ^b

N: tamanho da amostra; % porcentagem;

* 24 horas após intervenção e enquanto paciente estivesse internada;

^a teste de Wilcoxon; ^b Teste exato de Fisher

Tabela 6 - Parâmetros laboratoriais após uso da medicação nas 172 pacientes de acordo com o grupo de intervenção

Característica	Metildopa (n=88)	Captopril (n=84)	p-valor
Parâmetros laboratoriais*			
Plaquetas (IIQ)	225500.0 [185750.0; 267250.0]	229000.0 [188500.0; 267250.0]	0.599 ^a
Ureia (±DP)	23.2 ± 8.1	25.4 ± 10.2	0.125 ^b
Creatinina (IIQ)	0.7 [0.7; 0.9]	0.8 [0.7; 0.9]	0.116 ^a
Ácido úrico (±DP)	4.3 ± 1.1	4.4 ± 1.1	0.397 ^b
DHL (±DP)	452.8 ± 91.4	467.9 ± 104.5	0.317 ^b
AST (IIQ)	18.5 [14.0; 24.0]	18.0 [15.0; 25.0]	0.639 ^a
ALT (IIQ)	11.5 [8.0; 14.2]	12.0 [9.0; 18.2]	0.108 ^a
BT (±DP)	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.1	0.240 ^b
BD (IIQ)	0.1 [0.1; 0.1]	0.1 [0.1; 0.1]	0.547 ^a
BI (±DP)	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.254 ^b
Cloro sérico (IIQ)	102.0 [101.0; 102.0]	102.0 [101.0; 103.0]	0.905 ^a
Sódio sérico (IIQ)	134.0 [132.0; 137.0]	133.0 [132.0; 136.0]	0.151 ^a
Potássio sérico (±DP)	4.1 ± 0.3	4.1 ± 0.4	0.235
Ritmo de filtração Glomerular (IIQ)	114.1 [90.2; 122.3]	105.6 [89.3; 116.2]	0.084 ^a
Relação proteína creatinina (urina) (IIQ)	0.1 [0.0; 0.2]	0.1 [0.0; 0.2]	0.442 ^a

N: tamanho da amostra; % porcentagem; RR: risco relativo; DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil;

*24 horas após intervenção;

** (CKD-EPI);

^a teste de Wilcoxon; ^b teste t-student.

Com relação às complicações maternas no pós-parto, não se observaram diferenças significativas entre os grupos. No grupo CAPTOPRIL, 03 pacientes (3.6%) tiveram quadro de iminência de eclâmpsia e 01 paciente (1.2%) apresentou síndrome HELLP, enquanto nenhuma paciente do grupo METILDOPA apresentou estas complicações. Por outro lado, no grupo METILDOPA, houve 01 caso de oligúria (1.1%), que não ocorreu no grupo CAPTOPRIL. Não houve casos de eclâmpsia e óbito materno em nenhum dos grupos. Também não foram observadas diferenças em relação à amamentação (dificuldade) e complicações neonatais. Quanto ao grau de satisfação das pacientes em relação ao uso das medicações, não houve diferenças entre os grupos ($p = 0.280$) (Tabela 7).

Na avaliação da depressão por meio da escala de Edimburgo, aplicada 15 dias pós-parto, não houve diferenças entre as pacientes do grupo METILDOPA e grupo CAPTOPRIL ($4.0 [0.0; 9.8] \times 4.0 [1.0; 9.0]$ $p = 0.699$). Quando dividimos em grupos para alto e baixo risco

para depressão pela escala de Edimburgo (escore ≥ 12 alto risco), a maioria das pacientes apresentou escore menor que 12, ou seja, baixo risco para depressão (METILDOPA - Escore baixo risco: 39/50 (78.0%) e CAPTOPRIL - Escore baixo risco: 27/34 (79.4%)). No entanto, os grupos METILDOPA e CAPTOPRIL não apresentaram diferença em relação ao risco para depressão. ($p = 1,00$).

Embora percentualmente mais frequentes no grupo CAPTOPRIL (16.7%) que no grupo METILDOPA (6.1%), os efeitos adversos no retorno ambulatorial foram similares entre os dois grupos (Tabela 7).

Tabela 7 - Complicações maternas e neonatais nas 172 pacientes de acordo com o grupo de intervenção

Características	Metildopa (n=88)	Captopril (n=84)	p-valor
Complicações maternas*			
Eclâmpsia	0/88 (0.0%)	0/84 (0.0%)	-
Iminência de eclâmpsia	0/87 (0.0%)	3/84 (3.6%)	0.116 ^a
Síndrome HELLP	0/88 (0.0%)	1/84 (1.2%)	0.488 ^a
Oligúria	1/88 (1.1%)	0/83 (0.0%)	1.000 ^a
Óbito	0/88 (0.0%)	0/84 (0.0%)	-
Amamentação insatisfatória	26/87 (29.9%)	20/84 (23.8%)	0.393
Complicações neonatais*			
Hipoglicemia	1/88 (1.1%)	1/84 (1.2%)	1.000 ^a
Hipotermia	0/88 (0.0%)	1/84 (1.2%)	0.488 ^a
Hipotensão	1/88 (1.1%)	1/84 (1.2%)	1.000 ^a
Bradicardia	1/88 (1.1%)	0/84 (0.0%)	1.000 ^a
Grau de satisfação			
Detestei	0/87 (0.0%)	0/83 (0.0%)	0.280 ^a
Não gostei	1/87 (1.1%)	2/83 (2.4%)	
Indiferente	2/87 (2.3%)	7/83 (8.4%)	
Gostei	46/87 (52.9%)	43/83 (51.8%)	
Adorei	38/87 (43.7%)	31/83 (37.3%)	
Características	Metildopa (n=53)	Captopril (n=40)	p-valor
Complicações maternas**			
Depressão pós-parto (IIQ)**	4.0 [0.0; 9.8]	4.0 [1.0; 9.0]	0.699 ^b
Escore de Edimburgo (≥ 12) - alto	39/50 (78.0%)	27/34 (79.4%)	1.000 ^a
Escore de Edimburgo (< 12) - baixo	11/50 (22.0%)	7/34 (20.6%)	
Efeitos colaterais**	3/49 (6.1%)	6/36 (16.7%)	0.159 ^a

N: tamanho da amostra; % porcentagem; IIQ: intervalo interquartil; RR: risco relativo;

*24 horas após uso da medicação e enquanto paciente estivesse internada;

** 15 dias pós-parto.

^a qui-quadrado; ^b teste não paramétrico de Wilcoxon.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que a manutenção da metildopa no pós-parto ou a troca pelo captopril apresentaram a mesma resposta no controle da pressão arterial nas primeiras 48 horas do puerpério de pacientes hipertensas. Até o presente, não encontramos ensaios clínicos randomizados comparando a manutenção da metildopa no pós-parto com a troca por outra classe de anti-hipertensivo, o que contribuía para o não embasamento das condutas médicas para as puérperas hipertensas, pois ora os serviços de obstetrícia mantêm o uso da metildopa pós-parto ora trocavam por outro anti-hipertensivo. Desta forma, esse é o primeiro ensaio clínico randomizado comparando a manutenção da metildopa no puerpério precoce com a troca por outro anti-hipertensivo, no caso o captopril.

Nas características basais das pacientes randomizadas, observamos maior porcentagem de síndrome hipertensiva do tipo hipertensão crônica (48,8%), condizente com o perfil de pacientes desse estudo com idade mais avançada (30 anos)⁷. A maioria se autodeclarou na cor parda (80,8%), no curso da segunda ou mais gestação (66,3%) e a média de idade gestacional do parto foi de 38 semanas (termo), o que pode ser explicado pela menor taxa de pré-eclâmpsia (9,3%) comparada com a da hipertensão crônica (48,8%). É sabido que os partos com pré-eclâmpsia/eclâmpsia têm maior probabilidade de ocorrer entre mulheres nos grupos etários mais jovens, negras⁷ e primíparas⁵⁷, e com risco para prematuridade⁵⁸.

A hipertensão pós-parto pode estar relacionada a uma combinação de fatores, incluindo a administração de um grande volume de fluidos intravenosos durante a cesariana, o uso de analgésicos e administração de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) para analgesia pós-parto⁵⁹. Nesse estudo, a maioria das pacientes teve via de parto cesárea e não foram observadas alterações no controle pressórico entre o grupo nos quesitos: uso de analgésicos (dipirona ou paracetamol) e anti-inflamatórios (tenoxicam) para controle de dor pós-parto.

Um efeito rebote pode ocorrer após a descontinuação de quase todos os tipos de medicações anti-hipertensivas, mas ocorre, principalmente, com clonidina, betabloqueadores, metildopa e guanabenz^{60,61}. A retirada abrupta dessas medicações pode produzir uma síndrome de hiperatividade simpática pela descontinuação dos fármacos alfa agonistas de ação central. Os sintomas dessa síndrome incluem: nervosismo, taquicardia, cefaleia, agitação, náusea e, menos comumente, pode produzir um aumento rápido da pressão arterial para níveis pré-tratamento ou acima. e/ou isquemia miocárdica^{60,62,72}. Em nosso estudo, não foi observada elevação súbita inicial da pressão arterial após suspensão abrupta da metildopa e troca por outra classe de anti-hipertensivo (captopril). Foi observada uma boa taxa de controle da pressão

arterial, ou seja, mais de 50% das aferições com PAS menor que 140 e PAD menor que 90 mmHg em 48 horas de puerpério, independente da medicação utilizada. Com isso, não houve atraso da alta médica e, portanto, acréscimo nos gastos no orçamento hospitalar. O grau de satisfação das pacientes em relação ao uso da metildopa ou captopril foi semelhante, decorrente, provavelmente, de a posologia ser similar, a cada 8 horas⁴².

Outra questão observada na análise é que, não obstante não tendo sido observado descontrole pressórico após substituição da metildopa pelo captopril, observamos, no grupo captopril, maior porcentagem de efeitos adversos (tontura, hipotensão ortostática, cefaleia, sedação e sonolência), mesmo estando a paciente submetida ao mesmo grau de estresse puerperal no grupo metildopa. Embora sem significância estatística, esse achado faz um alerta para novos estudos com amostras mais robustas para avaliar os efeitos da suspensão terapêutica, já que poucos estudos na literatura avaliaram esse desfecho^{60,62,72}.

A metildopa, devido ao seu mecanismo de ação no tronco encefálico, produz efeitos indesejáveis para uma puérpera, como inibição da vigília e alerta⁶², o que pode interferir nos cuidados com o recém-nascido e, desta forma, não é recomendada nessas pacientes⁴¹. Nesse estudo, contraditoriamente, o grupo que mais apresentou sonolência/sedação foi o CAPTOPRIL, embora sem significância estatística em relação ao grupo METILDOPA. No entanto, é importante relatar que esse aspecto sonolência e sedação é de difícil avaliação em pacientes no pós-parto imediato, principalmente nas que estão internadas, já que a maioria tem privação de sono devido aos cuidados com o recém-nascido e à acomodação pouco confortável de um ambiente hospitalar, o que pode enviesar os resultados³⁵.

Outro efeito importante é que a metildopa pode ser considerada como um fator de risco para depressão pós-parto e tristeza materna⁵¹. O mecanismo desse processo é complexo e pode ser agrupado em cinco categorias: alteração neurotrófica, redução do fluxo sanguíneo cerebral, neurotoxicidade induzida por óxido nítrico, elevação dos níveis de prolactina, e sistema de recompensa e memória prejudicados⁵¹. A depressão pós-parto ou *blues* materno atinge cerca de 43% das mulheres no terceiro dia após e a depressão pós-parto aflige 10-15% das mulheres no parto⁶⁴. Alguns pesquisadores criaram a hipótese de que a hipertensão induzida pela gravidez e os transtornos do humor pós-parto estão conectados entre si, e a ligação entre eles é a metildopa⁶⁵. Essa teoria foi avaliada em estudo que mostrou que 77,8% das mulheres que desenvolveram escore alto na escala de depressão pós-natal de Edimburgo faziam uso da metildopa⁶⁵. No presente estudo, a escala de depressão de Edimburgo foi semelhante em ambos os grupos: 4.0 [0.0; 9.8] x 4.0 [1.0; 9.0] $p=0.699$. Além disso, a maioria das pacientes apresentou escore de Edimburgo menor que 12, ou seja, baixo risco para depressão e, portanto,

não mostrando aumento do risco para as pacientes que permaneceram usando metildopa no pós-parto. Entretanto, a análise foi feita apenas 15 dias após o parto em uso das medicações. Além disso, estabelecer a associação da depressão com o uso da medicação específica é difícil diante de uma paciente que está submetida a vários componentes estressores típicos do período pós-parto, como privação de sono, alterações hormonais e as demandas de cuidar de um recém-nascido.

Os estudos relacionados ao controle da hipertensão no período puerperal ainda são muito escassos³³. As últimas diretrizes brasileiras de hipertensão (2021)⁴⁰ indicam a metildopa como medicação de primeira escolha para o tratamento da hipertensão arterial durante a gestação. No puerpério, a princípio, poderiam ser usadas todas as classes de anti-hipertensivos do ponto de vista materno³³, com exceção dos diuréticos e betabloqueadores, que devem ser evitados, se possível, devido a efeitos na amamentação e no recém-nascido^{4,41}.

Diante dos resultados relacionados ao excelente controle pressórico em até 48 horas, consideramos que a manutenção do uso de metildopa nas puérperas que faziam uso desta medicação na gestação pode constituir uma alternativa segura e eficaz para o controle da hipertensão arterial no puerpério (48 horas iniciais). Entretanto, a metildopa não deve ser utilizada no puerpério mais tardio, visto a possível interferência no estado de alerta da paciente, pelo aumento do risco de depressão, além da posologia que dificulta a adesão.

Apesar de ser um ensaio clínico randomizado bem desenhado, não podemos comparar com outros estudos, visto que não há revisões sistemáticas ou ensaios clínicos avaliando o uso continuado da metildopa após o parto comparando sua substituição por outra medicação anti-hipertensiva. Cabe destacar que o estudo possui amostra pequena, principalmente para avaliar tanto o efeito rebote ou a síndrome da abstinência, por ser um evento raro, quanto a depressão relacionada à metildopa. Outra limitação do estudo foi a inclusão de pacientes com qualquer diagnóstico de síndrome hipertensiva, ou seja, hipertensão gestacional, hipertensão crônica, pré-eclâmpsia e hipertensão crônica agravada, não fazendo distinção entre essas. Assim, não sabemos se os desfechos seriam diferentes se a amostra incluísse apenas um subgrupo, já que a fisiopatologia é diversa. Como se trata de uma população heterogênea, torna-se fundamental a realização de novos estudos em amostras mais selecionadas.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

A manutenção da metildopa no pós-parto ou a substituição por outra classe de anti-hipertensivo (captopril) apresentaram a mesma eficácia no controle da pressão arterial nas primeiras 48 horas do puerpério de gestantes hipertensas que faziam uso prévio da metildopa.

Não houve diferenças nas médias diárias da pressão arterial sistólica, diastólica, média, frequência cardíaca e do número de picos hipertensivos após o parto até a alta hospitalar, usando uma ou outra droga. O intervalo de tempo necessário para atingir o controle pressórico, além da porcentagem de pacientes que necessitavam duplicar a dose inicial da medicação ou fazer associações para atingir o controle pressórico, também não foi diferente. Também sem diferenças estatísticas as porcentagens de pacientes que necessitaram reduzir ou suspender a medicação por efeitos colaterais.

Em ambos os grupos, a porcentagem do uso de analgésicos e anti-inflamatórios para o controle da dor foi similar e sem diferenças estatísticas; assim como, a presença de efeitos adversos, alterações laboratoriais, complicações maternas e neonatais, e grau de satisfação do paciente.

Perspectivas

Consideramos, portanto, que o tratamento anti-hipertensivo com metildopa nas primeiras 48 horas de puerpério pode constituir uma alternativa segura e eficaz para controlar a hipertensão arterial neste período; podendo haver, no período puerperal mais avançado como na consulta de retorno ambulatorial pós-parto, uma programação para troca da metildopa por um anti-hipertensivo de posologia mais fácil e com menos efeitos adversos. Entretanto, cada serviço deve levar em consideração as características da população, a frequência de episódios de hipertensão arterial em puérperas, e a confiança e facilidade da equipe médica com o uso da medicação para melhor definir seu protocolo. Sugerimos novos estudos nesse grupo específico de puérperas para avaliar desfechos como controle pressórico e efeito rebote com amostras mais robustas e em populações selecionadas nos subtipos das síndromes hipertensivas do ciclo gravídico-puerperal para contribuir para formação de protocolos clínicos embasados e coerentes.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, Gülmezoglu AM, Temmerman M, Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Heal*. 2014 Jun;2(6):e323-33. doi:10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
2. AbouZahar C, Wardlaw T. Maternal mortality in 2000: estimates developed by WHO, UNICEF and UNFPA. WHO. 2003. Geneva, Switzerland. Available from: https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/mmortality_2000.pdf.
3. Zugaib M; Francisco R. Zugaib obstetrícia. 4 ed. Barueri: Manole. 2020. 1424p.
4. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018;72(1):24-43. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803.
5. Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1992;99(7):547-53. doi:10.1111/J.1471-0528.1992.TB13818.X.
6. National High Blood Pressure Education Program. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jul;183(1):S1-S22.
7. Fingar KR, Mabry-Hernandez I, Ngo-Metzger Q, Wolff T, Steiner CA, Elixhauser A. Delivery Hospitalizations Involving Preeclampsia and Eclampsia, 2005–2014. 2017 Apr. In: Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006 Feb—. Statistical Brief #222.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Vol. 53, nº 20. Secretaria de Vigilância em Saúde. Maio/2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2022/boletim-epidemiologico-vol-53-no20/view>.
9. Campbell OM, Graham WJ. Strategies for reducing maternal mortality: getting on with what works. *Lancet*. 2006;368(9543):1284-99. doi:10.1016/S0140-6736(06)69381-1.
10. Sachs JD. From millennium development goals to sustainable development goals. *Lancet*. 2012;379(9832):2206-11. doi:10.1016/S0140-6736(12)60685-0.
11. Hirshberg A, Srinivas SK. Epidemiology of maternal morbidity and mortality. *Semin Perinatol*. 2017;41(6):332-7. doi:10.1053/J.SEMPERI.2017.07.007.
12. GBD 2015 Maternal Mortality Collaborators. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1775-812. doi:10.1016/S0140-6736(16)31470-2.

13. Petersen EE, Davis NL, Goodman D, Cox S, Mayes N, Johnston E, Syverson C, Seed K, Shapiro-Mendoza CK, Callaghan WM, Barfield W. Vital Signs: Pregnancy-Related Deaths, United States, 2011-2015, and Strategies for Prevention, 13 States, 2013-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 May 10;68(18):423-9. doi:10.15585/mmwr.mm6818e1.
14. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020 Jun;135(6):e237-e260. doi:10.1097/AOG.0000000000003891.
15. Shen M, Tan H, Zhou S, Smith GN, Walker MC, Wen SW. Trajectory of blood pressure change during pregnancy and the role of pre-gravid blood pressure: a functional data analysis approach. *Sci Rep*. 2017 Jul 24;7(1):6227. doi:10.1038/S41598-017-06606-0.
16. Mahendru AA, Everett TR, Wilkinson IB, Lees CC, McEniery CM. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period. *J Hypertens*. 2014;32(4):849-56. doi:10.1097/HJH.0000000000000090.
17. Lafayette RA, Druzin M, Sibley R, Derby G, Malik T, Huie P, Polhemus C, Deen WM, Myers BD. Nature of glomerular dysfunction in pre-eclampsia. *Kidney Int*. 1998 Oct;54(4):1240-9. doi:10.1046/J.1523-1755.1998.00097.X.
18. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, Karumanchi SA, McMurtry Baird S, Magee LA, Rana S, Vermunt JV, August P; American Heart Association Council on Hypertension; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, Kidney in Heart Disease Science Committee; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Hypertension in pregnancy: diagnosis, blood pressure goals, and pharmacotherapy: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2022 Feb;79(2):e21-e41. doi:10.1161/HYP.0000000000000208.
19. August P, Mueller FB, Sealey JE, Edersheim TG. Role of renin-angiotensin system in blood pressure regulation in pregnancy. *Lancet*. 1995;345(8954):896-7. doi:10.1016/S0140-6736(95)90012-8.
20. Wallenburg H. Hemodynamics in hypertensive pregnancy. In: Rubin PC ed. *Hypertension in pregnancy. Handbook of hypertension*, Vol. 10. Amsterdam: Elsevier. 1988; p.66-101.
21. Abdul-Karim R, Assali NS. Pressor response to angiotonin in pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 1961;82(2):246-51. doi:10.1016/0002-9378(61)90053-9.
22. Talledo OE. Renin-angiotensin system in normal and toxemic pregnancies. II. Inactivation of angiotensin in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1967;97(4):571-2. doi:10.1016/0002-9378(67)90572-8.
23. Lindheimer MD, August P. Aldosterone, maternal volume status and healthy pregnancies: a cycle of differing views. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(6):1712-4. doi:10.1093/NDT/GFP093.

24. Cífková R, Johnson MR, Kahan T, Brguljan J, Williams B, Coca A, Manolis A, Thomopoulos C, Borghi C, Tsioufis C, Parati G, Sudano I, McManus RJ, van den Born BH, Regitz-Zagrosek V, de Simone G. Peripartum management of hypertension: a position paper of the ESC Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020 Nov 1;6(6):384-93. doi:10.1093/ehjcvp/pvz082.
25. Silver HM, Seebeck M, Carlson R. Comparison of total blood volume in normal, preeclamptic, and nonproteinuric gestational hypertensive pregnancy by simultaneous measurement of red blood cell and plasma volumes. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(1):87-93. doi:10.1016/S0002-9378(98)70255-8.
26. Ohashi Y, Ibrahim H, Furtado L, Kingdom J, Carvalho JCA. Non-invasive hemodynamic assessment of non-pregnant, healthy pregnant and preeclamptic women using bioreactance. *Rev Bras Anesthesiol*. 2010;60(6):603-13. doi:10.1016/S0034-7094(10)70075-1.
27. Hargood JL, Brown MA. Pregnancy-induced hypertension: recurrence rate in second pregnancies. *Med J Aust*. 1991;154(6):376-7. doi:10.5694/J.1326-5377.1991.TB121125.X.
28. Katsi V, Skalis G, Vamvakou G, Tousoulis D, Makris T. Postpartum hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(8):58. doi:10.1007/S11906-020-01058-W.
29. Schrey-Petersen S, Tauscher A, Dathan-Stumpf A, Stepan H. Diseases and complications of the puerperium. *Dtsch Arztebl Int*. 2021 Jun 25;118(Forthcoming):436-46. doi:10.3238/ARZTEBL.M2021.0168.
30. Aggarwal M, Aggarwal B, Rao J. Integrative medicine for cardiovascular disease and prevention. *Med Clin North Am*. 2017;101(5):895-923. doi:10.1016/J.MCNA.2017.04.007.
31. Chourdakis E, Oikonomou N, Fouzas S, Hahalis G, Karatza AA. Preeclampsia emerging as a risk factor of cardiovascular disease in women. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2021;28(2):103-14. doi:10.1007/S40292-020-00425-7.
32. Ferrazzani S, De Carolis S, Pomini F, Testa AC, Mastromarino C, Caruso A. The duration of hypertension in the puerperium of preeclamptic women: relationship with renal impairment and week of delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(2):506-12. doi:10.1016/0002-9378(94)90290-9.
33. Magee L, von Dadelszen P. Prevention and treatment of postpartum hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;(4):CD004351. doi:10.1002/14651858.CD004351.pub2.
34. Fidler J, Smith V, De Swiet M. A randomized study comparing timolol and methyldopa in hospital treatment of puerperal hypertension. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1982;89(12):1031-4. doi:10.1111/j.1471-0528.1982.tb04659.x.
35. Griffis KR, Martin JN, Palmer SM, Martin RW, Morrison JC. Utilization of hydralazine or alpha-methyldopa for the management of early puerperal hypertension. *Am J Perinatol*. 1989;6(4):437-41. doi:10.1055/s-2007-999634.

36. Sayin NC, Altudang G VF. No efficacy of alpha-methyldopa and nifedipine in the treatment of postpartum hypertension. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2005;6:118-22.
37. Walss Rodríguez RJ, Villarreal Ordaz F. Manejo de preeclampsia severa en el puerperio. Estudio comparativo entre nifedipina sublingual e hidralazina [Management of severe pre-eclampsia in the puerperium. Comparative study of sublingual nifedipine and hydralazine]. *Ginecol Obstet Mex.* 1991 Jul;59:207-10.
38. Gracia PV De, Ruiz E, López JC, De Jaramillo IA, Vega-Maleck JC, Pinzón J. Management of severe hypertension in the postpartum period with intravenous hydralazine or labetalol: a randomized clinical trial. *Hypertens Pregnancy.* 2007;26(2):163-71. doi:10.1080/10641950701204430.
39. World Health Organization - WHO. Recommendations: Drug treatment for severe hypertension in pregnancy. Geneva: WHO; 2018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30629392/>. Accessed March 19, 2022.
40. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, Machado CA, Poli-de-Figueiredo CE, Amodeo C, Mion Júnior D, Barbosa ECD, Nobre F, Guimarães ICB, Vilela-Martin JF, Yugar-Toledo JC, Magalhães MEC, Neves MFT, Jardim PCBV, Miranda RD, Póvoa RMDs, Fuchs SC, Alessi A, Lucena AJG, Avezum A, Sousa ALL, Pio-Abreu A, Sposito AC, Pierin AMG, Paiva AMG, Spinelli ACS, Nogueira ADR, Dinamarco N, Eibel B, Forjaz CLM, Zanini CRO, Souza CB, Souza DDSM, Nilson EAF, Costa EFA, Freitas EV, Duarte EDR, Muxfeldt ES, Lima Júnior E, Campana EMG, Cesarino EJ, Marques F, Argenta F, Consolim-Colombo FM, Baptista FS, Almeida FA, Borelli FAO, Fuchs FD, Plavnik FL, Salles GF, Feitosa GS, Silva GVD, Guerra GM, Moreno Júnior H, Finimundi HC, Back IC, Oliveira Filho JB, Gemelli JR, Mill JG, Ribeiro JM, Lotaif LAD, Costa LSD, Magalhães LBNC, Drager LF, Martin LC, Scala LCN, Almeida MQ, Gowdak MMG, Klein MRST, Malachias MVB, Kuschnir MCC, Pinheiro ME, Borba MHE, Moreira Filho O, Passarelli Júnior O, Coelho OR, Vitorino PVO, Ribeiro Junior RM, Esporcatte R, Franco R, Pedrosa R, Mulinari RA, Paula RB, Okawa RTP, Rosa RF, Amaral SLD, Ferreira-Filho SR, Kaiser SE, Jardim TSV, Guimarães V, Koch VH, Oigman W, Nadruz W. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021 Mar;116(3):516-658. doi:10.36660/ABC.20201238.
41. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
42. Brunton LI, Lazo JS, Parker KL. Gilman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 11th ed. Porto Alegre: Artmed. 2010. 1821p.
43. Easterling TR, Carr DB, Davis C, Diederichs C, Brateng DA, Schmucker B. Low-dose, short-acting, angiotensin-converting enzyme inhibitors as rescue therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2000 Dec;96(6):956-61. doi: 10.1016/s0029-7844(00)01037-1.

44. Schaefer C. Angiotensin II-receptor-antagonists: further evidence of fetotoxicity but not teratogenicity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003 Aug;67(8):591-4. doi: 10.1002/bdra.10081.
45. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, Hall K, Ray WA. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 2006 Jun 8;354(23):2443-51. doi: 10.1056/NEJMoa055202.
46. Germany PL, Martins-Costa S. Tratamento anti-hipertensivo na gestação e lactação. *Femina.* 2003;31(9):803-8.
47. Korolkovas A, França FFAC. Dicionário terapêutico Guanabara. São Paulo: Guanabara Koogan, 2014/2015. 724p.
48. World Health Organization - WHO. Recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia [27 May 2019]. Geneva: WHO; 2011. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23741776>.
49. Cockburn J, Ounsted M, Moar VA, Redman CWG. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet.* 1982;1(8273):647-9. doi:10.1016/S0140-6736(82)92202-4.
50. Magee LA; CHIPS Study Group; von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, Menzies J, Sanchez J, Gafni A, Gruslin A, Helewa M, Hutton E, Koren G, Lee SK, Logan AG, Ganzevoort JW, Welch R, Thornton JG, Moutquin JM. Do labetalol and methyldopa have different effects on pregnancy outcome? Analysis of data from the Control of Hypertension In Pregnancy Study (CHIPS) trial. *BJOG.* 2016 Jun;123(7):1143-51. doi: 10.1111/1471-0528.13569.
51. Wiciński M, Malinowski B, Puk O, Socha M, Słupski M. Methyldopa as an inductor of postpartum depression and maternal blues: A review. *Biomed Pharmacother.* 2020 Jul;127:110196. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110196.
52. European Society of Gynecology (ESG); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); German Society for Gender Medicine (DGesGM); Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Iung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011 Dec;32(24):3147-97. . doi: 10.1093/eurheartj/ehr218.
53. Scott JN, McDevitt DG. Letter: Rebound hypertension after acute methyldopa withdrawal. *BMJ.* 1976;2(6031):367. doi:10.1136/bmj.2.6031.367-b.
54. Burden AC, Alexander CP. Rebound hypertension after acute methyldopa withdrawal. *BMJ.* 1976;1(6017):1056-1057. doi:10.1136/bmj.1.6017.1056.

55. Chan AW, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, Dickersin K, Hróbjartsson A, Schulz KF, Parulekar WR, Krleza-Jeric K, Laupacis A, Moher D. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*. 2013 Jan 8;346:e7586. doi:10.1136/BMJ.E7586.
56. McCulloch CE, Searle SR. Generalized, linear and mixed models. New York: John Wiley. 2001. 335p.
57. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016 Apr 19;353:i1753. 3. doi:10.1136/BMJ.I1753.
58. Xiong X, Mayes D, Demianczuk N, Olson DM, Davidge ST, Newburn-Cook C, Saunders LD. Impact of pregnancy-induced hypertension on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Jan;180(1 Pt 1):207-13. doi:10.1016/S0002-9378(99)70176-6.
59. Goel A, Maski MR, Bajracharya S, Wenger JB, Zhang D, Salahuddin S, Shahul SS, Thadhani R, Seely EW, Karumanchi SA, Rana S. Epidemiology and mechanisms of de novo and persistent hypertension in the postpartum period. *Circulation*. 2015 Nov 3;132(18):1726-33. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015721.
60. Karachalios GN, Charalabopoulos A, Papalimneou V, Kiortsis D, Dimicco P, Kostoula OK, Charalabopoulos K. Withdrawal syndrome following cessation of antihypertensive drug therapy. *Int J Clin Pract*. 2005 May;59(5):562-70. doi:10.1111/J.1368-5031.2005.00520.X.
61. Cannon PJ, Whitlock RT, Morris RC, Angers M, Laragh JH. Effect of alpha-methyl DOPA in severe and malignant hypertension. *JAMA*. 1962;179(9):673-81. doi:10.1001/JAMA.1962.03050090001001.
62. Reid JL, Campbell BC, Hamilton CA. Withdrawal reactions following cessation of central alpha-adrenergic receptor agonists. *Hypertension*. 1984 Sep-Oct;6(5 Pt 2):II71-5. doi:10.1161/01.HYP.6.5_PT_2.II71
63. Shi P, Ren H, Li H, Dai Q. Maternal depression and suicide at immediate prenatal and early postpartum periods and psychosocial risk factors. *Psychiatry Res*. 2018;261:298-306. doi:10.1016/J.PSYCHRES.2017.12.085
64. Ntaouti E, Gonidakis F, Nikaina E, Varelas D, Creatsas G, Chrousos G, Siahianidou T. Maternity blues: risk factors in Greek population and validity of the Greek version of Kennerley and Gath's blues questionnaire. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Jul;33(13):2253-62. doi:10.1080/14767058.2018.1548594.
65. Nayak AS, Nachane HB. Risk analysis of suicidal ideations and postpartum depression with antenatal alpha methyl dopa use. *Asian J Psychiatr*. 2018;38:42-44. doi:10.1016/J.AJP.2018.10.024

ANEXO A - Parecer consubstanciado do comitê de ética e pesquisa

UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA / CCM

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: Efetividade do uso da metildopa comparado ao captopril no controle da pressão arterial no puerpério: ensaio clínico randomizado

Pesquisador: ROSSANA MARIANA CARVALHO DE PAIVA MARQUES

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 15563719.7.0000.8069

Instituição Proponente: UFPB - Centro de Ciências Médicas/CCM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.679.373

Apresentação do Projeto:

A coleta de dados será da seguinte forma: as mulheres no pós parto, que passarem por descontrole pressórico, serão sorteadas em dois grupos; um grupo irá fazer o tratamento com o captopril e o outro grupo com a metildopa. Assim, participando do estudo, poderá estar sendo tratada com a medicação captopril ou com metildopa. Diariamente todas as mulheres puérperas selecionadas serão examinadas e exames complementares serão solicitados segundo o protocolo do trabalho. A paciente que ingressar no estudo terá sua pressão arterial monitorada por um aparelho digital automático de braço, de uso exclusivo para pesquisa. É um exame indolor, a braçadeira do equipamento é acoplada ao braço da paciente e inflado automaticamente mostrando medida da pressão arterial no monitor, desta forma, exclui o viés de aferição profissional dependente. A medida da pressão arterial será realizada a cada 4 horas, na vigília da paciente, sendo respeitado o sono.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o controle da pressão arterial de puérperas portadoras de síndromes hipertensivas na gestação com a manutenção do uso continuado da metildopa previamente utilizada à troca de

Endereço: Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14 - Cidade Universitária Campus 1

Bairro: CASTELO BRANCO

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3216-7308

E-mail: comitedeetica@ccm.ufpb.br

UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA / CCM



Continuação do Parecer: 4.679.373

regime anti-hipertensivo pelo uso de captopril.

Objetivo Secundário:

Comparar os efeitos da manutenção do uso de metildopa previamente utilizado com a troca por uso de captopril sobre os seguintes desfechos:

Desfechos Primários

- Comportamento da pressão arterial (sistólica, diastólica e pressão arterial média) e frequência cardíaca durante a internação hospitalar no período puerperal imediato.

- Frequência de picos hipertensivos (PAS 160 e/ou PAD 110 mmHg) nas primeiras 48 horas de pós-parto.

Desfechos Secundários

- Perfil dos seguintes exames laboratoriais na admissão e sua evolução durante o puerpério: presença de proteína em amostra isolada de urina, uréia, creatinina, ácido úrico, desidrogenase lática (DHL), aspartato transferase (AST), alanina transferase (ALT), bilirrubinas totais e frações e plaquetas;

- Frequência de efeitos adversos mais frequentemente descritos com as medicações: sonolência, cefaleia, tontura, hipotensão ortostática, náusea, vômito, diarreia, secura da boca, tosse seca, erupções cutâneas, prurido, artralgia, lesões cutâneas, disgeusia, angioedema.

- Desfechos puerperais: dias de internação em unidade hospitalar necessários para controle pressórico, tempo de internação hospitalar no puerpério, necessidade de associação de outra medicação anti-hipertensiva, necessidade do uso de medicações para o tratamento dos picos hipertensivos; complicações maternas (eclâmpsia, síndrome HELLP, iminência de eclâmpsia, oligúria, complicações puerperais e óbito materno) e complicações relacionadas aos picos hipertensivos (AVC, infarto agudo do miocárdio e edema agudo de pulmão), uso de anti-hipertensivo na ocasião da alta hospitalar, uso de anti-inflamatório e outras medicações para analgesia, amamentação satisfatória

Endereço: Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14 - Cidade Universitária Campus 1

Bairro: CASTELO BRANCO

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3216-7308

E-mail: comitedeetica@ccm.ufpb.br

UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA / CCM



Continuação do Parecer: 4.679.373

e depressão pós parto.

- Desfechos neonatais: bradicardia, hipoglicemia, hipotermia e hipotensão.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos da pesquisa:

Como já se sabe do benefício do tratamento da crise hipertensiva durante o pós- parto, pois a pressão alta durante o puerpério pode levar a mulher a ter AVC, infarto e morte. Esse tratamento pode ser feito com os dois medicamentos sem maiores problemas, o captopril e a metildopa. O captopril, que é a medicação atualmente feito no HULW para tratamento hipotensor de manutenção, poderá ocasionar possíveis efeitos colaterais leves (tosse seca, erupções cutâneas, pruridos, febre, artralgia, astenia, fadiga, náuseas, tontura, anorexia, dores abdominais, irritação gástrica, insônia, dispneia e alopecia) e muito raramente efeitos mais graves (distúrbios cardiovasculares- hipotensão, taquicardia, dor torácica-, distúrbios hepatobiliares- icterícia, hepatite- e distúrbios dermatológicos- pênfigo bolhoso, eritema multiforme, dermatite esfoliativa. Caso algum desses efeitos comprometa o bem estar da mulher, a medicação será suspensa. A metildopa pode também provocar alguns efeitos colaterais (sedação, cefaleia, tontura, hipotensão ortostática, náusea, vômito, diarreia, secura da boca, febre, distúrbios hepatobiliares -icterícia, hepatite- e distúrbios dermatológicos- pênfigo bolhoso, eritema multiforme, dermatite esfoliativa). Caso algum desses efeitos comprometa o bem estar da mulher, a medicação será suspensa. Os exames laboratoriais já são realizados de forma rotineira no HULW e a paciente não será exposta a coletas de sangue solicitadas de forma desnecessárias. Não haverá constrangimentos coletivo, pois as puérperas da pesquisa não serão separadas das demais e receberão tratamento igualitário. Sendo assim, esta pesquisa oferecerá riscos potenciais baixos para as puérperas visto que as medicações (captopril e metildopa) são de uso preconizado na hipertensão e fazem parte da rotina do serviço, assim como o manejo clínico e laboratorial não será alterado com a sua participação no estudo. A escolha em participar e permanecer no projeto será de cada paciente, mantendo-se assim a autonomia como um dos princípios da ética em pesquisador. Será assegurado o respeito ao participante da pesquisa em sua dignidade e autonomia, reconhecendo sua vulnerabilidade, assegurando sua vontade de contribuir e permanecer, ou não, na pesquisa, por intermédio de manifestação expressa, livre e esclarecida; havendo garantia de que danos previsíveis serão evitados e relevância social da pesquisa, o que garante a igual consideração dos interesses envolvidos, não perdendo o sentido de sua destinação sócio-humanitária. Haverá ponderação entre riscos e benefícios, tanto conhecidos como

Endereço: Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14 - Cidade Universitária Campus 1

Bairro: CASTELO BRANCO

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3216-7308

E-mail: comitedeetica@ccm.ufpb.br

UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA / CCM



Continuação do Parecer: 4.679.373

potenciais, individuais ou coletivos, comprometendo-se com o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos. A medição da pressão arterial não provoca reações adversas e é indolor.

Benefícios da pesquisa:

O paciente ajudará a realizar um estudo que investigará a sua doença e suas complicações.; A utilização do equipamento de aferição de pressão arterial automático permitindo uma aferição mais fidedigna da pressão arterial, excluindo o viés de aferição profissional dependente, permitindo um relatório correto da hipertensão e da eficácia de medicamentos em pacientes hipertensos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de emenda de projeto de pesquisa cujo objetivo é adicionar membros à pesquisa.

Resumo:

Introdução: No período pós-parto, puerperas com hipertensão em sua maioria a continuação de anti-hipertensivos é recomendada. Objetivos: Avaliar a efetividade da metildopa em relação ao captopril. Metodologia: Ensaio clínico randomizado, droga-controlado e triplo cego. Critérios de inclusão: puerpera; hipertensas; uso de droga hipotensora de manutenção. Identificar as possíveis candidatas ao estudo e posterior a assinatura do TCLE. A medicação (captopril ou metildopa) será entregue. Os dados serão coletados e análise estatística pelos Epi-Info 7 e Medcalc.

Número de participantes: 180

Cronograma previsto para coleta: março/2021

Cronograma completo: março/2021 a junho de 2023

Orçamento: R\$9068,00

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os Termos de apresentação obrigatória foram devidamente anexados.

Recomendações:

- No TCLE, detalhar como minimizar os riscos relacionados aos efeitos colaterais do uso das medicações que serão estudadas.

Endereço: Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14 - Cidade Universitária Campus 1

Bairro: CASTELO BRANCO

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3216-7308

E-mail: comitedeetica@ccm.ufpb.br

UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA / CCM



Continuação do Parecer: 4.679.373

ORIENTAÇÕES ADICIONAIS:

- Manter a metodologia aprovada pelo CEP/CCM/UFPB.
- Apresentar os relatórios parcial e final, via Plataforma Brasil, no ícone notificações.
- Informar ao CEP-CCM, por meio de Emenda/Notificação a inclusão de novos membros/equipe de pesquisa, via plataforma Brasil.
- Caso ocorram intercorrências durante ou após o desenvolvimento da pesquisa, a exemplo de alteração de título, mudança de local da pesquisa, população envolvida, entre outras, o (a) pesquisador (a) responsável deverá solicitar a este CEP, via Plataforma Brasil, aprovação de tais alterações, ou buscar devidas orientações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A emenda de pesquisa apresenta delineamento metodológico adequado e atende as recomendações éticas da resolução que envolve seres humanos (Resolução N°466/12, CNS/MS). Deste modo, encontra-se aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências Médicas- CEP/CCM, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS N° 466 de 2012 e na Norma Operacional N° 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1734665_E3.pdf	12/04/2021 18:58:36		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLEposorientador.docx	24/02/2021 18:26:43	ROSSANA MARIANA CARVALHO DE	Aceito

Endereço: Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14 - Cidade Universitária Campus 1

Bairro: CASTELO BRANCO

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3216-7308

E-mail: comitedeetica@ccm.ufpb.br

UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA / CCM

Continuação do Parecer: 4.679.373

Ausência	TCLEposorientador.docx	24/02/2021 18:26:43	ROSSANA MARIANA CARVALHO DE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOposorientador.docx	24/02/2021 18:26:12	ROSSANA MARIANA CARVALHO DE	Aceito
Outros	FORM_FMUSP_assinado.pdf	05/09/2019 20:51:36	ROSSANA MARIANA CARVALHO DE	Aceito
Outros	Anuencia_assinada.pdf	05/09/2019 20:50:22	ROSSANA MARIANA CARVALHO DE	Aceito
Outros	cartaanuencia.pdf	05/06/2019 23:00:40	ROSSANA MARIANA CARVALHO DE	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	05/06/2019 22:58:49	ROSSANA MARIANA CARVALHO DE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOAO PESSOA, 30 de Abril de 2021

Assinado por:
Cristina Wide Pissetti
(Coordenador(a))

Endereço: Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14 - Cidade Universitária Campus 1**Bairro:** CASTELO BRANCO**CEP:** 58.051-900**UF:** PB**Município:** JOAO PESSOA**Telefone:** (83)3216-7308**E-mail:** comitedeetica@ccm.ufpb.br

Anexo B - Termo de consentimento livre e esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS SOBRE A PESQUISA**

1. Título da Pesquisa – ENSAIO CONTROLADO RANDOMIZADO SOBRE O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO NO PUERPÉRIO INICIAL: MANUTENÇÃO DE METILDOPA *VERSUS* SUBSTITUIÇÃO DE INIBIDORES DE ENZIMA DE CONVERSORA DE ANGIOTENSINA

2. Pesquisador Responsável: Rossana Mariana Carvalho de Paiva Marques

CARGO/FUNÇÃO: Médico Pesquisador

3. Avaliação do risco da pesquisa:

RISCO MÍNIMO

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO ☒

RISCO MAIOR

4. Duração da Pesquisa: O protocolo apresentará duração de 48 meses.

5. Desenho do estudo e objetivo: Ensaio clínico randomizado. Avaliar a eficácia da droga metildopa para tratamento hipotensor de manutenção pós-parto, comparando com captopril.

6. Descrição dos procedimentos a serem realizados: A coleta de dados será da seguinte forma: as mulheres no pós-parto, que passarem por descontrole pressórico, serão sorteadas em dois grupos; um grupo irá fazer o tratamento com o captopril e o outro grupo com a metildopa. Assim, participando do estudo, poderá estar sendo tratada com a medicação captopril ou com metildopa. Diariamente todas as mulheres puérperas selecionadas serão examinadas e exames complementares serão solicitados segundo o protocolo do trabalho. A paciente que ingressar no estudo terá sua pressão arterial monitorada por um aparelho digital automático de braço, de uso exclusivo para pesquisa. É um exame indolor, a braçadeira do equipamento é acoplada ao braço direito da paciente e inflado automaticamente, mostrando medida da pressão arterial no monitor, desta forma, exclui o viés de aferição profissional dependente. A medida da pressão arterial será realizada a cada 4 horas, na vigília da paciente, sendo respeitado o sono.

7. Descrição dos desconfortos e riscos esperados - Como já se sabe do benefício do tratamento da crise hipertensiva durante o pós- parto, pois a pressão alta durante o

puerpério pode levar a mulher a ter AVC, infarto e morte. Esse tratamento pode ser feito com os dois medicamentos sem maiores problemas, o captopril e a metildopa. O captopril, medicação atualmente feita no HULW para tratamento hipotensor de manutenção, poderá ocasionar possíveis efeitos colaterais leves (tosse seca, erupções cutâneas, pruridos, febre, artralgia, astenia, fadiga, náuseas, tontura, anorexia, dores abdominais, irritação gástrica, insônia, dispneia e alopecia) e muito raramente efeitos mais graves (distúrbios cardiovasculares- hipotensão, taquicardia, dor torácica-, distúrbios hepatobiliares- icterícia, hepatite e distúrbios dermatológicos- pênfigo bolhoso, eritema multiforme, dermatite esfoliativa. Caso algum desses efeitos comprometa o bem-estar da mulher, a medicação será suspensa. A metildopa pode também provocar alguns efeitos colaterais (sedação, cefaleia, tontura, hipotensão ortostática, náusea, vômito, diarreia, secura da boca, febre, distúrbios hepatobiliares- icterícia, hepatite-, distúrbios dermatológicos- pênfigo bolhoso, eritema multiforme, dermatite esfoliativa). Caso algum desses efeitos comprometa o bem-estar da mulher, a medicação será suspensa. Os exames laboratoriais já são realizados rotineiramente no HULW e a paciente não será exposta a coletas de sangue solicitadas de forma desnecessárias. Não haverá constrangimento coletivo, pois as puérperas da pesquisa não serão separadas das demais e receberão tratamento igualitário. Sendo assim, esta pesquisa oferecerá riscos potenciais baixos para as puérperas, visto que as medicações (captopril e metildopa) são de uso preconizado na hipertensão e fazem parte da rotina do serviço, assim como o manejo clínico e laboratorial não será alterado com a sua participação no estudo. A escolha em participar e permanecer no projeto será de cada paciente, mantendo-se assim a autonomia como um dos princípios da ética em pesquisador. Será assegurado o respeito ao participante da pesquisa em sua dignidade e autonomia, reconhecendo sua vulnerabilidade, assegurando sua vontade de contribuir e permanecer, ou não, na pesquisa, por intermédio de manifestação expressa, livre e esclarecida; garantindo de que danos previsíveis serão evitados e relevância social da pesquisa, garantindo igual consideração dos interesses envolvidos, não perdendo o sentido de sua destinação sócio-humanitária. Haverá ponderação entre riscos e benefícios, tanto conhecidos como potenciais, individuais ou coletivos, comprometendo-se com o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos. A medição da pressão arterial não provoca reações adversas e é indolor.

8. Benefícios para o participante: O paciente ajudará a realizar um estudo que investigará a sua doença e suas complicações.; A utilização do equipamento de aferição de pressão arterial automático, permitindo uma aferição mais fidedigna da pressão arterial, excluindo o viés de aferição profissional dependente, permitindo um relatório correto da hipertensão e da eficácia de medicamentos em pacientes hipertensos.

9. Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar: não se aplica.

10. Garantia de acesso- em qualquer etapa do estudo, poderá ser acionado a pesquisadora principal Dra. Rossana Mariana Carvalho de Paiva Marques, pelo telefone (83) 99928-8390 ou contactar o Comitê de Ética do Centro de Ciências Médicas (CCM) pelo telefone (83) 3216-7317, que fica localizado no CCM 3º andar, sala 14 Cidade Universitária, Campus 1.

11. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição;

12. Direito de confidencialidade: as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

13. Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

14. Despesas e compensações- não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

15. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

16. Compromisso do pesquisador: utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa. Será dado cópia (via) deste documento (TCLE) para o participante, devidamente assinada, e outra cópia será arquivada em seu prontuário médico.

Cara senhora, você está sendo convidada como voluntária a participar da pesquisa:
ENSAIO CONTROLADO RANDOMIZADO SOBRE O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO NO PUERPÉRIO INICIAL: MANUTENÇÃO DE METILDOPA VERSUS SUBSTITUIÇÃO DE INIBIDORES DE ENZIMA DE CONVERSORA DE ANGIOTENSINA”.

JUSTIFICATIVA, OS OBJETIVOS E OS PROCEDIMENTOS

O motivo que nos leva a estudar o problema é a grande quantidade de mulheres no resguardo que se sentem mal com a crise de pressão arterial alta. O tratamento da

pressão alta durante o resguardo é realizado com um remédio chamado captopril que funciona baixando a pressão, porém sabemos que outro remédio, chamado metildopa, que também é empregado em pessoas com pressão alta, está sendo usado no nosso serviço e seus resultados estão surpreendendo a equipe de médicos. Não existem estudos comprovando que o tratamento da pressão alta no resguardo é melhor com o captopril ou com a metildopa e ainda não se sabe se os efeitos colaterais da metildopa são piores que os do captopril. Desta forma, o objetivo deste trabalho é estudar o efeito do tratamento da pressão alta nas mulheres no resguardo com metildopa, comparando com o captopril.

A coleta de dados será da seguinte forma: as mulheres no resguardo, que passam com a de pressão alta, serão sorteadas em dois grupos; um grupo irá fazer o tratamento com o captopril e o outro grupo com a metildopa. Assim, participando do estudo, poderá estar sendo tratada com a medicação captopril (medicação da rotina) ou com a metildopa (medicação nova estudada) independente da sua vontade. Diariamente todas as mulheres no resguardo serão examinadas e exames complementares serão solicitados segundo o protocolo do trabalho.

DESCONFORTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS

Como já se sabe do benefício do tratamento da pressão alta, pois a pressão alta durante o resguardo pode levar a mulher a ter derrame, infarto e pior do que isso a morte. Esse tratamento pode ser feito com os dois remédios sem maiores problemas. O tratamento da pressão alta será realizado nos dois grupos, diminuindo os riscos dessas complicações descritas acima.

O captopril poderá ocasionar possíveis efeitos colaterais leves (tosse seca, manchas na pele, coceira, febre, dor nas juntas, fraqueza, fadiga, náuseas, tontura, falta de apetite, dores abdominais, dor no estômago, insônia, falta de ar e queda de cabelo) e muito raramente efeitos mais graves (pressão baixa, taquicardia, dor no peito, icterícia (olhos amarelos), doenças de pele (bolhas, vermelhidão e descamação). Caso algum desses efeitos comprometa o seu bem-estar da mulher, a medicação será suspensa.

A metildopa pode também causar alguns efeitos colaterais (sonolência, dor de cabeça, tontura, tontura ao ficar em pé, náusea, vômito, diarreia, secura da boca, febre, olhos amarelos, hepatite e doenças de pele. Caso algum desses efeitos comprometa o seu bem-estar, a medicação será suspensa. Os exames laboratoriais já são realizados rotineiramente no HULW e, você, não será exposta a colheitas de sangue solicitadas de

forma desnecessárias. Será assegurado seu tratamento da pressão alta seja com um remédio, seja com o outro, e não haverá prejuízo de seu tratamento, pois os dois remédios já são usados na nossa rotina do HULW. Você não será separada das outras mulheres e não sofrerá qualquer constrangimento coletivo, já que será mantido todo o tratamento conforme rotina do serviço sem distingui-la das demais mulheres internadas.

FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA

A senhora será acompanhada por uma equipe formada por obstetras, clínicos, cardiologistas e quando necessário nefrologista e neurologista, enfim todos especialistas que forem necessários. Durante a realização da pesquisa (acompanhamento no resguardo) não haverá prejuízo do seu tratamento da pressão alta, apenas você será sorteada a receber a medicação (captopril ou metildopa), que já são remédios seguros e já utilizados no nosso serviço rotineiramente.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E

GARANTIA DE SIGILO

A senhora será esclarecida sobre a pesquisa e sobre o que desejar. A senhora é livre para se recusar em participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios. Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificada em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Você receberá uma cópia (via) deste documento TCLE, devidamente assinada e outra será arquivada no seu prontuário.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS

A participação no estudo não acarretará custos para a senhora. Todos os exames serão realizados pelo HULW e a senhora poderá receber ressarcimento ou indenização, segundo as normas legais, para qualquer situação em que se sinta lesada.

DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE

Eu, _____ puérpera matriculada no HULW, declaro que fui informada dos objetivos e finalidade da pesquisa: **ENSAIO CONTROLADO RANDOMIZADO SOBRE O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO NO PUERPÉRIO INICIAL: MANUTENÇÃO DE METILDOPA VERSUS SUBSTITUIÇÃO DE INIBIDORES DE ENZIMA DE CONVERSORA DE ANGIOTENSINA**, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e alterar a minha decisão, sem que isso prejudique meu atendimento no HULW. A pesquisadora me certificou de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pela pesquisadora responsável. Em caso de dúvidas poderei chamar a pesquisadora Dra. Rossana Mariana Carvalho de Paiva Marques pelo telefone (83) 99928-8390 ou o Comitê de Ética em Pesquisa do CCM (Centro de Ciências Médicas), que na Cidade Universitária Campus 11 ou pelo telefone (83) 3216- 7617. Declaro ainda que concorde em seguir todas as orientações da pesquisadora, a realização da medicação e dos exames laboratoriais nos prazos previstos, que concordei em participar desse estudo, que recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Assinatura do Participante/ representante legal

Data

Assinatura da Testemunha

Data

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

APÊNDICE A - Lista de checagem

**ENSAIO CONTROLADO RANDOMIZADO SOBRE O TRATAMENTO DA
HIPERTENSÃO NO PUERPÉRIO INICIAL: MANUTENÇÃO DE METILDOPA
VERSUS SUBSTITUIÇÃO DE INIBIDORES DE ENZIMA DE CONVERSORA DE
ANGIOTENSINA**

Puérpera nº.

Data: / /

Droga:

Pesquisador:

Telefone:

Endereço:

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

Registro:

Idade: anos

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Síndrome hipertensiva da gestação **SIM () NÃO ()**
- Uso de metildopa dose mínima 750 mg / dia, há mais de 07 dias **SIM () NÃO ()**
- Puérpera **SIM () NÃO ()**

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Uso de outras medicações anti-hipertensivas em associação ou drogas ilícitas que possam interferir na hemodinâmica materna. **SIM () NÃO ()**
Qual ? _____
- Contraindicações ao uso da metildopa. **SIM () NÃO ()**
Qual? _____
- Contraindicações ao uso da captopril. **SIM () NÃO ()**
Qual ? _____

APTA A PARTICIPAR DO ESTUDO? SIM () NÃO ()

APÊNDICE B - Formulário de pesquisa

**ENSAIO CONTROLADO RANDOMIZADO SOBRE O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO NO
PUERPÉRIO INICIAL: MANUTENÇÃO DE METILDOPA *VERSUS* SUBSTITUIÇÃO DE
INIBIDORES DE ENZIMA DE CONVERSORA DE ANGIOTENSINA**

DADOS DA PESQUISA

Formulário no.

Droga:

Pesquisador: Rossana Mariana Carvalho de Paiva Marques

DADOS GERAIS

Idade: _____ anos

Gesta: _____ Para: _____ Aborto: _____

DADOS GERAIS DA GESTAÇÃO

Idade gestacional do diagnóstico da hipertensão arterial: _____ sem _____ dias

Idade gestacional da interrupção da gravidez: _____ sem _____ dias

Via de parto: _____

Tipo da Síndrome Hipertensiva:

1. Pré-eclâmpsia ☐
2. Iminência de eclâmpsia ☐
3. Hipertensão crônica agravada pela gestação ☐
4. Hipertensão gestacional ☐
5. Eclâmpsia ☐
6. Hipertensão crônica ☐

DADOS DA EVOLUÇÃO/ACOMPANHAMENTO NO PUERPÉRIO

**Parâmetros clínicos durante admissão e acompanhamento em centro obstétrico do
HULW:**

Variável	TRIAGEM Data: Hora:	Data: Hora:	Data: Hora:	Data: Hora:	Data: Hora:	Data: Hora:	Data: Hora:	Data: Hora:
FC								
PAS								
PAD								
PAM								

Variável	Data: Hora:	Data: Hora:	Data: Hora:	Data: Hora:	Data: Hora:	Data: Hora:	Data: Hora:	Data: Hora:
FC								
PAS								
PAD								
PAM								

EXAMES

Exames laboratoriais na admissão e durante internamento em centro obstétrico- HULW

EXAMES	TRIAGE M Data: Hora:	Data: Hora:	Data: Hora:	Data: Hora:	Data: Hora:	Data: Hora:
Plaquetas / mm ³						
Ureia (mg/dl)						
Creatinina (mg/dl)						
Ácido úrico (mg/dl)						
DHL (U/l)						
AST (U/l)						
ALT(U/l)						
Bilirrubina total (mg/dl)						
Bilirrubina direta (mg/dl)						
Bilirrubina indireta (mg/dl)						
Proteinúria de fita (labstix®)						
Relação (urina)						
Sódio						
Potássio						
Cloro						
Cálculo do ritmo de filtração glomerular						

DESFECHOS MATERNNOS

- Dias de internamento hospitalar durante o puerpério: _____ dias
- Dias necessários para o controle pressórico PA $\leq$ 140 x 90 mmHg: _____ dias
- Necessidade do uso de drogas para pico hipertensivo: Sim ☐ Não ☐
- Quantos picos hipertensivos por dia (24 h) _____
- Necessidade de associar outra droga anti-hipertensiva: Sim ☐ Não ☐
- Quais? _____
- Uso de anti-hipertensivo na ocasião da alta hospitalar: Sim ☐ Não ☐
- Quais? _____
- Amamentação: satisfatória ☐ insatisfatória/com dificuldade ☐
- Pq _____
- Grau de satisfação materna com relação à medicação (anti-hipertensivo)

Marque a carinha que mais representa o que você achou do _____



Detestei
1



Não gostei
2



Indiferente
3



Gostei
4



Adorei
5

COMPLICAÇÕES MATERNAS

VARIÁVEIS	SIM	NÃO
Edema agudo de pulmão		
Eclâmpsia		
Síndrome HELLP		
Oligúria		
Iminência de eclâmpsia		
Óbito materno		
Coagulação intravascular disseminada		
Complicações maternas relacionadas às síndromes hipertensivas da gravidez		
Complicações maternas não relacionadas às síndromes hipertensivas da gravidez		

EFEITOS ADVERSOS DO CAPTOPRIL

VARIÁVEIS	SIM	NÃO
Tosse seca		
Erupções cutâneas		
Pruridos		
Febre		
Artralgia		
Astenia		
Fadiga		
Náusea		
Tontura		
Anorexia		
Dores abdominais		
Irritação gástrica		
Insônia		
Dispneia		
Alopecia		
Distúrbios cardiovasculares (hipotensão, taquicardia, dor torácica)		
Distúrbios hepatobiliares (icterícia, hepatite)		
Distúrbios musculoesqueléticos (mialgia, miastenia)		
Distúrbios dermatológicos (pênfigo bolhoso, eritema multiforme, dermatite esfoliativa)		

EFEITOS ADVERSOS DO METILDOPA

VARIÁVEIS	SIM	NÃO
Sedação		
Cefaleia		
Tontura		
Hipotensão ortostática		
Náusea		
vômito		
Diarreia		
Secura boca		
Febre sem outra origem		
Distúrbios hepatobiliares (icterícia, hepatite)		
Distúrbios dermatológicos (pênfigo bolhoso, eritema multiforme, dermatite esfoliativa)		

DESFECHOS NEONATAIS

- Bradicardia (< 100 bpm): Sim ☐ Não ☐
- Hipoglicemia (< 45 mg/dL): Sim ☐ Não ☐
- Hipotermia (< 36,5 °C): Sim ☐ Não ☐
- Hipotensão (tabela neonatologia): Sim ☐ Não ☐
- Alguma condição clínica desfavorável? Sim ☐ Não ☐

Qual? _____

DATA DA ALTA DO CENTRO OBSTÉTRICO ____/____/____ Hora:

RETORNO PROGRAMADO PARA: _____

OBS: DISPENSAR MEDICAÇÃO PARA CASA, DROGA A OU B E ASSOCIAÇÕES.

CONTATO DA PACIENTE: _____

Dados coletados por: _____ em ____/____/____

Revisado por: _____ em ____/____/____

Digitado por: _____ em ____/____/____

FICHA DO RETORNO

Nome da Paciente:

Data do Retorno ____/____/____ Hora:

- Uso de anti-hipertensivo: Sim ☐ Não ☐

Qual? _____

- Pressão arterial controlada: Sim ☐ Não ☐
- Houve necessidade de associar outra droga anti-hipertensiva? Sim ☐ Não ☐

Qual? _____

- Algum efeito adverso: Sim ☐ Não ☐
- Depressão pós-parto: Qual grau na escala de Edimburgo? _____

Dados coletados por: _____ em ____/____/____

Revisado por: _____ em ____/____/____

Digitado por: _____ em ____/____/____

APÊNDICE C - Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo (EPDS)⁷⁹

Nome:

Data:

Idade do bebê:

Pontuação:

Aplicador da escala:

Dado que teve um bebê há pouco tempo, gostaríamos de saber como se sente. Por favor, sublinhe a resposta que mais se aproxima dos seus sentimentos nos últimos 7 dias. Obrigado.

Nos últimos 7 dias:

1. Tenho sido capaz de me rir e ver o lado divertido das coisas.

Tanto como dantes

Menos do que antes

Muito menos do que antes

Nunca

2. Tenho tido esperança no futuro.

Tanta como sempre tive

Menos do que costumava ter

Muito menos do que costumava ter

Quase nenhuma

3. Tenho-me culpado sem necessidade quando as coisas correm mal.

Sim, a maioria das vezes

Sim, algumas vezes

Raramente

Não, nunca

4. Tenho estado ansiosa ou preocupada sem motivo.

Não, nunca

Quase nunca

Sim, por vezes

Sim, muitas vezes

5. Tenho-me sentido com medo ou muito assustada, sem motivo.

Sim, muitas vezes

Sim, por vezes

Não, raramente

Não, nunca

6. Tenho sentido que são coisas demais para mim.

Sim, a maioria das vezes não consigo resolvê-las

Sim, por vezes não tenho conseguido resolvê-las como antes

Não, a maioria das vezes resolvo-as facilmente

Não, resolvo-as tão bem como antes

7. Tenho-me sentido tão infeliz que durmo mal.

Sim, quase sempre

Sim, por vezes

Raramente

Não, nunca

8. Tenho-me sentido triste ou muito infeliz.

Sim, quase sempre

Sim, muitas vezes

Raramente

Não, nunca

9. Tenho-me sentido tão infeliz que choro.

Sim, quase sempre

Sim, muitas vezes

Só às vezes

Não, nunca

10. Tive ideias de fazer mal a mim mesma.

Sim, muitas vezes

Por vezes

Muito raramente

Nunca

EPDS – Orientações para cotação

As respostas são cotadas de 0, 1, 2 e 3, de acordo com a gravidade crescente dos sintomas.

As questões 3, 5, 6, 7, 8, 9 e 10 são cotadas inversamente (3, 2, 1, 0).

Cada item é somado aos restantes para obter a pontuação total.

Uma pontuação de 12 ou mais indica a probabilidade de depressão, mas não a sua gravidade.

A EPDS foi desenhada para complementar, não para substituir, a avaliação clínica.