

LUCIANA MENDES DE SOUZA

**DROGAS ORAIS PARA URGÊNCIAS HIPERTENSIVAS:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo para obtenção do Título de Mestre
em Ciências

**São Paulo
2009**

LUCIANA MENDES DE SOUZA

**DROGAS ORAIS PARA URGÊNCIAS HIPERTENSIVAS:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo para obtenção do Título de Mestre
em Ciências

Orientador:

Prof. Dr. Álvaro Nagib Atallah

Co-orientadores:

Prof. Dr. Humberto Saconato

Profa. Dra. Rachel Riera

São Paulo

2009

Souza, Luciana Mendes

Drogas orais para urgências hipertensivas: Revisão sistemática e metanálise. /

Luciana Mendes de Souza. -- São Paulo, 2009.

xvii, 147 f.

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.
Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Terapêutica.

Título em inglês: Oral drugs for hypertensive urgencies: systematic review and
metanalysis.

1. captopril. 2. nifedipina. 3. urgência hipertensiva. 4. crise hipertensiva
5. revisão sistemática.

DADOS DO ALUNO

Nome: Luciana Mendes de Souza

Nome para publicação: Souza, Luciana Mendes

Endereço residencial: Rua Gabriel Otávio de Souza, 365 – Jd. Paulista

CEP: 19023-230 – Presidente Prudente - SP

Telefone: (18) 3222-2279/3222-8249 e-mail: lumendes@stetnet.com.br

FORMAÇÃO

Curso: Medicina

Local: Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE

Período: Formado em 1996

Especialização: Medicina do Trabalho

Local: Faculdade de Medicina de Itajubá/USC-CEDAS

Período: Formado em 2000

Especialização: Saúde Pública

Local: Faculdade Saúde Pública USP

Período: Formado em 2002

Especialização: Gerontologia

Local: Faculdade Toledo/INBRAPE

Período: Formado em 2003

Especialização: Saúde Mental

Local: Centro Universitário Diocesano do Sudoeste do Paraná - UNICS

Período: Formado em 2006

Especialização: Geriatria e Gerontologia

Local: Faculdade Estadual de Educação Física e Fisioterapia de Jacarezinho

Período: Formado em 2007



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**DISCIPLINA DE MEDICINA DE URGÊNCIA E MEDICINA
BASEADA EM EVIDÊNCIAS**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
INTERNA E TERAPÊUTICA**

Chefe do Departamento: Prof. Dr. Angelo Amato Vincenzo de Paola

Coordenador do Programa de Pós-graduação: Prof. Dr. Álvaro Nagib Atallah

LUCIANA MENDES DE SOUZA

**DROGAS ORAIS PARA URGÊNCIAS HIPERTENSIVAS: REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

PRESIDENTE DA BANCA

Prof. Dr. Álvaro Nagib Atallah

BANCA EXAMINADORA

TITULARES

Prof. Dr. Fernando Antônio de Almeida

Prof. Dr. Augusto Scalabrini Neto

Prof. Dr. Aécio Gois

SUPLENTE

Profa. Dra. Edina Mariko Koga da Silva

Aprovada em: 28 /10 / 2009

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha família, minha mãe Nair e meu pai José, pela paciência em meus períodos de ausência.

Dedico à minha amiga e co-revisora Adriana Demathé pelo carinho e dedicação a este trabalho.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, por me dar saúde e perseverança nas coisas que sempre realizo.

Agradeço a minha família e aos amigos pela minha ausência nesses longos anos em que fiquei ausente nas horas de maior necessidade, pela paciência que tiveram comigo e pela compreensão.

Ao Prof. Dr. Álvaro Nagib Atallah,
Agradeço pelos ensinamentos em medicina baseada em evidências.

Ao Dr. Humberto Saconato,
Obrigada pela atenção, compreensão e apoio constante em todos os contatos.

Ao Dr. Bernardo Soares, foi muito importante seu apoio nos primeiros passos.

Aos funcionários da BIREME, em especial ao Dejair (bibliotecário), pela atenção e presteza no atendimento.

Ao Davi e Mauro do Centro Cochrane do Brasil, obrigada pelo apoio, carinho e atenção dispensados.

Ao Anderson do Programa de Pós-graduação em Medicina Interna e Terapêutica, seu auxílio foi essencial nesta caminhada.

Meus agradecimentos ao Mr. Ciprian Jauca, Review Group Co-ordinator, Cochrane Hypertension Group, pelos esclarecimentos durante todo o processo de revisão.

Ao Mr. James (Jim) Wright, Coordinating Editor, Cochrane Hypertension Group, agradeço pelo auxílio quanto à delimitação clara do estudo e revisão antes da publicação do protocolo.

A Sra Lindaura da companhia farmacêutica Bayer pelo auxílio no fornecimento de alguns dos artigos utilizados neste estudo.

***A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES pela
concessão da bolsa auxílio.***

Sumário

Dedicatória	vi
Agradecimentos.....	vii
Lista de Figuras	xii
Lista de Quadros	xiii
Lista de Abreviaturas.....	xv
RESUMO.....	xvi
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	7
2.1 Conceitos	9
2.2 Classificação	10
2.3 Epidemiologia	11
2.4 Fisiopatologia.....	12
2.5 Avaliação Diagnóstica.....	14
2.6 Tratamento das urgências hipertensivas	16
3 MÉTODOS	26
3.1 OBJETIVOS.....	27
3.2 Hipótese.....	27
3.3 Delineamento do estudo:.....	29
3.4 Local	29
3.5 Amostra.....	29
3.6 Critérios de inclusão.....	29
3.6.1 Tipos de estudos	29
3.6.2 Tipos de participantes	30
3.6.3 Tipos de intervenções	30
3.6.4 Desfechos Avaliados:.....	31
3.7 Critérios de exclusão:.....	35
3.8 Estratégia de busca dos estudos	36
3.9 Seleção dos estudos:.....	41
3.10 Avaliação da qualidade dos estudos.....	42
3.11 Extração dos dados	43
3.12 Análise de dados	45
3.12.1 Análise de heterogeneidade.....	46

4 RESULTADOS	47
4.1 Resultados das estratégias de busca:	48
4.2 Descrição dos estudos	49
4.2.1 Estudos incluídos	49
4.3 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos	60
4.4 Resultados da metanálise de dados	63
4.4.1 Comparação entre os efeitos adversos dos grupos farmacológicos	63
4.4.2 Comparação dos grupos farmacológicos em relação à diminuição da pressão arterial sistólica	66
4.4.3 Comparação dos grupos farmacológicos em relação à diminuição da pressão arterial diastólica	68
4.4.4 Comparação dos grupos farmacológicos em relação ao tempo necessário para atingir a pressão arterial desejada	70
4.4.5 Comparação dos grupos farmacológicos em relação ao número de pacientes que necessitaram de um segundo ou terceiro fármaco adicional	70
4.4.6 Comparação dos grupos farmacológicos em relação a eventos cerebrovasculares, cardiovasculares e cardiopulmonares não fatais	71
4.4.7 Comparação dos grupos farmacológicos em relação a incidência de hospitalização relacionada a falha no tratamento ou a efeitos adversos	71
5 DISCUSSÃO	72
6 CONCLUSÃO	78
6.1 Implicações para a Prática	79
6.2 Implicações para a Pesquisa	79
7 ANEXOS	80
8 REFERÊNCIAS	100
Bibliografias Consultadas	119
Abstract	121
Apêndice	124

Lista de Figuras

FIGURA 1 – Mortalidade no Brasil, segundo causas definidas e regiões, 2004.	2
FIGURA 2 – Algoritmo Revisão Sistemática	28
FIGURA 3 - Organograma da seleção de estudos	48
FIGURA 4 - Metanálise da intervenção: bloqueadores de canal de cálcio x outros fármacos. Desfecho: efeitos adversos. Modelo randômico.	63
FIGURA 5 - Metanálise da intervenção: inibidores da ECA x bloqueadores de canal de cálcio. Desfecho: efeitos adversos. Modelo randômico.	65
FIGURA 6 - Metanálise da intervenção: inibidores da ECA x bloqueadores de canal de cálcio. Desfecho: redução da pressão arterial sistólica em mmHg. Modelo randômico.	67
FIGURA 7 - Metanálise da intervenção: inibidores da ECA x bloqueadores de canal de cálcio. Desfecho: redução da pressão arterial diastólica em mmHg. Modelo randômico.	69
FIGURA 8 - Metanálise da intervenção: inibidores da ECA x bloqueadores de canal de cálcio. Desfecho: necessidade de fármaco adicional. Modelo randômico.	71

Lista de Quadros

QUADRO 1 – Principais emergências e Urgências Hipertensivas	10
QUADRO 2 – Classificação dos efeitos adversos dos inibidores da ECA, de acordo com Mangrella et al., 1997.	24
QUADRO 3 – Estratégia de busca base de dados COCHRANE (CENTRAL)	37
QUADRO 4 – Estratégia de busca base de dados MEDLINE (via PUBMED).....	37
QUADRO 5 – Estratégia de busca base de dados EMBASE.....	38
QUADRO 6 - Estratégia de busca base de dados LILACS	39
QUADRO 7 – Classificação metodológica Handbook	42
QUADRO 8 – Escala de JADAD	43
QUADRO 9 - Efeitos adversos relacionados ao uso de beta bloqueador	53
QUADRO 10 - Efeitos adversos relacionados ao uso de bloqueadores de canal de cálcio mensurados através de ultrassonografia doppler transcranial	54
QUADRO 11 - Efeitos adversos relacionados ao uso de bloqueadores de canal de cálcio em porcentagem	54
QUADRO 12 - Efeitos adversos relacionados ao uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina em porcentagem.....	55
QUADRO 13 – Grupos de fármacos utilizados e tempos de comparação para redução da PAS	55
QUADRO 14 – Grupos de fármacos utilizados e tempos de comparação para redução da PAD	56

Lista de Tabelas

TABELA 1 – Agentes orais para o tratamento de urgências hipertensivas	17
TABELA 2 - Características dos participantes dos estudos incluídos.....	49
TABELA 3 a - Critérios diagnósticos dos estudos inclusos	50
TABELA 3b - Duração da intervenção e período de wash-out	51
TABELA 4 - Fármacos e posologias utilizados	52
TABELA 5 – Escalas de JADAD e Handbook.....	61
TABELA 6 – Mascaramento dos estudos incluídos	62
TABELA 7 - Tempo necessário para atingir PA alvo	70

Lista de Abreviaturas

BCC	Bloqueador de Canais de Cálcio
CENTRAL	Central Cochrane de Registro de Ensaio Clínicos Controlados
DMP	Diferença de média ponderada
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMBASE	Excerpta Medica Database
EUA	Estados Unidos da América
IC	Intervalo de confiança
ITT	Intenção de tratar
LILACS	Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	Sistema online de análise e recuperação de literatura médica
N	Número de participantes alocados no grupo
NNT	Número necessário para tratar
OR	Razão de chances (Odds ratio)
RR	Risco relativo
PA	Pressão arterial
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica

RESUMO

Objetivo: Avaliar efetividade e segurança dos bloqueadores de canal de cálcio comparando-os com inibidores da enzima conversora de angiotensina, placebo ou outros fármacos de uso oral ou sublingual em pacientes com urgência hipertensiva.

Métodos: Revisão sistemática da literatura utilizando a metodologia da Colaboração Cochrane. Estratégia de Busca: As bases pesquisadas foram: MEDLINE (1966-2007), EMBASE (1980-2007), CENTRAL - Cochrane Central Register of Controlled Trials (2007), LILACS (1982-2007), em sites de registros de ensaios clínicos; busca manual em anais de congressos e listas de referências de artigos publicados; contato com companhias farmacêuticas e autores de artigos publicados. Não houve restrição de linguagem. Critérios de Seleção: ensaios clínicos randomizados sobre utilização de fármacos orais ou sublinguais para tratamento de urgências hipertensivas em adultos de ambos os sexos. Os critérios de exclusão foram: ensaios clínicos não randomizados, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, epistaxe não tratável, overdose por fármacos simpatomiméticos, feocromocitoma e emergências hipertensivas. Coleta de dados e análise: a extração de dados e avaliação de qualidade foi feita de acordo com critérios previamente determinados e os resultados foram comparados para determinação do grau de concordância. Avaliação de qualidade foi feita usando os critérios do “Cochrane Handbook” e escores de Jadad. Medidas de desfecho contínuas foram analisadas usando diferenças de médias ponderadas (DMP). Medidas de desfecho dicotômicas foram somadas usando modelo de efeito randômico e os resultados foram expressos como riscos relativos (RR).

Resultados: Coletivamente, os 16 ensaios clínicos randomizados identificados incluíram 769 participantes e demonstraram um efeito superior dos inibidores da ECA no tratamento da urgência hipertensiva, avaliada em 223 participantes. Quanto aos efeitos adversos os mais freqüentes para os bloqueadores de canal de cálcio foram cefaléia (35/206), rubor (17/172) e alterações do ritmo cardíaco (14/189); para os inibidores da enzima conversora de angiotensina o efeito colateral mais freqüente foi disgeusia (25/38).

Conclusões: Há evidências significantes a favor do uso de inibidores da ECA para o tratamento de urgências hipertensivas, quando comparados os efeitos adversos como cefaléia e rubor.

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica é uma das situações clínicas mais comuns e ocorre em cerca de 50 milhões de indivíduos nos Estados Unidos e aproximadamente um bilhão ao redor do mundo (Chobanian et al., 2003). No Brasil as doenças do aparelho circulatório, incluindo a hipertensão arterial sistêmica, foram responsáveis por mais de 285.000 mortes em 2004 (Brasil, 2006) (Figura 1).

Causas	Norte		Nordeste		Sudeste		Sul		Centro-Oeste		Brasil	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Algumas doenças infecciosas e parasitárias	3.150	7,5%	11.776	6,2%	21.861	5,0%	6.043	4,0%	3.237	5,6%	46.067	5,3%
Neoplasias (tumores)	5.451	12,9%	24.539	12,8%	72.884	16,7%	29.427	19,6%	8.500	14,7%	140.801	16,0%
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	2.360	5,6%	14.741	7,7%	24.808	5,7%	8.135	5,4%	3.090	5,4%	53.134	6,1%
Doenças do sistema nervoso	502	1,2%	2.639	1,4%	8.076	1,9%	2.923	1,9%	1.016	1,8%	15.156	1,7%
Doenças do aparelho circulatório	10.459	24,8%	60.430	31,6%	145.857	33,4%	50.612	33,7%	18.185	31,5%	285.543	32,5%
Doenças do aparelho respiratório	4.763	11,3%	18.666	9,8%	54.642	12,5%	18.113	12,1%	5.984	10,4%	102.168	11,6%
Doenças do aparelho digestivo	2.191	5,2%	10.733	5,6%	24.700	5,7%	7.934	5,3%	3.103	5,4%	48.661	5,5%
Doenças do aparelho geniturinário	796	1,9%	3.456	1,8%	9.400	2,2%	2.479	1,7%	963	1,7%	17.094	1,9%
Algumas afecções originadas no período perinatal	3.511	8,3%	11.152	5,8%	10.809	2,5%	3.404	2,3%	2.135	3,7%	31.011	3,5%
Malformações congênitas	873	2,1%	2.550	1,3%	4.154	1,0%	1.628	1,1%	1.005	1,7%	10.210	1,2%
Causas externas de morbidade e mortalidade	8.121	19,3%	30.388	15,9%	59.200	13,6%	19.290	12,9%	10.471	18,2%	127.470	14,5%
Total	42.177	100%	191.070	100%	436.391	100%	149.988	100%	57.689	100%	877.315	100%

Fonte: SIM/SVS/MS

FIGURA 1 – Mortalidade no Brasil, segundo causas definidas e regiões, 2004.

A hipertensão arterial sistêmica é definida como a elevação da pressão arterial acima de 140/90 mmHg (Chobanian et al., 2003), valores estes que estão de acordo com as IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (Nobre et al., 2002).

A hipertensão arterial sistêmica crônica é fator de risco estabelecido para as doenças cardio-vasculares, cérebro-vasculares e renais (V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, 2006). Elevações agudas da pressão arterial (PA) são conhecidas como crises hipertensivas e podem resultar em danos aos órgãos-alvo com significativa morbidade (Nobre et al., 2002). O primeiro relato do termo crise hipertensiva no MEDLINE data de 1937 (Beer et al., 1937) e até 1996 não havia um consenso sobre o significado correto do termo. A divisão da crise hipertensiva em emergência hipertensiva e urgência hipertensiva só foi definida em 1997 no relatório do VI Joint National Committee on Prevention Detection, and Treatment of High Blood Pressure (VI JNC, 1997). Essa é a classificação utilizada atualmente (Marik e Varon, 2007).

Na crise hipertensiva, uma urgência ou emergência configura-se quando a elevação dos níveis pressóricos está acompanhada de sintomas que caracterizam uma complicação hipertensiva aguda necessitando adequada avaliação clínica e pronta intervenção (V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, 2006). Pressão arterial sistólica (PAS) maior que 179 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) maior que 109 mmHg, usualmente configuram uma crise hipertensiva (Chobanian et al., 2003 Higa et al., 2004; Marik e Varon, 2007).

A distinção entre urgência e emergência hipertensiva é importante na formulação do plano terapêutico. As graves elevações da pressão arterial (PA) são classificadas como emergência hipertensiva na presença de danos agudos aos órgãos alvos e como urgência hipertensiva na ausência destes danos (Nobre et al., 2002).

Consensos de especialistas (Nível de evidência 3) (Phillips et al., 1998) relatam que pacientes com urgência hipertensiva devem ter sua PA reduzida entre 24 a 48 horas (Diretrizes Brasileiras, 2006; Marik e Varon, 2007), com monitoração inicial a cada 30 minutos (Diretrizes Brasileiras, 2006). Salvo em casos em que há risco de

morte iminente, como no caso de edema pulmonar agudo e dissecação da aorta, não se deve retornar a PA ao normal em poucos minutos, esta deve ser diminuída em 20 a 25% nas primeiras quatro horas, até chegar a uma PA de 140/90 mmHg nas próximas 12 a 48 horas (Valdés e Roessler, 2002).

As urgências hipertensivas representam um dos mais importantes eventos que ocorrem no ambulatório e nos pronto-socorros. Também nestas situações os pacientes devem ser avaliados com anamnese e exame físico detalhados.

O controle da pressão arterial nas urgências hipertensivas é feito com fármacos de utilização oral ou sublingual e as medicações devem ter ação curta e devem ser oferecidas em várias doses (Marik e Varon, 2007).

Entre os principais fármacos utilizados em urgências hipertensivas estão o captopril (inibidor da enzima conversora de angiotensina) e a nifedipina (bloqueador de canal de cálcio) (V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2006).

O captopril tem como principal mecanismo de ação hipotensor a diminuição da produção da angiotensina II. Do ponto de vista hemodinâmico os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) promovem diminuição da pressão arterial por diminuírem a resistência periférica (Prado et al., 1995). Entre seus efeitos colaterais estão: tosse, reações alérgicas cutâneas, alterações do paladar e proteinúria (Amaral e Carneiro, 1996).

A nifedipina é um fármaco do grupo das diidropiridinas, cuja atividade depende do bloqueio seletivo de canais de cálcio localizados na membrana das células musculares lisas vasculares (Staessen et al., 2000). Opõe-se aos fenômenos Ca^{2+} dependentes, nomeadamente o acoplamento da adenosina trifosfato (ATP) para o processo de transmissão de energia necessária para a contração do músculo liso determinando, deste modo, vasodilatação arteriolar e venosa (Staessen et al., 2000).

Reduções graves e súbitas descontroladas na pressão arterial acompanham a administração da nifedipina e podem precipitar eventos cerebrais (Hirschl et al., 1996; Sanchez et al., 1999), renais e isquemia miocárdica (O'Mailia et al., 1987) que podem estar associados com desfechos fatais. Pacientes idosos com hipertensão e doença vascular são mais vulneráveis a uma diminuição rápida e descontrolada da PA (Marik e Varon, 2007).

Consensos americanos (VI JNC, 1997), canadenses (Feldman et al., 1999), europeus (Rosei et al., 2006) e brasileiros (V Diretrizes Brasileiras, 2006; Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo - CREMESP, 2003), bem como especialistas de renome em hipertensão (Messerli et al., 1991; Grossman et al., 1996; Kaplan, 2001; Rynn et al., 2005; Feldstein, 2007; Marik e Varon, 2007) posicionaram-se contra a utilização terapêutica da nifedipina em situações de urgência. Por outro lado, várias outras publicações acentuam a efetividade e segurança desta medicação nas emergências e urgências hipertensivas (Angeli et al., 1991; Gonzáles-Carmona et al., 1991; Dadkar et al., 1993; Hirschl, 1995).

Apesar de intensos estudos não há um consenso claro sobre o manejo de pacientes com elevações severas da pressão arterial (Shayne & Pitts, 2003). As conclusões descritas na literatura a respeito do uso de captopril e/ou nifedipina oral ou sublingual para emergências e urgências hipertensivas originaram-se de revisões não sistematizadas sobre o assunto, as quais incluíram trabalhos cuja metodologia, a princípio, não preenche os requisitos básicos que os permitam demonstrarem vantagens ou desvantagens no uso destas medicações.

Devido à grande frequência das emergências e urgências hipertensivas em unidades de pronto-atendimento em todo o mundo, faz-se necessário rever o poder

dos estudos realizados para se obter evidências científicas consistentes que recomendem à prática diária neles sugerida.

O estágio atual de conhecimento sobre este assunto, baseado nos trabalhos científicos produzidos até o momento, somente pode ser avaliado por meio da realização de uma revisão sistemática da literatura com a conseqüente análise (metanálise) dos dados obtidos, se possível.

As revisões sistemáticas e metanálises aplicam os princípios científicos com o objetivo de reduzir o viés sistemático e a inadequação na randomização (Higgins e Green, 2005).

Sua realização inclui, portanto uma ampla busca na literatura pelo maior número possível de ensaios clínicos controlados que avaliem a efetividade e segurança destes fármacos, agrupando os estudos relevantes em uma metanálise, com a finalidade de se conhecer qual o fármaco mais seguro e efetivo no tratamento das urgências hipertensivas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A prática baseada em evidências implica em integrar as experiências individuais com a melhor evidência clínica proveniente das revisões sistemáticas (Atallah et al., 2003). Deste modo, a elaboração da pergunta é essencial para determinar a estrutura de uma revisão sistemática, pois direciona as estratégias de busca nas bases de dados, como também a seleção dos estudos, criticando a sua relevância e validade (Counsell, 1997).

Uma questão clínica bem formulada deve ter alguns componentes-chave que devem ser colocados como critérios para selecionar estudos para revisão. Estes componentes são: o tipo de desenho de estudo, o tipo de participante, o tipo de intervenção e os tipos de desfechos de interesse (Richardson et al., 1995; Counsell, 1997).

Em geral, quanto mais precisa é a pergunta, mais específica é a revisão e, assim, ela passa a ser crucial para encontrar a evidência mais adequada para resolver o problema (Higgins et al., 2005)

Outro ponto importante é a avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados que requer análises de diferentes aspectos metodológicos. Nesse processo poderão ser utilizadas diversas escalas. Os critérios do *Handbook* (Higgins et al., 2005) avaliam a forma de alocação dos pacientes, classificando os estudos em “A”, “B”, “C” ou “D”.

Schulz et al. (1995) relatam que uma randomização adequada nos ensaios clínicos é necessária para gerar uma comparação sem viés entre os grupos.

A escala de Jadad et al. (1996) é um instrumento de avaliação que aborda itens como randomização e o mascaramento dos avaliadores e dos pacientes.

2.1 Conceitos

Uma variedade de termos têm sido aplicadas para definir o aumento agudo e súbito da pressão arterial, como por exemplo, crise hipertensiva, emergência hipertensiva e urgência hipertensiva (Slama e Modeliar, 2006). Deste modo várias situações clínicas devem ser distinguidas.

O termo crise hipertensiva não tem uma definição unânime. Para alguns autores a crise hipertensiva pode ser caracterizada como uma emergência ou urgência, dependendo se há ou não dano a órgãos-alvo (Karnik et al., 1996; Hirschl et al., 1996; VI JNC, 1997; Bales, 1999; Gökel et al., 2001).

Outros autores utilizam o termo crise hipertensiva como sinônimo de emergência hipertensiva (Biollaz et al., 1983; Facci Júnior et al., 1984; Koehler et al., 1985; Castro del Castillo et al., 1988; Dominguez e Díaz, 1988; Cristodorescu et al., 1989; Karachalios et al., 1990; Alletto et al., 1992; Bussmann et al., 1992; Varon e Marik, 2000).

Uma emergência hipertensiva é caracterizada por um aumento súbito da pressão arterial associada com lesão em órgão-alvo, principalmente no sistema nervoso central, coração, rins e grandes vasos arteriais (Calhoun e Oparil, 1990; Slama e Modeliar, 2006).

Urgências hipertensivas são definidas como uma elevação da pressão diastólica acima de 120 mmHg sem evidência de lesões à órgãos-alvo (Abdelwahab et al., 1995; Varon e Marik, 2000; Cherney e Strauss, 2002; Chobanian et al., 2003) e que requerem redução da PA em 24 horas. Já de acordo com Varon e Marik (2000), uma PAD acima de 110 mmHg configura uma urgência hipertensiva.

2.2 Classificação

Podemos classificar as principais urgências e emergências hipertensivas de acordo com o quadro abaixo:

QUADRO 1 – Principais emergências e Urgências Hipertensivas

Emergências hipertensivas
<p>Cerebrovasculares Encefalopatia hipertensiva Acidente vascular encefálico Hemorragia subaracnóidea Hemorragia intracerebral Hipertensão maligna (presença de papiledema) Epilepsia</p> <p>Cardíacas Angina pectoris instável Aneurisma dissecante de aorta Insuficiência coronariana aguda Infarto agudo do miocárdio Edema pulmonar agudo</p> <p>Outras causas Excesso de produção de catecolaminas Feocromocitoma Interação de fármacos e alimentos com inibidores da monoamina oxidase (IMAO) Sangramento pós-operatório Trauma Crânioencefálico Pré-eclâmpsia e Eclâmpsia Uremia por qualquer causa Ansiedade com hiperventilação</p>
Urgências hipertensivas
<p>Hipertensão acelerada (hemorragias e exudatos duros, sem papiledema) Efeito rebote após suspensão de medicação hipotensora Queimaduras extensas Hipertensão em pós-operatório</p>

* Adaptado de: Blumeneld e Laragh, 2001; Furtado et al., 2003; Slama e Modeliar, 2006.

2.3 Epidemiologia

As crises hipertensivas (urgências e emergências) são ocorrências clínicas que elevam a pressão arterial podem representar 25% a 27,5% de todos os atendimentos hospitalares de urgência (Blumenfeld e Laragh, 2001; Cherney e Strauss, 2002; Rynn et al., 2005; Feldstein, 2007).

As urgências hipertensivas compreendem cerca de 76% das crises hipertensivas (Blumendfeld e Laragh, 2001).

Atualmente cerca de 1% dos pacientes com hipertensão arterial sistêmica desenvolvem uma crise hipertensiva em algum período de suas vidas (Cherney e Strauss, 2002; Varon e Marik, 2003; Slama e Modeliar, 2006; Feldstein, 2007).

Em um estudo retrospectivo brasileiro (Martin et al., 2004) que avaliou 26.429 pacientes maiores de 18 anos de uma unidade de emergência. A prevalência de crise hipertensiva, que caracteriza urgências e emergências foi de 449 pacientes. Destes, 271 eram urgências hipertensivas e 178 eram emergências hipertensivas. Das urgências hipertensivas 150 ocorreram em homens e 121 ocorreram em mulheres.

As crises hipertensivas podem ocorrer em qualquer idade. Pode afetar neonatos com hipoplasia congênita da artéria renal; crianças com glomerulonefrite aguda; jovens grávidas com eclâmpsia ou idosos com estenose aterosclerótica da artéria renal. Estes indivíduos não estão necessariamente acostumados com elevações significantes na pressão arterial e podem apresentar sinais e sintomas com níveis pressóricos muito mais baixos do que aqueles pacientes com hipertensão crônica (Bales, 1999).

É importante enfatizar que a distinção clínica entre urgência e emergência hipertensiva depende, sobretudo, da presença de danos agudos à órgãos-alvo, mais do que os níveis absolutos da pressão arterial (Varon e Marik, 2003). Uma avaliação

clínica completa pode ser a base do diagnóstico diferencial que indicará o ambiente necessário para o tratamento (unidade de tratamento intensivo, enfermaria ou ambulatório), os fármacos de escolha, bem como a velocidade de redução da pressão sangüínea (Valdés e Roessler, 2002).

2.4 Fisiopatologia

A pressão arterial é produto do débito cardíaco e da resistência vascular periférica: $PA=DC \times RVP$ (Blumenfeld e Laragh, 2001).

Os fatores que levam a uma rápida e grave elevação da PA em pacientes com crise hipertensiva são pobremente entendidos. A rapidez no desenvolvimento sugere um fator gatilho sobreposto ou uma hipertensão pré-existente (Marik e Varon, 2007).

Entre os fatores gatilho estão: dor, descontinuação de fármacos, anestésicos, distensão urinária, uso descontínuo de fármacos antihipertensivos, hipercapnia, acidose, hipoglicemia, stress, imobilização do paciente, mudança de decúbito (Slama e Modeliar, 2006). Ainda entre os fatores etiológicos da elevação da pressão arterial temos a hipertensão renovascular, lesão do parênquima renal, glomerulonefrites, tumores secretores de renina, esclerodermia, collagenases, ingestão de drogas (cocaína, anfetamina, dietilamida do ácido lisérgico - LSD), pré-eclâmpsia e eclâmpsia, feocromocitoma e traumatismo craniano (Calhoun e Oparil, 1990; Slama e Modeliar, 2006).

Fisiologicamente, uma crise hipertensiva pode ser iniciada devido a um (Blumenfeld e Laragh, 2001):

- aumento abrupto na resistência vascular sistêmica relacionada à vasoconstrictores humorais (angiotensina II, vasopressina, norepinefrina);
-

- aumento no volume intravascular ou ambos.

Sob condições normais, o sistema renina-angiotensina-aldosterona têm um papel central na homeostase da pressão arterial. A superprodução de renina pelos rins estimula a formação de angiotensina II, um potente vasoconstrictor. Conseqüentemente, a resistência vascular periférica e a pressão arterial aumentam (Blumenfeld e Laragh, 2001).

A súbita elevação da PA também gera mecanismos de dano endotelial, levando ao aumento da permeabilidade, ativação da cascata de coagulação e plaquetas e à deposição de fibrinas. Com a elevação da PA, segue o dano endotelial e necrose fibrinóide das arteríolas. O dano vascular leva ao depósito de plaquetas e de fibrina e à quebra da função auto-regulatória normal. No rim, a redução de fluxo arteriolar resulta em isquemia com estímulo à liberação de vasoconstrictores. Este processo resulta em isquemia e liberação de mediadores, gerando ciclo vicioso que perpetua o dano (Calhoun e Oparil, 1990; Marik e Varon 2007).

Como uma forma de compensação, após uma mudança brusca na pressão arterial, o fluxo sanguíneo para o cérebro é mantido em nível relativamente constante através da auto-regulação. Quando este mecanismo falha, sinais e sintomas clínicos de isquemia cerebral estão evidentes. Em indivíduos normotensos e hipertensos crônicos a auto-regulação é perdida quando a pressão arterial média (MAP) diminui mais de 25% em relação à MAP de repouso (Kaufman e Schneider, 2000).

Podemos afirmar, portanto, que o aumento progressivo da pressão arterial leva à perda dos mecanismos auto-regulatórios hemodinâmicos regionais e/ou sistêmicos e, dessa maneira, dependendo do órgão comprometido, ao surgimento de sintomas específicos (Kaufman e Schneider, 2000).

2.5 Avaliação Diagnóstica

Na avaliação diagnóstica inicial a triagem deverá ser capaz de identificar a causa que precipitou a súbita elevação da pressão arterial e prevenir o surgimento de danos aos órgãos alvos (Calhoun e Oparil, 1990; Thacker e Jahnigen, 1991; Marik e Varon, 2007).

O foco na história clínica, que inclui o uso de qualquer medicação deverá ser obtido. Em pacientes com hipertensão arterial sistêmica diagnosticada devem ser obtidas informações sobre sua história hipertensiva (medicação, posologia, duração da hipertensão, gravidade, nível de controle e tempo decorrido desde a última dose), fator importante antes de iniciar o tratamento da crise hipertensiva. Perguntas sobre afecções agudas ou crônicas pré-existentes devem ser feitas. Informações sobre o uso de drogas como anfetaminas, cocaína e IMAO são de extrema importância (Calhoun e Oparil, 1990; Bales, 2001; Feldstein, 2007; Marik e Varon, 2007).

A confirmação da PA deve ser obtida pela utilização do aparelho de pressão, aferida em ambos os braços, com manguitos de tamanhos apropriados, em posição sentada e em pé (Thacker e Jahnigen, 1991; Slama e Modeliar, 2006; Marik e Varon, 2007). Um tamanho do manguito inadequado pode mostrar uma PA elevada artificialmente em indivíduos obesos (Slama e Modeliar, 2006; Marik e Varon, 2007). Além disso, a aferição em ambos os braços ajuda a afastar possibilidade de doença arterial obstrutiva (Thacker e Jahnigen, 1991; Oigman, 2003). De acordo com Abdelwahab et al (1995), exemplos de urgência hipertensiva incluem hipertensão diastólica grave (PA>120 mmHg).

O exame físico deve identificar evidências de danos aos órgãos-alvo pela mensuração do pulso em todas as extremidades; ausculta dos pulmões para evidência de edema pulmonar, sopros ou galopes do coração e sons incomuns das artérias

renais; realização de exame neurológico e fundoscopia (Feldstein, 2007; Marik e Varon, 2007).

De acordo com Oigman (2003), a fundoscopia auxilia em distinguir entre urgência hipertensiva (procurar por vasos saudáveis, sem espasmo e sem exsudatos) e emergência (procurar por edema de papila, exsudatos duros e hemorragias). O exame ocular também pode mostrar evidência de retinopatia avançada com mudanças arteriolares, exsudato e hemorragias ou papiledema levando a identificação de encefalopatia hipertensiva (Marik e Varon, 2007).

Cefaléia e níveis de consciência alterada também são manifestações usuais de encefalopatia hipertensiva, que representa uma emergência hipertensiva (Bales, 2001; Marik e Varon, 2007). Hemorragia subaracnóidea deve ser considerada em paciente com cefaléia súbita e grave (Marik e Varon, 2007). Se alterações neurológicas estiverem presentes deve-se considerar a realização de uma tomografia computadorizada (Varon e Marik, 2003).

A avaliação cardíaca ajuda a identificar angina ou infarto do miocárdio com o foco de qualquer sintoma atípico como dispnéia, tosse ou fadiga, que podem ser negligenciados (Marik e Varon, 2007).

Exames complementares para distinguir uma urgência de uma emergência hipertensiva devem incluir: análise da urina para verificar proteinúria e hematúria; análise do esfregaço de sangue periférico para examinar se há presença de esquizócitos (sugere hemólise); exames bioquímicos (uréia e creatinina), para investigação de azotemia ou insuficiência renal, eletrocardiograma para detecção de hipertrofia ventricular esquerda, isquemia ou infarto do miocárdio (Blumenfeld e Laragh, 2001; Oigman, 2003). Bales (2001) e Calhoun e Oparil (1990) ainda indicam a realização de raio-X de tórax para verificar a presença de edema pulmonar. No raio-X

de tórax também é possível verificar a presença de alargamento do mediastino, o que pode indicar uma dissecção da aorta (Bales, 2001).

Com base nesta avaliação, a clínica deveria ser capaz de distinguir uma urgência hipertensiva de uma emergência hipertensiva e formular o subsequente plano de teste de diagnóstico e tratamento (Marik e Varon, 2007).

2.6 Tratamento das urgências hipertensivas

Salvo em situações em que há risco eminente de morte, como no caso de edema pulmonar agudo e dissecção da aorta, não se deve retornar a PA ao normal em poucos minutos (Valdés e Roessler, 2002).

Após determinada se a ocorrência é uma urgência hipertensiva a abordagem deve ser feita com o uso de fármacos orais e a diminuição da pressão arterial deve ser realizada de forma gradual em um período de 6 a 24 horas (Chobanian et al., 2003; Kjeldsen et al., 2001; WHO/ISH, 2003; Woisetschläger et al., 2006). Quedas bruscas e graves na PA podem não ser compensadas pela autorregulação, o que acarreta uma diminuição do fluxo sanguíneo para órgãos vitais como o cérebro, rins e coração podendo causar complicações isquêmicas (Rynn et al., 2005).

O VII JNC sugere que nas urgências hipertensivas a pressão arterial seja reduzida em torno de 25%, em duas horas, não atingindo menos que 160/100 mmHg em 6 horas (Chobanian et al., 2003).

São várias os fármacos empregados mundialmente para tratamento das urgências hipertensivas (tabela 1) entre as mais utilizadas estão a **nifedipina** (Opie e Jennings, 1985; Isles et al., 1986; Pujadas et al., 1987; Moritz et al., 1989; Sechi et al., 1989; Dondici Filho et al., 1991; Komsuoglu et al., 1991; Mansur Ade et al., 1991; Perez et al., 1991; Pascale et al., 1992; Mc Donald et al., 1993; Misra et al., 1993; Vázquez

Vigoa et al., 1993; Florez Gonzalez et al., 1996; Agurto Lescano et al., 1997; Damasceno et al., 1997; Gemici et al., 1999; Gemici et al., 2003;), **captopril** (Opie e Jennings, 1985; Pujadas et al., 1987; Moritz et al., 1989; Komsuoglu et al., 1991; Perez et al., 1991; Pascale et al., 1992; Misra et al., 1993; Vázquez Vigoa et al., 1993; Agurto Lescano et al., 1997; Damasceno et al., 1997; Gemici et al., 1999; Olmedo Canchola et al., 2000; Gemici et al., 2003; Lima et al., 2005; Woisetschläger et al., 2006), **clonidina** (Dondici Filho et al., 1991; Pascale et al., 1992; Florez Gonzalez et al., 1996), **labetalol** (Mc Donald et al., 1993), **nicardipina** (Komsuoglu et al., 1991; Habib et al., 1995) e **uradipil** (Woisetschläger et al., 2006).

TABELA 1 – Agentes orais para o tratamento de urgências hipertensivas

Fármaco	Mecanismo de ação	Dose (mg)	Observações
Captopril	Inibidor ECA – diminui a atividade simpatomimética; aumenta aldosterona II, e bradicininas	25-50	Administração oral ou SL. Resposta inicial 15-30 minutos, com efeito máximo: entre 30-90 minutos. Queda acentuada na PA de pacientes com depleção de volume. Não recomendado em pacientes com estenose da artéria renal.
Clonidina	Antagonista α	0,1-0,4	Administração oral. Resposta em 30 minutos. Efeito máximo: entre 1-4 horas. Pode causar sonolência, vertigem e xerostomia.
Labetalol	Bloqueador α e β – inibição simpatomimética	200-1200	Administração oral. Efeito inicial em 30 minutos. Efeito máximo 1-2 horas. Não pode ser utilizado em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca congestiva e bradicardia. Possibilidade de hipotensão ortostática.
Nicardipina	BCC	30	Administração oral ou SL. Causa pequeno aumento na taxa cardíaca e produz uma queda na PA mais lenta e prolongada em relação à nifedipina. Pode causa hipotensão e rubor.
Nifedipina	BCC	5-10	Administração oral. Efeito máximo em 30 minutos. Pode causar taquicardia reflexa, rubor e hipotensão grave com seqüelas.

SL-sublingual; BCC-bloqueador de canal de cálcio; ECA-enzima conversora da angiotensina.

*Adaptado de Thacker e Jahnigen (1991); Grossman e Messerli (1999); Vidt (2001).

Bloqueadores de canal de cálcio

A nifedipina é um bloqueador de canal de cálcio do grupo das diidropiridinas com potente ação coronária e efeitos vasodilatadores periféricos. Este fármaco exerce seu efeito na musculatura vascular lisa e cardíaca pela inibição do influxo dos íons cálcio através dos canais de cálcio lentos resultando numa dilatação das artérias coronárias e sistêmica (Rang et al., 1997; Kaufman e Schneider, 2000). A vasodilatação arterial com a nifedipina é mais pronunciada em vasos com grau mais elevado de constrição, o que explica porque o grau de redução da PA é proporcional à pressão pré-tratamento. Apesar de todos os bloqueadores do canal de cálcio terem sua ação nos canais lentos de cálcio, eles diferem no grau de seletividade e efeitos fisiológicos resultantes na musculatura vascular lisa, miocárdio e condução cardíaca. A nifedipina tem um efeito mais pronunciado na resistência vascular periférica e débito cardíaco que o diltiazem ou verapamil (Kaufman e Schneider, 2000).

A nifedipina usada por via oral ou sublingual apresenta uma redução da pressão arterial significativa entre cinco a dez minutos, seu pico de efeito ocorre aos 30-60 minutos e tem uma duração de ação de cerca de 6 horas (Grossman et al., 1996). A redução pressórica atingida correlaciona-se diretamente com a pressão arterial prévia ao tratamento (Gilford, 1991).

Na literatura se observa dicotomia em relação às vantagens ou desvantagens da administração oral ou sublingual da nifedipina.

Guazzi et al. (1977) avaliaram as duas vias de absorção em 26 pacientes. Seus resultados mostraram que a nifedipina administrada por via oral iniciava seu efeito hipotensor entre 20 a 25 minutos e com a administração sublingual este efeito se iniciava entre cinco a oito minutos. Apesar disso as duas vias apresentaram igual efeito hipotensor.

Diker et al. (1992) avaliaram 95 pacientes comparando a administração oral e sublingual de nifedipina quanto ao início da ação hipotensora, alcance da redução da PA e máxima redução da PA e não encontraram diferenças significantes entre as duas vias de administração. Ainda de acordo com Grossman et al. (1996) a via de administração não modifica seus efeitos clínicos.

Heller et al. (1989), em um estudo com 15 pacientes, concluíram que a via de administração sublingual resulta em uma absorção “incompleta” em relação à nifedipina administrada por via oral.

Com relação às doses administradas para a nifedipina existe uma correlação entre as doses de 5 mg e 10 mg e o decréscimo da pressão arterial sistólica e diastólica (Mahraraj et al., 1992), porém esta relação não é verdadeira para a redução da pressão arterial diastólica quando as doses de 10 mg e 20 mg são comparadas (Ellrodt et al., 1985).

A nifedipina tem sido utilizada no tratamento do paciente em crise hipertensiva (Huysmans et al., 1983; Spah e Grosser, 1988; Atallah et al., 1990; González-Carmona et al., 1991; Komsuoglu et al., 1992; Materson et al., 1995; Staessen et al., 2000) em virtude de sua efetividade, segurança (Atallah et al., 1990; Angeli et al., 1991; Gonzáles-Carmona et al., 1991; Dadkar et al., 1993; Hirschl et al., 1996; Staessen et al., 2000) e baixo custo, quando comparada a outras medicações anti-hipertensivas.

A efetividade e segurança da nifedipina na gestação foram avaliadas por Atallah et al. (1990) e Mesquita et al. (1995). Os autores compararam o uso da hidralazina 5 mg e da nifedipina 5 mg em crises hipertensivas na gestação concluindo que a utilização da nifedipina em doses menores que 10 mg e 20 mg é uma alternativa efetiva e segura nestes casos.

Os efeitos adversos da nifedipina seriam causados por três mecanismos primários básicos: queda incontrolável da pressão arterial, taquicardia reflexa com excessiva liberação de catecolaminas e pelo fenômeno de “seqüestro” (Kaufman e Schneider, 2000). Neste último mecanismo, uma queda repentina da pressão arterial é seguida por taquicardia reflexa e liberação de catecolaminas podendo ocorrer sequestro de sangue de órgãos vitais enquanto aumenta o trabalho cardíaco e a demanda de oxigênio, sequencia esta que pode precipitar um acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio, especialmente em pacientes com doença vascular pré-existente (Kaufman e Schneider, 2000).

Após a publicação de artigo de revisão no Journal of the American Medical Association (JAMA) (Grossman et al., 1996), o uso deste fármaco nas emergências e urgências hipertensivas tem sido alvo de acirradas críticas, em virtude de efeitos adversos graves (Nobile-Orazio e Sterzi, 1981; Aromatório et al., 1985; Zangerle e Wolford, 1985; O'Maillia et al., 1987; Watcher, 1987; Leavit et al., 1988; Spah e Grosser, 1988; Shéttigar e Lougani, 1989; Schwartz et al., 1990; González-Carmona et al., 1991; Komsuoglu et al., 1992; Impey, 1993; Grossman et al., 1996), geradores de alta morbimortalidade.

Atualmente consensos americanos (VI JNC, 1997), canadenses (Feldman et al., 1999), europeus (Rosei et al., 2006) e brasileiros (V Diretrizes Brasileiras, 2006; CREMESP, 2003), bem como especialistas de renome em hipertensão (Grossman et al., 1996; Kaplan, 2001; Rynn et al., 2005; Feldstein, 2007; Marik e Varon, 2007) posicionaram-se contra a utilização terapêutica da nifedipina sublingual em crise hipertensiva.

O estágio atual de conhecimento sobre este assunto, baseado nos trabalhos científicos produzidos até o momento, pode ser melhor avaliado por meio da

realização de uma revisão sistemática da literatura incluindo ensaios clínicos randomizados com a conseqüente análise (metanálise) dos dados obtidos, se possível. Faz-se necessária uma revisão da qualidade dos estudos realizados para se obter evidências científicas consistentes que recomendem à prática diária neles sugerida, pois a revisão sistemática representa o grau de evidência “A” na tomada de decisões (Phillips et al., 1998).

A nicardipina também pertence à família das dihidropiridinas. Ela é um vasodilatador arterial sem atividade inotrópica negativa e pode ser utilizada para emergências hipertensivas, hipertensão perioperatória e controle da hipertensão durante anestesia (Rynn et al., 2005). Seus efeitos colaterais são semelhantes a outros bloqueadores de canal de cálcio e incluem cefaléia, rubor, vertigem, hipotensão e taquicardia (Rynn et al., 2005). A taquicardia reflexa, requer monitoramento rotineiro, particularmente nos pacientes com afecções coronárias ou com risco de sangramento gastrointestinal (Rynn et al., 2005; Slama e Modeliar, 2006).

Inibidores da enzima conversora de angiotensina

O captopril é um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA). Os inibidores da ECA diminuem os níveis de angiotensina II circulante, um potente vasoconstritor endógeno (Kaufman e Schneider, 2000; Rynn et al., 2005).

Os inibidores da ECA se ligam aos íons Zn^{2+} contidos na enzima conversora da angiotensina inibindo-a e bloqueando a transformação de angiotensina I em angiotensina II, mediadora da vasoconstricção. A ECA também é uma quininase, portanto também determina a inibição da degradação da cinina, com aumento da concentração de bradicinina e vasodilatação periférica seguindo-se a síntese e liberação de prostaglandina (Mangrella et al., 1998).

Uma das vantagens do captopril é a ausência de taquicardia reflexa, o que é visto frequentemente com outros vasodilatadores (Kaufman e Schneider, 2000). O efeito hipotensor inicial do captopril pode ser particularmente pronunciado se o paciente está recebendo diuréticos, mas usualmente não é excessivo, a menos que o paciente esteja com depleção de volume (Kaufman e Schneider, 2000).

A efetividade relacionada à dose administrada mostra que a redução da pressão arterial é dose-dependente nas urgências hipertensivas (Castro del Castillo et al., 1988; Hviid et al., 1995). Castro del Castillo et al., (1988) e Hviid et al. (1995) avaliaram 41 pacientes que receberam 12,5 mg ou 25 mg de captopril sublingual. No primeiro estudo 66% dos pacientes responderam à dose de 12,5 mg enquanto que uma dose adicional de 12,5 mg foi necessária para reduzir a PA em outros 29% dos pacientes. Apenas dois pacientes foram não responsivos. Hviid et al. (1995) compararam as doses de 25 mg e 50 mg em 18 pacientes e concluíram que elas foram efetivas em 62,5% e 83% dos casos respectivamente e que a ação hipotensora era mais duradoura com a dose de 50 mg.

A via de administração (oral ou sublingual) foi avaliada por Dessi-Fulgheri et al. (1987) que ministrou 50 mg de captopril para 40 pacientes com hipertensão. Os autores mensuraram a redução da pressão arterial, a atividade da renina plasmática e quantificaram a enzima conversora de angiotensina concluindo que não há diferenças significantes entre as duas vias de administração.

Já Veloz et al. (data desconhecida, Sociedade Ecuatoriana de Cardiologia) avaliou 22 pacientes com a mesma dosagem e as vias de administração oral e sublingual. Foram monitoradas a pressão arterial, a frequência cardíaca a cada 10 minutos durante 1 hora além de monitoração contínua de derivação CM-5. Os resultados mostraram que o uso de captopril via oral foi efetivo e seguro na maioria dos

pacientes enquanto que com a via sublingual somente houve resposta em metade dos pacientes.

Em relação aos efeitos colaterais dos inibidores da ECA, estes incluem hipotensão, hipercalemia, angioedema, tosse e rash cutâneo (Rynn et al., 2005).

Falência renal aguda tem ocorrido em alguns pacientes após a administração de captopril, particularmente naqueles com estenose da artéria renal (Kaufman e Schneider, 2000). Entretanto, de acordo com “The National Kidney Foundation Clinical Practice Guidelines for hypertension” os inibidores da ECA ainda são os fármacos de escolha para tratamento de doentes renais crônicos diabéticos e não diabéticos com razão proteína/creatinina maior ou igual a 200 mg/g. Esta conduta também está baseada nos resultados do estudo AASK - African American Study of Kidney Disease and Hypertension (Toto, 2005; Sarafidis et al., 2006).

A maior parte dos efeitos adversos está ligada diretamente à ação farmacológica principal dos inibidores da ECA. Estes efeitos indesejáveis são amplamente previsíveis e dose-dependente e assumem maior relevância quando estão associados à grave comprometimento cardíaco, sobretudo na politerapia com diuréticos de alça e/ou digitálicos (Mangrella et al., 1997).

Mangrella et al. (1997) monitorou pacientes em uma unidade de terapia intensiva (UTI) em relação aos efeitos adversos dos inibidores da ECA (captopril, lisinopril e enalapril). Os efeitos adversos documentados foram: cefaléia (33%), disgeusia (17%), exantema (17%), diarreia, vertigem, xerostomia e rubor com 8% cada. Quando considerado o captopril isoladamente, os efeitos adversos foram: disgeusia (11%), exantema (11%), cefaléia (8,5 %) e rubor (8%). Os autores ainda propõem uma classificação para os efeitos adversos dos inibidores da ECA (quadro 2).

QUADRO 2 – Classificação dos efeitos adversos dos inibidores da ECA, de acordo com Mangrella et al., 1997.

<i>Efeitos indesejáveis próprios da classe</i>
1. hipotensão arterial (em geral na primeira dose)
2. comprometimento da função renal (hiperazotemia, hipercreatininemia)
3. tosse
4. angioedema (sobretudo nos olhos e boca)
<i>Outras reações adversas</i>
5. rash cutâneo
6. discrasia sangüínea (neutropenia, etc)
7. úlceras bucais
8. disgeusia (alterações do paladar)
9. proteinúria

Vários fármacos têm sido utilizadas para o tratamento das urgências hipertensivas, porém até o momento não havia evidências científicas suficientes sobre o melhor fármaco a ser empregado neste caso.

O nível hierárquico da evidência é diretamente proporcional ao poder estatístico do estudo, desta forma os diferentes desenhos de estudo são assim estruturados (Summerskill, 2001; Atallah, 2003):

- I - Revisão Sistemática
- II - Megatrial (>1.000) pacientes
- III - Ensaio clínico randomizado
- IV - Estudo coorte
- V - Estudo caso-controle
- VI - Série de casos

Os graus de recomendação para a prática clínica também obedecem a uma hierarquia similar. O grau de recomendação é “A”, quando existem evidências

suficientemente fortes para tal, e há então consenso entre especialistas. O grau de recomendação é “B”, quando há evidências não definitivas. Em geral, essas recomendações são baseadas em pequenos ensaios clínicos, estudos coorte, casos-controle ou série de casos. Em situações em que se quer contra-indicar uma conduta, além da classificação pelo nível de evidência, o grau de recomendação é “C” (Atallah, 2003).

Apesar de existir um grau de recomendação “A” quanto ao abandono do uso da nifedipina, há necessidade de se buscar se há evidências científicas consistentes que recomendem à prática de uma medicação em detrimento de outras para o tratamento das urgências hipertensivas. Deste modo foi realizada uma revisão sistemática incluindo apenas estudos clínicos randomizados para se obter uma metanálise a fim de que o resultado represente o melhor nível de evidência científica.

Cabe ressaltar que toda recomendação de uma conduta, mesmo que seja classificada como nível I de evidência, deve levar em consideração o caso específico de cada paciente e o contexto em que se trabalha e, nesse ponto, a experiência de cada profissional da saúde é fundamental (Atallah, 1999).

3 MÉTODOS

3.1 OBJETIVOS

3.1.1 Pergunta clínica

Em urgências hipertensivas qual o hipotensor arterial (bloqueadores de canal de cálcio ou inibidores da enzima conversora de angiotensina) de uso oral ou sublingual é mais efetivo e seguro.

3.1.2 Objetivo geral

Avaliar a efetividade e segurança do uso oral ou sublingual de bloqueadores de canal de cálcio (BCC) e inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) no tratamento das urgências hipertensivas.

3.1.3 Objetivos específicos

- Verificar se o uso oral ou sublingual de BCC reduzem a mortalidade, morbidade ou pressão arterial em comparação ao uso oral ou sublingual de iECA ou de outros fármacos hipotensores em pacientes com urgências hipertensivas.
- Verificar se o uso oral ou sublingual de BCC reduzem a mortalidade, morbidade ou pressão arterial em comparação ao não tratamento.
- Verificar se o uso oral ou sublingual de iECA reduzem a mortalidade, morbidade ou pressão arterial em comparação ao não tratamento.

3.2 Hipótese

A hipótese proposta foi: O uso oral ou sublingual de captopril (inibidores da enzima conversora de angiotensina) é uma medicação mais efetiva e segura no tratamento das urgências do que o uso da nifedipina (bloqueadores de canal de cálcio).

A estratégia da revisão sistemática, seguiu o seguinte algoritmo:

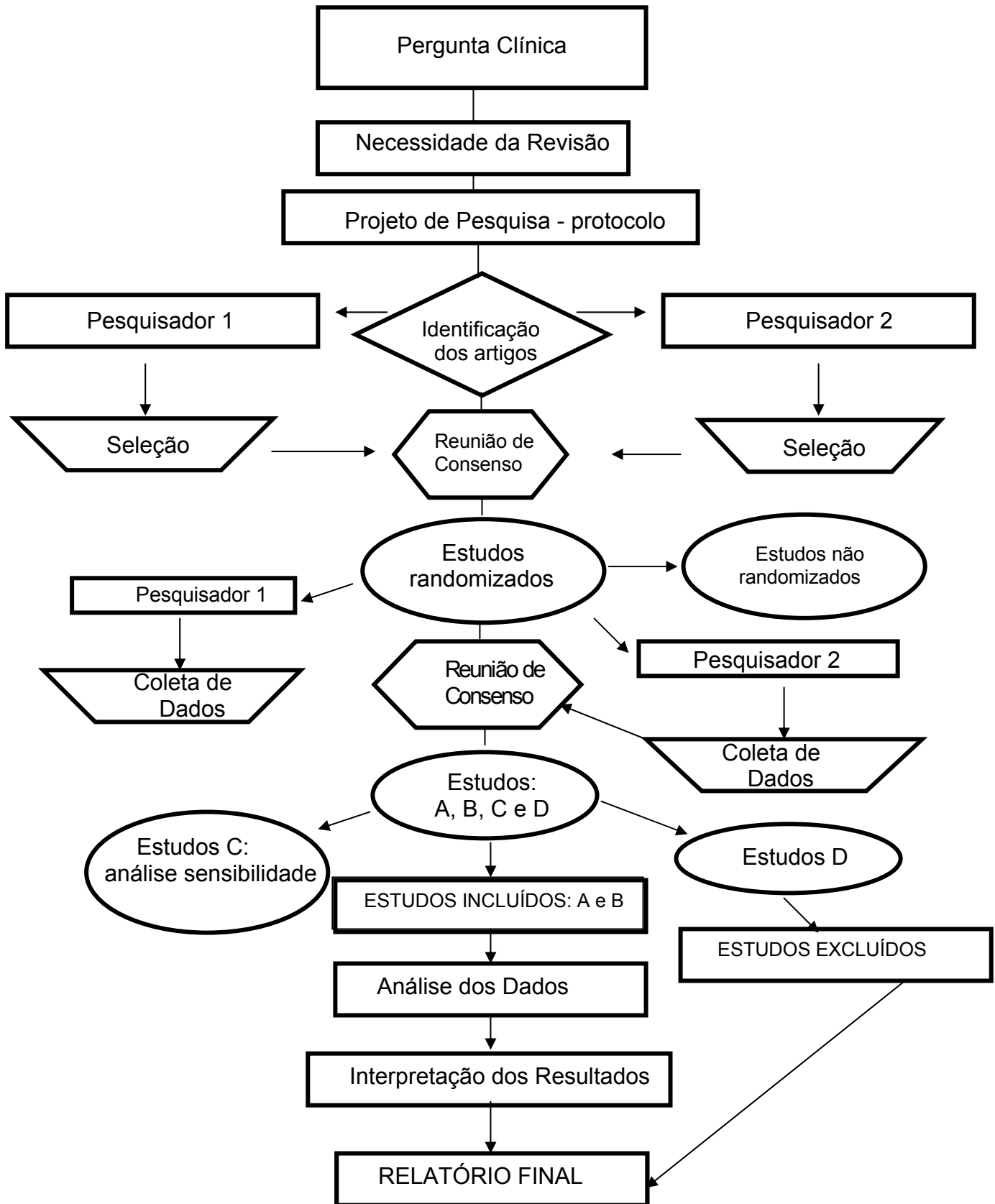


FIGURA 2 – Algoritmo Revisão Sistemática

3.3 Delineamento do estudo:

Revisão sistemática da literatura de ensaios clínicos randomizados.

3.4 Local

Centro Cochrane do Brasil;

Pós-graduação em Medicina Interna e Terapêutica, Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

3.5 Amostra

Foram incluídos todos os estudos encontrados com a estratégia de busca detalhada em “*estratégia de busca dos estudos*” e que preencheram os critérios de inclusão.

3.6 Critérios de inclusão

3.6.1 Tipos de estudos

Foram incluídos todos os ensaios clínicos randomizados envolvendo um ou mais fármacos dos grupos: bloqueador de canal de cálcio ou inibidor da enzima conversora de angiotensina no tratamento de urgências hipertensivas.

3.6.2 Tipos de participantes

Indivíduos acima de 18 anos de idade com elevação da pressão diastólica acima de 110 mmHg, sem evidência de lesão aguda aos órgãos-alvo, com diagnóstico de urgência hipertensiva (Kaplan, 1994; Pascale e Zampaglione, 1994; Hirschl, 1995; Amaral et al., 1996; Varon e Marik, 2000; Valdés e Roessler, 2002; Higa et al., 2004; V Diretrizes Brasileiras, 2006).

3.6.3 Tipos de intervenções

Bloqueadores de canal de cálcio (grupo das diidropiridinas, ex: nifedipina, nicardipina, isradipina, amlodipina, felodipina, nimodipina) e inibidores da enzima conversora de angiotensina (inibidores da ECA com grupo sulfidril, ex.:captopril, fentiapril, pivalopril, zofenopril, alacepril; inibidores da ECA com grupo dicarboxílico, ex: enalapril, lisinopril, benazepril, quinapril, moexipril, ramipril, spirapril, perindopril, indolapril, pentopril, indalapril, cilazapril; inibidores da ECA com grupo fosfato: fosinopril) (Hardman e Limbird, 1996), dados referentes à dose e duração da terapia foram considerados.

As comparações de interesse foram:

- 1) bloqueadores de canal de cálcio *versus* inibidores da enzima conversora de angiotensina
 - 2) inibidores da enzima conversora de angiotensina *versus* placebo, nenhum tratamento ou outras classes de fármacos.
 - 3) bloqueadores de canal de cálcio *versus* placebo; nenhum tratamento ou outras classes de fármacos.
-

3.6.4 Desfechos Avaliados:

Desfechos primários

Qualquer dos desfechos a seguir que se evidenciem **em até 24 horas** após a administração dos fármacos de interesse:

1. Mortalidade:
 - Por causas cardiovasculares;
 - Mortalidade por qualquer causa;
 - Mortalidade por efeito adverso da medicação utilizada;
2. Qualquer efeito adverso relatado nos estudos incluídos.
3. Proporção de indivíduos com redução da PA nas primeiras 4 e 24 horas.
4. Proporção de indivíduos com PA menor do que 140X90 mmHg em 24 horas.
5. Redução obtida na pressão sistólica – PAS (em mmHg);
6. Redução obtida na pressão diastólica – PAD (em mmHg);
7. Tempo para atingir esta redução (em minutos);
8. Número de pacientes que necessitaram de um segundo ou terceiro fármaco para reduzir a pressão arterial;
9. Incidência de hospitalização por qualquer causa;

Desfechos secundários

1. Eventos cerebrovasculares, cardiovasculares e cardiopulmonares não fatais como: Acidente Vascular Cerebral, infarto agudo do miocárdio, angina instável, isquemia silenciosa, arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal aguda e edema agudo de pulmão;
-

Definição de critérios diagnósticos e dos desfechos:

- PAS - pressão arterial sistólica: início do primeiro ruído (fase I de Korotkoff), seguido de batidas regulares que se intensificam com o aumento da velocidade de deflação (V Diretrizes Brasileiras, 2006).

 - PAD - pressão arterial diastólica: desaparecimento do som (fase V de Korotkoff). Quando os batimentos persistirem até o nível 0, determinar a pressão diastólica no abafamento dos ruídos (fase IV de Korotkoff) (V Diretrizes Brasileiras, 2006).

 - Hipertensão no Idoso - no idoso há três aspectos importantes (V Diretrizes Brasileiras, 2006):
 - 1) Maior frequência de hiato auscultatório, que consiste no desaparecimento dos ruídos na ausculta durante a deflação do manguito, geralmente entre o final da fase I e o início da fase II dos ruídos de Korotkoff. Tal achado pode subestimar a verdadeira pressão sistólica ou superestimar a pressão diastólica;

 - 2) Uma pseudo-hipertensão é caracterizada por nível de pressão arterial falsamente elevado devido ao enrijecimento da parede da artéria. Pode ser detectada por meio da manobra de Osler, que é a inflação do manguito no braço até o desaparecimento do pulso radial. Considera-se Osler positivo caso a artéria for palpável após este procedimento, sugerindo enrijecimento;

 - 3) A hipertensão do avental branco é mais frequente no idoso.
-

-
- Hipertensão pós-operatória aguda têm sido definida como um aumento significativo da pressão arterial durante o período pós-operatório imediato. Não há concordância na literatura quanto aos níveis tensionais precisos, mas na maioria dos casos é observada duas horas após a cirurgia. Requer atendimento emergencial (Varon e Marik, 2007).
 - Encefalopatia hipertensiva: elevação súbita da pressão arterial acompanhada por náuseas, vômitos, cefaléia intensa e graus variados de obnubilação não causadas por síndrome isquêmica ou hemorrágica cerebral, distúrbio epilético ou encefalites, com melhora após redução da pressão (Slama e Modeliar, 2006).
 - Hipertensão maligna: a pressão arterial diastólica frequentemente é maior que 130 mmHg e está acompanhada por hemorragia ou exsudato na retina (Slama e Modeliar, 2006).
 - Hipotensão sintomática: queda de mais de 25% da pressão arterial média, acompanhada por sintomas de baixo débito (embaçamento visual, confusão mental, síncope) com ou sem taquicardia reflexa (V Diretrizes Brasileiras, 2006).
 - Arritmia cardíaca sintomática: qualquer ritmo que não o sinusal e que se acompanhe por sintomas de baixo débito (turvação visual, confusão mental, pré-síncope, síncope) com ou sem hipotensão (V Diretrizes Brasileiras, 2006).
-

- Cefaléia aguda: dor craniana aguda de qualquer espécie.
- Lesão aguda de órgão-alvo:

1 - Insuficiência Aguda de Ventrículo Esquerdo:

- ❖ Ausculta de terceira bulha cardíaca, se não presente previamente em pacientes com menos de 40 anos;
- ❖ Ausculta de estertores pulmonares;
- ❖ Elevação de pressões de enchimento em mensurações invasivas.

2 - Edema Pulmonar Agudo:

- ❖ Taquipnéia e/ou dispnéia acompanhada por estertores pulmonares de aparecimento agudo, com ou sem sinais de insuficiência de ventrículo esquerdo.

3 - Angina Instável:

- ❖ Precordialgia de início recente, precordialgia de repouso, precordialgia com piora clínica progressiva com alterações isquêmicas agudas ao eletrocardiograma, sem elevação de enzimas ou alterações eletrocardiográficas compatíveis com infarto agudo do miocárdio.

3 - Infarto Agudo do Miocárdio (IAM):

- ❖ Dor opressiva, “em aperto”, com ou sem irradiação acompanhada por elevação de enzimas cardíacas; dor precordial com ou sem irradiação acompanhada por elevação do segmento ST > 1 mm em duas ou mais derivações contíguas, ou aparecimento de novo bloqueio de ramo: ou alterações eletrocardiográficas compatíveis com infarto agudo do miocárdio acompanhadas por elevação de enzimas.

4 - Dissecção Aguda da Aorta:

- ❖ Pacientes com história de hipertensão arterial sistêmica apresentando dor torácica típica acompanhada por déficit de pulso periférico,

diferença maior que 20 mmHg entre as pressões arteriais médias medidas em ambos membros superiores com ou sem alargamento de mediastino à radiografia de tórax, com confirmação ecocardiográfica ou por outro exame de imagem.

5 - Acidente Vascular Cerebral (AVC)

- ❖ Hemiparesia ou hemiplegia unilateral, ou outro déficit neurológico agudo, com ou sem alterações à tomografia de crânio, sem recuperação ou recuperação parcial nas primeiras 24 horas.

6 - Ataque Isquêmico Transitório (AIT):

- ❖ Hemiparesia ou hemiplegia unilateral, ou outro déficit neurológico agudo com recuperação total em 24 horas.

7 - Insuficiência Renal Aguda:

- ❖ Redução da diurese para menos de 1 ml/Kg/h com ou sem elevação dos níveis de uréia e/ou creatinina séricas acima do normal ou aumento de 50% de seu(s) valor(es) em relação ao valor basal em pacientes clinicamente hidratados.

- Efeito adverso: É toda manifestação (sinal, sintoma e/ou alteração laboratorial) nociva e não desejada causada por um fármaco (Mangrella et al., 1997).
- Morte: Parada cardiorrespiratória sem resposta a manobras de ressuscitação cardiopulmonar ou morte encefálica constatada de acordo com as normas recomendadas pela literatura.

3.7 Critérios de exclusão:

Ensaio clínico não randomizado.

Ensaio clínico de pacientes gestantes com pré-eclâmpsia e eclâmpsia associados à intervenção.

Ensaio clínico de pacientes com epistaxe intratável, overdose por drogas simpatomiméticas, suspeita de hipertensão associada com o aumento de catecolaminas circulantes, emergências hipertensivas e outras condições requerendo terapia parenteral.

Estudos qualificados como C (após análise de sensibilidade) e D, segundo os critérios de avaliação do *Handbook* da Colaboração Cochrane (Higgins e Green, 2005).

Estudos que não preenchem os critérios de inclusão.

3.8 Estratégia de busca dos estudos

A busca foi desenvolvida sem restrição de idiomas de forma eletrônica e manual.

Busca eletrônica:

Foram pesquisadas as seguintes bases de dados para a identificação de ensaios clínicos: Registro de Ensaios Controlados da Colaboração Cochrane – CENTRAL (2007 – Issue 4), Medline via PubMed (1966-2007), Registro de Ensaios Controlados do Cochrane Hypertension Group (2007), Embase (1994-2007), LILACS (1994-2007).

Uma estratégia de busca padronizada para cada base de dados foi utilizada conjuntamente com os termos específicos para esta revisão, de acordo com as estratégias para a identificação de ensaios clínicos randomizados (Dickersin et al., 1994; Castro et al., 1998) e revisões sistemáticas (Castro et al., 1998):

QUADRO 3 – Estratégia de busca base de dados COCHRANE (CENTRAL)**CENTRAL**

#1 nifedipine

#2 captopril

#3 calcium channel blocker\$

#4 angiotensin converting enzyme inhibitor\$

#5 hypertensive urgenc\$

QUADRO 4 – Estratégia de busca base de dados MEDLINE (via PUBMED)**MEDLINE**

("Nifedipine"[Mesh]) or (Procardia XL) or (Adalat) or (Bay-1040) or (BAY-a-1040) or (Cordipin) or (Cordipine) or (Corinfar) or (Korinfar) or (Fenigidin) or (Infedipin) or (Nifangin) or (Nifedipine Monohydrochloride) or (Monohydrochloride, Nifedipine) or (Nifedipine-GTIS) or (Procardia) or (nifedipine)

OR

("Captopril"[Mesh]) or ((S)-1-(3-Mercapto-2-methyl-1-oxopropyl)-L-proline)) or (Capoten) or (Lopirin) or (SQ-14,225) or (SQ 14,225) or (SQ14,225) or (SQ-14225) or (SQ 14225) or (SQ14225) or (SQ-14,534) or (SQ 14,534) or (SQ14,534) or (SQ-14534) or (SQ 14534) or (SQ14534)

OR

("Calcium Channel Blockers"[Mesh]) OR (Exogenous Calcium Antagonists) OR (Antagonists, Exogenous Calcium) OR (Calcium Antagonists, Exogenous) OR (Exogenous Calcium Blockaders) OR (Blockaders, Exogenous Calcium) OR (Calcium Inhibitors, Exogenous) OR (Calcium Channel Blocking Drugs) OR (Exogenous Calcium Inhibitors) OR (Inhibitors, Exogenous Calcium) OR (Calcium Blockaders, Exogenous) OR (Channel Blockers, Calcium) OR (Blockers, Calcium Channel) OR (Calcium Channel Blocker)

OR

("Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"[Mesh]) or (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors) or (Angiotensin-Converting Enzyme Antagonists) or (Angiotensin Converting Enzyme Antagonists) or (Enzyme Antagonists, Angiotensin-Converting) or (Antagonists, Angiotensin-Converting Enzyme) or (Antagonists, Angiotensin Converting Enzyme) or (Antagonists, Kininase II) or (Inhibitors, Kininase II) or (Inhibitors, ACE) or (ACE Inhibitors) or (Kininase II

Inhibitors) or (Kininase II Antagonists) or (Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitors) or (Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitors) or (Inhibitors, Angiotensin-Converting Enzyme) or (Enzyme Inhibitors, Angiotensin-Converting) or (Inhibitors, Angiotensin Converting Enzyme)

AND

(hypertensive urgenc*) or ("Hypertensive Encephalopathy"[Mesh]) or ("Hypertension/complications"[Mesh]) OR (severe AND hypertension) OR (hypertensive AND crisis) OR (acute AND hypertens*) OR (acute AND treatment AND hypertension) OR (acute AND blood AND pressure AND lowering AND effect) OR (malignant AND hypertension) OR (accelerat* AND hypertension) OR (hypertensive AND encephalopat*)

AND

(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR (placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [mh] OR evaluation studies [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])

QUADRO 5 – Estratégia de busca base de dados EMBASE

EMBASE — Ensaio Clínico Randomizado (via embase.com – USP)

1 'hypertensive crisis'/exp AND [humans]/lim

2 'hypertensive urgency' AND [humans]/lim

3 #1 OR #2

4 'angiotensin receptor antagonist'/exp AND [humans]/lim

5 'captopril'/exp AND [humans]/lim

6 #4 OR #5

7 'calcium channel blocking agent'/exp AND [humans]/lim

8 'nifedipine'/exp AND [humans]/lim

9 #7 OR #8

10 #3 AND (#6 OR #7 OR #8) AND [humans]/lim

QUADRO 6 - Estratégia de busca base de dados LILACS**LILACS**

(Nifedipine) or (Procardia XL) or (Adalat) or (Bay-1040) or (BAY-a-1040) or (Cordipin) or (Cordipine) or (Corinfar) or (Korinfar) or (Fenigidin) or (Infedipin) or (Nifangin) or (Nifedipine Monohydrochloride) or (Monohydrochloride, Nifedipine) or (Nifedipine-GTIS) or (Procardia) or (nifedipine)

OR

(Captopril) or ((S)-1-(3-Mercapto-2-methyl-1-oxopropyl)-L-proline) or (Capoten) or (Lopirin) or (SQ-14,225) or (SQ 14,225) or (SQ14,225) or (SQ-14225) or (SQ 14225) or (SQ14225) or (SQ-14,534) or (SQ 14,534) or (SQ14,534) or (SQ-14534) or (SQ 14534) or (SQ14534)

OR

(Calcium Channel Blockers) OR (Exogenous Calcium Antagonists) OR (Antagonists, Exogenous Calcium) OR (Calcium Antagonists, Exogenous) OR (Exogenous Calcium Blockaders) OR (Blockaders, Exogenous Calcium) OR (Calcium Inhibitors, Exogenous) OR (Calcium Channel Blocking Drugs) OR (Exogenous Calcium Inhibitors) OR (Inhibitors, Exogenous Calcium) OR (Calcium Blockaders, Exogenous) OR (Channel Blockers, Calcium) OR (Blockers, Calcium Channel) OR (Calcium Channel Blocker)

OR

(Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) or (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors) or (Angiotensin-Converting Enzyme Antagonists) or (Angiotensin Converting Enzyme Antagonists) or (Enzyme Antagonists, Angiotensin-Converting) or (Antagonists, Angiotensin-Converting Enzyme) or (Antagonists, Angiotensin Converting Enzyme) or (Antagonists, Kininase II) or (Inhibitors, Kininase II) or (Inhibitors, ACE) or (ACE Inhibitors) or (Kininase II Inhibitors) or (Kininase II Antagonists) or (Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitors) or (Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitors) or (Inhibitors, Angiotensin-Converting Enzyme) or (Enzyme Inhibitors, Angiotensin-Converting) or (Inhibitors, Angiotensin Converting Enzyme)

AND

(hypertensive urgenc\$) or (Hypertensive Encephalopathy) or (Hypertension/complications) OR (severe AND hypertension) OR (hypertensive AND crisis) OR (acute AND hypertens\$) OR (acute AND treatment AND hypertension) OR (acute AND blood AND pressure AND lowering AND effect) OR (malignant AND hypertension) OR (accelerat\$ AND hypertension) OR (hypertensive AND encephalopat\$)

AND

((Pt ENSAIO CONTROLADO ALEATORIO OR Pt ENSAIO CLINICO CONTROLADO OR Mh ENSAIOS CONTROLADOS ALEATORIOS OR Mh DISTRIBUICAO ALEATORIA OR Mh MÉTODO DUPLO-CEGO OR Mh MÉTODO SIMPLES-CEGO or PT ESTUDO MULTICENTRICO) or ((tw ensaio or tw ensayo or tw trial) and (tw azar or tw acaso or tw placebo or tw control\$ or tw aleat\$ or tw random\$ or (tw duplo and tw cego) or (tw doble and tw ciego) or (tw double and tw blind)) and tw clinic\$)) AND NOT ((Ct ANIMAIS OR ct coelhos or ct camundongos or MH ANIMAIS OR MH RATOS OR MH PRIMATAS OR MH CAES OR MH COELHOS OR MH SUINOS) AND NOT (Ct HUMANO AND Ct ANIMAIS))

Onde:

MH é a indicação do campo descritor MESH/DECS

PT é tipo de publicação

TW é palavras do título/resumo/assunto

CT é limite

Além das bases de dados foram pesquisados os termos específicos: hypertensive crisis, hypertensive urgency/urgencies, calcium channel blocker/bloquers, angiotensin converting enzyme inhibitor/inhibitors, nifedipine e captopril nos seguintes websites:

<http://www.controlledtrials.com>

<http://clinicaltrials.gov/ct/gui>

<http://www.CenterWatch.com/>

<http://www.scielo.br>

Busca manual

A busca manual foi efetuada através da identificação das referências bibliográficas de estudos relevantes e verificação da concordância com os títulos encontrados pela busca eletrônica.

Contatos

Contatos pessoais: foram feitos contatos pessoais com os autores dos estudos incluídos para questionamentos sobre dados não publicados.

Contato com o grupo revisor: HYPERTENSION GROUP (Mr. Ciprian Jauca – Review Group Coordinator e Mr. James (Jim) Wright – Coordinating Editor), para auxílio na busca dos artigos, sanar dúvidas metodológicas e para publicação do protocolo.

Companhias farmacêuticas: as companhias farmacêuticas Bayer e Astra Zeneca contribuíram para aquisição de estudos publicados e não publicados.

3.9 Seleção dos estudos:

O autor principal (LMS) e um segundo autor (AD) selecionaram os estudos para inclusão, baseado no título e resumo.

Os autores extraíram os dados, avaliaram a qualidade metodológica e analisaram os resultados de forma independente. Na ocorrência de desacordos, foram consultados os demais autores (ANA) e (HS).

A discordância na classificação dos estudos foi discutida numa reunião que buscou estabelecer o consenso entre os autores. Em casos que o consenso não foi alcançado, o estudo avaliado não foi incluído até que os autores do referido estudo fossem capazes de resolver as dúvidas.

3.10 Avaliação da qualidade dos estudos

Dois revisores independentes (LMS) e (AD) avaliaram a qualidade metodológica dos ensaios incluídos em relação à presença e qualidade da ocultação da alocação:

As escalas de avaliação da qualidade metodológica utilizadas foram:

1. Critério descrito no *Handbook* da Colaboração Cochrane (Higgins e Green, 2008) composto por uma “ferramenta” denominada *Risco de viés*. Esta nova ferramenta é composta por seis domínios específicos (quadro 7). Ao completar cada um dos seis domínios para um estudo os revisores deverão ser capazes de: a) realizar uma descrição do que foi relatado e o que aconteceu no estudo e, b) realizar o julgamento do risco de viés como consequência desta análise. O julgamento é categorizado com a utilização de três respostas: “sim”, “não” e “não especificado”. “Sim” significa que há um baixo risco de viés e “não” significa que há um alto risco de viés. “Não especificado” é utilizado quando há informação insuficiente para realizar o julgamento.

QUADRO 7 – Classificação metodológica Handbook

DOMÍNIOS
Geração da seqüência de alocação
Segredo de alocação
Cegamento
Dados dos desfechos incompletos
Relato seletivo dos desfechos
Outras fontes de viés

2. Escala de JADAD (Jadad et al., 1996): é um instrumento de avaliação que contém três itens que devem ser respondidos como *sim* ou *não*. O primeiro item aborda a forma da randomização dos pacientes; o segundo verifica se o estudo é duplo-cego e o terceiro questiona perda de indivíduos da pesquisa (Quadro 8).

Um ponto é adicionado aos itens 1 e 2 se o método de randomização e duplo mascaramento foi descrito. Pontos adicionais são dados se a randomização e o mascaramento foram adequados. Se houver a descrição de perdas e exclusões, contabiliza-se um ponto adicional. Portanto a escala de JADAD varia de 1 a 5 pontos (Jadad et al., 1996).

QUADRO 8 – Escala de JADAD

QUESTÕES	RESPOSTA	PONTUAÇÃO
1. Estudo descrito como randomizado? Randomização adequada?	SIM SIM	1 1
2. Estudo descrito como duplo-cego? Duplo-cego adequado?	SIM SIM	1 1
3. Descrição das perdas e exclusões?	SIM	1

3.11 Extração dos dados

Dois revisores (LMS) e (AD) não mascarados quanto aos autores e aos resultados dos trabalhos analisaram os estudos na íntegra, extraíndo deles de forma independente os dados a seguir, que posteriormente foram reavaliados de maneira cruzada pelo outro revisor. Discrepâncias nos resultados foram resolvidas por meio de discussão ou em reunião de consenso com os outros revisores (ANA e HS).

Um formulário padrão em inglês (anexo 4) foi utilizado para extração das seguintes informações:

- Identificação: autor/ ano de publicação;
 - Perguntas ao autor;
 - Métodos: procedimentos diagnósticos, geração da seqüência de alocação, ocultação da alocação, cegamento dos investigadores e pacientes, duração da intervenção, tamanho da amostra, intenção de tratar (ITT), período sem qualquer medicação.
 - Participantes: número de pacientes randomizados, local do estudo, idade, gênero, similaridade dos grupos, perdas ou saídas do estudo durante o acompanhamento (razões/descrição).
 - Intervenção: tipo de fármaco, dosagem e duração da terapia, método de administração do fármaco, número de pacientes de cada grupo, intervenção no grupo controle e co-intervenções.
 - Desfechos primários: mortalidade total (mortalidade por causas cardiovasculares, por qualquer causa, por efeito adverso da medicação utilizada); qualquer efeito adverso relatado nos estudos incluídos; proporção de indivíduos com redução da PA nas primeiras 4 e 24 horas; proporção de indivíduos com PA menor do que 140X90 mmHg em 24 horas; redução obtida na pressão sistólica – PAS (em mmHg); redução obtida na pressão diastólica – PAD (em mmHg); tempo para atingir esta redução (em minutos); número de pacientes que necessitaram de um segundo ou terceiro fármaco para reduzir a pressão arterial; incidência de hospitalização por qualquer causa.
-

- Desfechos secundários: eventos cerebrovasculares, cardiovasculares e cardiopulmonares não fatais como: acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, angina instável, isquemia silenciosa, arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal aguda e edema agudo de pulmão.

3.12 Análise de dados

Quando possível, os dados foram submetidos à técnica de metanálise ou apresentação de dados individuais, utilizando-se o *software Review Manager 5.0* (RevMan, 2008), desenvolvido pela Colaboração Cochrane.

Para variáveis dicotômicas, os resultados foram expressos em risco relativo (RR), com 95% de Intervalo de Confiança (IC).

Foi planejada a realização de metanálises com o modelo de efeito randômico de DerSimonian-Laird (DerSimonian e Laird, 1986). Tal modelo assume que todos os estudos estimam efeitos diferentes (uma vez que eles diferem entre si em relação à população, aos métodos, etc) e tais diferenças são distribuídas de acordo com um padrão peculiar (distribuição normal). Este modelo tem a propriedade de contemplar, de forma mais ampla, toda a heterogeneidade possivelmente observada entre todos os estudos incluídos em uma metanálise.

Para variáveis contínuas, os resultados foram expressos como média e desvio-padrão, foi calculada a diferença de média ponderada (DMP) com intervalo de confiança de 95%.

Quando os resultados absolutos eram estatisticamente significantes pelo modelo de efeito fixo e/ou modelo de efeito randômico, a redução do risco relativo

(RRR) e o número necessário para tratar (NNT) foram calculados com um intervalo de confiança (IC) de 95% . O NNT foi calculado como $NNT=1/\text{Diferença de Risco Absoluto (RD)}$. Uma diferença de risco menor que zero indica que a intervenção foi efetiva em reduzir o risco de um desfecho.

3.12.1 Análise de heterogeneidade

Uma variedade de fatores pode levar à heterogeneidade entre os resultados de estudos individuais. Possíveis razões para esta heterogeneidade são intervenções distintas e características dos indivíduos participantes dos estudos.

A inconsistência entre as estimativas foi testada pelo teste qui-quadrado (χ^2) para heterogeneidade e quantificada usando o teste $I^2 = [(\chi^2 - df) / \chi^2] \times 100\%$, **df** são os graus de liberdade. Isso ilustra a porcentagem de variabilidade em efeitos estimados resultantes das taxas heterogeneidade das amostras (Alderson et al., 2004; Higgins et al., 2003).

Segundo Higgins et al. (2003), valores de I^2 de até 60% não comprometem a efetividade da intervenção de maneira importante.

4 RESULTADOS

4.1 Resultados das estratégias de busca:

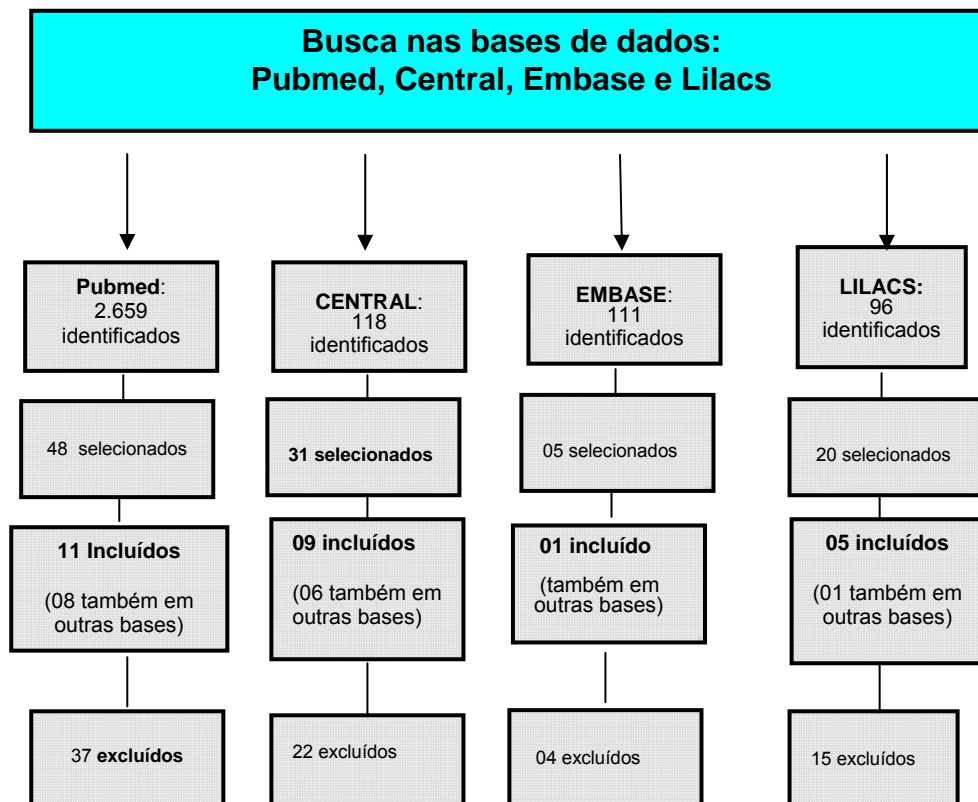
Foram avaliados 2.996 títulos com seus respectivos resumos.

A busca na base de dados PubMed (MEDLINE) resultou num total de 2.659 estudos identificados sendo selecionados 48 ensaios clínicos randomizados. Os demais resultados estão demonstrados na figura 3.

Na busca manual foi encontrado um ensaio que foi selecionado e incluído. Nos sites referidos nos métodos foi incluído um estudo do site Scielo. Não houve disparidade entre os revisores em relação à inclusão, classificação e exclusão de estudos.

As características dos 16 estudos incluídos estão nas Tabelas 2 a 4. Os estudos excluídos e suas razões são mostrados nos anexos.

FIGURA 3 - Organograma da seleção de estudos



4.2 Descrição dos estudos

4.2.1 Estudos incluídos

TABELA 2 - Características dos participantes dos estudos incluídos

ESTUDO	Sexo		Idade (anos)	Raça	
	M	F		Branca	Negra
<i>Agurto Lescano et al., 1997</i>	16	21	41-88	ND	ND
<i>Damasceno et al., 1997</i>	26	19	38-44 (média)	17	28
<i>Dondici Filho et al., 1991</i>	15	29	23-68	14	30
<i>Flores Gonzales et al., 1996</i>	60 ND		ND	ND	ND
<i>Gemici et al., 1999</i>	32	48	19-64	ND	ND
<i>Gemici et al., 2003</i>	28 ND		54-56 (média)	ND	ND
<i>Habib et al., 1995</i>	36	17	45-51 (média)	10	43
<i>Komsuoglu et al., 1991</i>	33	32	41-68	ND	ND
<i>Mansur Ade et al., 1991</i>	37	23	33-65	ND	ND
<i>Mc Donald et al., 1993</i>	10	10	46-48 (média)	ND	ND
<i>Moritz et al., 1989</i>	10	30	18-65	ND	ND
<i>Olmedo Canchola et al., 2000</i>	08	14	20-80	ND	ND
<i>Opie et al., 1985</i>	71 ND		ND	ND	ND
<i>Pascale et al., 1992</i>	14	26	60-66 (média)	ND	ND
<i>Perez et al., 1991</i>	26	28	55-57 (média)	ND	ND
<i>Pujadas et al., 1987</i>	50 ND		ND	ND	ND
TOTAL	769		18-88		

ND = Não descrito

TABELA 3 a - Critérios diagnósticos dos estudos incluídos

ESTUDO	Critérios Diagnósticos
Agurto Lescano et al., 1997	PAS >=180 mmHg ou PAD = 110 mmHg
Damasceno et al., 1997	Observação por 30 minutos (com placebo); Anamnese; exame físico; RX tórax; ECG; Exame urina; bioquímica sangue; fundoscopia; PAD>120 mmHg (média das três últimas leituras após 10 minutos do período de placebo).
Dondici Filho et al., 1991	PAD>=120 mmHg
Flores Gonzales et al., 1996	PAD>=120 mmHg (hipertensão maligna ou hipertensão acelerada sem danos aos órgãos vitais).
Gemici et al., 1999	PAD >= 120 mmHg ou PAS>= 180 mmHg
Gemici et al., 2003	PA maior que 180/120 mmHg .
Habib et al., 1995	PAD >= 120 mmHg em duas mensurações consecutivas.
Komsuoglu et al., 1991	PAD >= 120 mmHg
Mansur Ade et al., 1991	PAD> 120 mmHg e PAS> 180 mmHg após 10 minutos de descanso em posição ortostática.
Mc Donald et al., 1993	PAD >= 120 mmHg
Moritz et al., 1989	Pacientes que após 20 mg de furosemida EV mantiveram PAD >= 115 mmHg com sintomas como náuseas, vômito, cefaléia, perda de visão, epistaxe, dor torácica, palpitações ou PAD>= 130 mmHg sem sintomas
Olmedo Canchola et al., 2000	Pacientes acima de 20 anos com: PAS entre 150-190 mmHg e PAD entre 100-110 mmHg.
Opie et al., 1985	Pacientes com hipertensão severa ou refratária.
Pascale et al., 1992	Pacientes com crise hipertensiva.
Perez et al., 1991	PAD >= 110 mmHg após duas mensurações associada a sintomas (cefaléia, tinnitus, náusea, angina e/ou dispnéia) OU PAD> 120 mmHg Com ou sem sintomas
Pujadas et al., 1987	PA média maior que 130 mmHg em duas mensurações após 5 minutos de repouso.

ND= não descrito

TABELA 3 b - Duração da intervenção e período de wash-out

ESTUDO	Duração da intervenção (minutos)	Wash-out
Agurto Lescano et al., 1997	120	ND
Damasceno et al., 1997	360	Sem qualquer terapia por duas semanas
Dondici Filho et al., 1991	60	ND
Flores Gonzales et al., 1996	90	12 horas sem diuréticos (endovosos)
Gemici et al., 1999	60	ND
Gemici et al., 2003	10	ND
Habib et al., 1995	240	60 minutos sem qualquer fármaco
Komsuoglu et al., 1991	240	20 minutos
Mansur Ade et al., 1991	60	10 minutos
Mc Donald et al., 1993	240	Sem medicação anti-hipertensiva por 24 horas, exceto diuréticos.
Moritz et al., 1989	90	ND
Olmedo Canchola et al., 2000	20	ND
Opie et al., 1985	40	ND
Pascale et al., 1992	240	ND
Perez et al., 1991	120	ND
Pujadas et al., 1987	360	ND

ND= não descrito

TABELA 4 – Fármacos e posologias utilizados

ESTUDO	Captopril [✕]		Nifedipina [⊛]		Outros fármacos		Placebo
	25 mg	50 mg	10 mg	20 mg	Fármaco/ posologia	N	
<i>Agurto Lescano 1997</i>	21	-	16	-	-	-	-
<i>Damasceno 1997</i>	18	-	17	10	-	-	-
<i>Dondici Filho 1991</i>	-	-	17	-	Clonidina [✧] 0,2 mg	18	09
<i>Flores Gonzales 1996</i>	-	-	30	-	Clonidina [✧] 0,15 mg	30	-
<i>Gemici 1999</i>	46	-	34	-	-	-	-
<i>Gemici 2003</i>	15	-	13	-	-	-	-
<i>Habib 1995</i>	-	-	-	-	Nicardipina [⊛] 30 mg	26	27
<i>Komsuoglu 1991</i>	20	-	-	23	Nicardipina [⊛] 20 mg	22	-
<i>Mansur Ade 1991</i>	-	-	20	-	Diazepam [⊙] 10 mg	20	-
					Propranolol [†] 40 mg	20	-
<i>Mc Donald 1993</i>	-	-	10	-	Labetalol [*] 200 mg	10	-
<i>Moritz 1989</i>	-	20	20	-	-	-	-
<i>Olmedo Canchola 2000</i>	11	-	-	-	-	-	11
<i>Opie 1985</i>	-	-	45 Posologia: ND		Atenolol [‡] 100 mg	26	-
<i>Pascale 1992</i>	-	20	20	-	-	-	-
<i>Perez 1991</i>	27	-	27	-	-	-	-
<i>Pujadas 1987</i>	25	-	25	-	-	-	-
SUB-TOTAL	183	40					
TOTAL	223		327			172	47

^{*} iECA (inibidores da enzima conversora de angiotensina); [⊛] BCC (Bloqueador de canal de cálcio); [✧] Inibidor adrenérgico; [⊙] Benzodiazepínico; [†] Betabloqueador; ^{*} alfa e betabloqueador não disponível no **Brasil** ; ND = Não descrito

Os anos de publicação variaram de 1985 a 2003.

Os estudos totalizaram 769 adultos com idades entre 18 e 88 anos.

Um total de 223 participantes foram randomizados para tratamento com inibidores da ECA (iECA) (captopril), e 546 para grupos de comparação. Os grupos farmacológicos de comparação foram: bloqueador de canal de cálcio (BCC), com 375 pacientes tratados (nifedipina n= 327, nicardipina n=48), inibidor adrenérgico (clonidina n=48), betabloqueador (atenolol n= 26, propanolol n=20), alfa e betabloqueador (labetalol n=10), benzodiazepínico (diazepam n=20) e placebo (n=47).

Os países de origem foram: Brasil (Moritz et al. 1989; Dondici Filho et al., 1991; Mansur Ade et al., 1991) e Turquia (Komsuoglu et al., 1991; Gemici et al., 1999; Gemici et al., 2003) com 03 estudos cada; EUA (McDonald et al., 1993; Habib et al., 1995) com 02 estudos; África do Sul (Opie et al., 1985), Chile (Perez et al., 1991), Espanha (Pujadas et al., 1987), México (Olmedo Canchola et al., 2000), Peru (Agurto Lescano et al. 1997), Portugal (Damasceno et al., 1997), Cuba (Flores Gonzáles et al., 1996) e Itália (Pascale et al., 1992) com um estudo cada.

Em relação aos dados os principais desfechos avaliados foram:

- a) Mortalidade (não houve nenhum óbito descrito entre os participantes dos estudos incluídos).
- b) Efeitos adversos: 13 estudos descreveram vários efeitos adversos relacionados às medicações utilizadas (Quadros 9 a 12):

QUADRO 9 - Efeitos adversos relacionados ao uso de beta bloqueador

Efeito adverso	Porcentagem (%)	Estudo
disestesia e hipoestesia da cavidade oral	75,0	Mansur Ade et al., 1991

QUADRO 10 - Efeitos adversos relacionados ao uso de bloqueadores de canal de cálcio mensurados através de ultrassonografia doppler transcranial

Efeito adverso	Varição	Estudo
aumento do índice de pulsabilidade a níveis patológicos	1,14±0,18 para 1,21±0,09	Gemici et al., 2003
diminuição da velocidade de fluxo da artéria cerebral média	64,73±5.11 para 60.24±5.186 cm/s	Gemici et al., 2003

QUADRO 11 - Efeitos adversos relacionados ao uso de bloqueadores de canal de cálcio em porcentagem

Efeito adverso	Porcentagem (%)	Estudo
xerostomia	3,3	Flores Gonzáles et al., 1996
vertigem	6,7	Opie et al., 1985
cefaléia	17,0	Opie et al., 1985; Komsuoglu et al., 1991; Perez et al., 1991; Pascale et al., 1992; Flores Gonzáles et al., 1996; Damasceno et al., 1997; Gemici et al., 1999
cefaléia + vertigem	10,0	McDonald et al., 1993
aumento dos batimentos cardíacos	40,0	McDonald et al., 1993
taquicardia reflexa	8,0	Agurto Lescano et al., 1997; Gemici et al., 1999
palpitação	4,6	Opie et al., 1985; Komsuoglu et al., 1991; Perez et al., 1991; Gemici et al., 1999
rubor	9,9	Opie et al., 1985; Komsuoglu et al., 1991; Perez et al., 1991; Agurto Lescano et al., 1997; Damasceno et al., 1997; Gemici et al., 1999
hipotensão	15,4	Habib et al., 1995
dor torácica + ansiedade + cefaléia + taquicardia	3,8	Habib et al., 1995
náuseas	8,8	Gemici et al., 1999
sudorese	17,6	Gemici et al., 1999
sensação de desmaio	4,3	Komsuoglu et al., 1991
sonolência	8,7	Komsuoglu et al., 1991

QUADRO 12 - Efeitos adversos relacionados ao uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina em porcentagem

Efeito adverso	Porcentagem (%)	Estudo
astenia	2,2	Gemici et al., 1999
Vertigem + xerostomia	10,0	Komsuoglu et al., 1991
cefaléia	5,5	Perez et al., 1991; Gemici et al., 1999
palpitações	3,7	Perez et al., 1991
rubor	4,2	Perez et al., 1991; Agurto Lescano et al., 1997
disgeusia	65,8	Pascale et al., 1992; Damasceno et al., 1997

c) Redução na pressão sistólica (PAS), foi avaliada em vários períodos de tempo de observação. No quadro 13 constam dados de comparação para estudos únicos, enquanto os estudos que puderam ser agrupados estão descritos nos gráficos das metanálises:

QUADRO 13 – Grupos de fármacos utilizados e tempos de comparação para redução da PAS

Tempo (minutos)	Fármacos	Redução PAS	Estudo
5	iECA	159±12,5 para 145±10,4 mmHg	Olmedo Canchola et al., 2000
	placebo	159±13,7 para 156±14,3 mmHg	
10	iECA	159±12,5 para 139±13,7 mmHg	Olmedo Canchola et al., 2000
	placebo	159±13,7 para 154±12,9 mmHg	
15	iECA	159±12,5 para 138±14 mmHg	Olmedo Canchola et al., 2000
	placebo	159±13,7 para 153±11,9 mmHg	
	BCC	208±28 para 178±21 mmHg	Dondici Filho et al., 1991
	outros fármacos	196±23 para 181±17 mmHg	
placebo	198±24 para 184 ±27 mmHg		
20	iECA	159±12,5 para 138±14,9 mmHg	Olmedo Canchola et al., 2000
	placebo	159±13,7 para 152±12,5 mmHg	
30	BCC	208±28 para 163±16 mmHg	Dondici Filho et al., 1991
	outros fármacos	196±23 para 166±18 mmHg	
	placebo	198±24 para 189 ±26 mmHg	
	iECA	43,0 mmHg	Pascale et al., 1992
BCC	37,7 mmHg		

(continuação)

Tempo (minutos)	Fármacos	Redução PAS	Estudo
45	BCC	208±28 para 153±37 mmHg	Dondici Filho et al., 1991
	outros fármacos	196±23 para 183±28 mmHg	
	placebo	198±24 para 157±18 mmHg	
60	BCC	208±28 para 165±17 mmHg	Dondici Filho et al., 1991
	outros fármacos	196±23 para 158±20 mmHg	
	placebo	198±24 para 181±27 mmHg	
	BCC	12,9%	Mansur Ade et al., 1991
	outros fármacos	15,4%	
90	iECA	197,5±32,7 para 150±26 mmHg	Perez et al., 1991
	BCC	198±27,3 para 140±17 mmHg	
120	iECA	15,5 mmHg	Pascale et al., 1992
	BCC	16,2 mmHg	
240	BCC	198±24,9 para 163±14,9 mmHg	McDonald et al., 1993
	outros fármacos	195±29,8 para 154±18,7 mmHg	
	iECA	5,7 mmHg	Pascale et al., 1992
	BCC	7,7 mmHg	
360	iECA	221±23 para 183±21 mmHg	Pujadas et al., 1987
	BCC	218±21 para 180±19 mmHg	

d) Redução na pressão diastólica (PAD), foi avaliada em vários períodos de tempo de observação. No quadro 14 constam dados de comparação para estudos únicos, enquanto os estudos que puderam ser agrupados estão descritos nos gráficos das metanálises:

QUADRO 14 – Grupos de fármacos utilizados e tempos de comparação para redução da PAD

Tempo (minutos)	Fármacos	Redução PAD	Estudo
5	iECA	105±4,7 para 101±5,4 mmHg	Olmedo Canchola et al., 2000
	placebo	106±4,9 para 105±5,7 mmHg	
10	iECA	105±4,7 para 96±11,4 mmHg	Olmedo Canchola et al., 2000
	placebo	106±4,9 para 103±5,3 mmHg	
15	iECA	105±4,7 para 96±10,9 mmHg	Olmedo Canchola et al., 2000
	placebo	106±4,9 para 103±6,5 mmHg	
	BCC	129±12 para 113±10 mmHg	Dondici Filho et al., 1991
	outros fármacos	126±10 para 114±12 mmHg	
20	placebo	123±5 para 120±7 mmHg	Olmedo Canchola et al., 2000
	iECA	105±4,7 para 94±10,5 mmHg	
20	placebo	106±4,9 para 104±5,1 mmHg	Olmedo Canchola et al., 2000
	iECA	105±4,7 para 94±10,5 mmHg	

(continuação)

Tempo (minutos)	Fármacos	Redução PAD	Estudo
30	BCC	129±12 para 102±11 mmHg	Dondici Filho et al., 1991
	outros fármacos	126±10 para 109±14 mmHg	
	placebo	123±5 para 121±8 mmHg	
	iECA	27,2 mmHg	Pascale et al., 1992
	BCC	30,0 mmHg	
	BCC	12,1 mmHg	
45	BCC	129±12 para 101±10 mmHg	Dondici Filho et al., 1991
	outros fármacos	126±10 para 104±13 mmHg	
	placebo	123±5 para 119±9 mmHg	
60	BCC	129±12 para 102±11 mmHg	Dondici Filho et al., 1991
	outros fármacos	126±10 para 97±23 mmHg	
	placebo	123±5 para 118±8 mmHg	
	BCC	11,3%	Mansur Ade et al., 1991
	outros fármacos	13,6%	
90	iECA	118,3±8,2 para 90±11,2 mmHg	Perez et al., 1991
	BCC	120±9,8 para 85,7±10,3 mmHg	
120	iECA	7,5 mmHg	Pascale et al., 1992
	BCC	6,5 mmHg	
	BCC	27,6 mmHg	Florez Gonzáles et al., 1996
	outros fármacos	31,3 mmHg	
240	BCC	128±10,8 para 100±9,6 mmHg	McDonald et al., 1993
	outros fármacos	127±10,1 para 100±14,8 mmHg	
	iECA	3,2 mmHg	Pascale et al., 1992
	BCC	3,2 mmHg	

e) Tempo para atingir a PA desejada

- BCC x outros fármacos: os resultados foram heterogêneos, não sendo possível a metanálise devido à ausência de desvio padrão e falta de definição da PA desejada. Os tempos necessários para atingir a PA foram de 30 minutos no grupo BCC e 45 minutos no grupo controle (Dondici Filho et al., 1991); 60 minutos para ambos os grupos (Mansur Ade et al., 1991) e de 60 minutos o grupo BCC contra 67,5 minutos no grupo controle (MacDonald et al., 1993)

-
- iECA x placebo: estudo de Olmedo Canchola et al., 2000 mostrou que foram necessários 20 minutos para se reduzir a PA a níveis desejados no grupo iECA e não houve redução no grupo placebo.
 - iECA x BCC: os resultados para este desfecho foram bem variáveis e não foi possível a realização da metanálise devido à ausência de elementos para calcular o desvio padrão e falta de definição da PA desejada. Para o grupo dos bloqueadores de canal de cálcio o tempo necessário para redução da PA foi de:
 - 30 minutos: Pujadas et al., 1987
 - 45 minutos: Perez et al., 1991
 - 60 minutos: Komsuoglu et al., 1991; Pascale et al., 1992; Damasceno et al., 1997 (em pacientes caucasianos)
 - 90 minutos: Damasceno et al., 1997 (em pacientes negros)
 - 100 minutos: Agurto Lescano et al., 1997 (pico)

Para o grupo dos inibidores da enzima conversora de angiotensina o tempo necessário para redução da PA foi de:

- 30 minutos: Pujadas et al., 1987
 - 45 minutos: Perez et al., 1991
 - 60 minutos: Komsuoglu et al., 1991; Pascale et al., 1992
 - 90 minutos: Damasceno et al., 1997 (em pacientes negros)
 - 100 minutos: Damasceno et al., 1997 (em pacientes caucasianos)
 - 120 minutos: Agurto Lescano et al., 1997 (pico); Damasceno et al., 1997 (em pacientes negros)
-

-
- f) Número de pacientes que necessitaram de fármaco adicional:
- BCC x outros fármacos: houve necessidade de fármaco adicional para dois pacientes do grupo BCC contra 4 pacientes do grupo controle (McDonald et al., 1993)
 - BCC x iECA: realizando-se uma metanálise dos estudos que avaliaram este desfecho (Agurto Lescano et al., 1997; Moritz et al. 1989; Perez et al., 1991) não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que necessitaram de fármacos adicionais no grupo BCC (14/63) quando comparados ao grupo iECA (15/68).
- g) Eventos não fatais: acidente vascular-cerebral, infarto do miocárdio, angina, isquemia, arritmia, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal e edema pulmonar agudo relacionado à hipertensão: foi relatado um caso de angina em paciente que utilizou BCC para urgência hipertensiva (Gemici e al., 1999).
- h) Incidência de hospitalização relacionada à falha do tratamento ou a efeitos colaterais: foram relatados dois casos de hospitalização. Um caso devido à falha do tratamento com o uso de BCC e outro caso devido à falha de tratamento com iECA, ambos no estudo de Perez et al. (1991).
- i) Proporção de indivíduos com redução da PA nas primeiras 4 e 24 horas: no estudo de Pujadas et al. (1987) a proporção de indivíduos com redução da PA nas primeiras 4 horas foi de 92% para ambos os grupos (captopril e nifedipina); os demais estudos incluídos não descreveram estes desfechos.
- j) proporção de indivíduos com PA menor do que 140X90 mmHg em 24 horas: nenhum estudo descreveu este desfecho.
-

4.3 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

A maioria dos estudos apresentou falha metodológica, e isto pode ser visto pela pontuação das escalas do *Handbook* e Jadad (Tabela 5). Apenas dois estudos descreveram a ocultação de alocação (Agurto Lescano et al., 1997; Olmedo Canchola et al., 2000).

O mascaramento dos pacientes e dos terapeutas foi relatado em oito estudos (Tabela 6).

O tamanho da amostra dos estudos incluídos variou de 11 a 80 pacientes e nenhum deles relatou se o cálculo do tamanho da amostra foi realizado.

A avaliação inicial dos participantes foi bem descrita e os grupos foram comparáveis entre si.

O tempo de acompanhamento variou de dez a 360 minutos, considerado apropriado para o estudo de urgências hipertensivas.

As intervenções não foram claramente definidas no estudo de Opie e Jennings (1985).

Os autores de estudos com dados ausentes foram contatados e obtivemos resposta somente de dois estudos (Opie e Jennings, 1985; Lima et al., 2005).

TABELA 5 – Escalas de JADAD e Handbook

ESTUDO	Handbook	JADAD
<i>Agurto Lescano et al., 1997</i>	A	4
<i>Damasceno et al., 1997</i>	B	2
<i>Dondici Filho et al., 1991</i>	B	1
<i>Flores Gonzales et al., 1996</i>	B	3
<i>Gemici et al., 1999</i>	B	3
<i>Gemici et al., 2003</i>	B	3
<i>Habib et al., 1995</i>	B	4
<i>Komsuoglu et al., 1991</i>	B	3
<i>Mansur Ade et al., 1991</i>	B	3
<i>Mc Donald et al., 1993</i>	B	3
<i>Moritz et al., 1989</i>	B	2
<i>Olmedo Canchola et al., 2000</i>	A	4
<i>Opie et al., 1985</i>	B	1
<i>Pascale et al., 1992</i>	B	1
<i>Perez et al., 1991</i>	B	2
<i>Pujadas et al., 1987</i>	B	2

TABELA 6 – Mascaramento dos estudos incluídos

ESTUDO	Duplo-cego	Não descrito	Não mascarado
<i>Agurto Lescano et al., 1997</i>	X		
<i>Damasceno et al., 1997</i>		X	
<i>Dondici Filho et al., 1991</i>		X	
<i>Flores Gonzales et al., 1996</i>	X		
<i>Gemici et al., 1999</i>	X		
<i>Gemici et al., 2003</i>	X		
<i>Habib et al., 1995</i>	X		
<i>Komsuoglu et al., 1991</i>	X		
<i>Mansur Ade et al., 1991</i>		X	
<i>Mc Donald et al., 1993</i>		X	
<i>Moritz et al., 1989</i>		X	
<i>Olmedo Canchola et al., 2000</i>	X		
<i>Opie et al., 1985</i>		X	
<i>Pascale et al., 1992</i>		X	
<i>Perez et al., 1991</i>			X
<i>Pujadas et al., 1987</i>	X		

4.4 Resultados da metanálise de dados

4.4.1 Comparação entre os efeitos adversos dos grupos farmacológicos

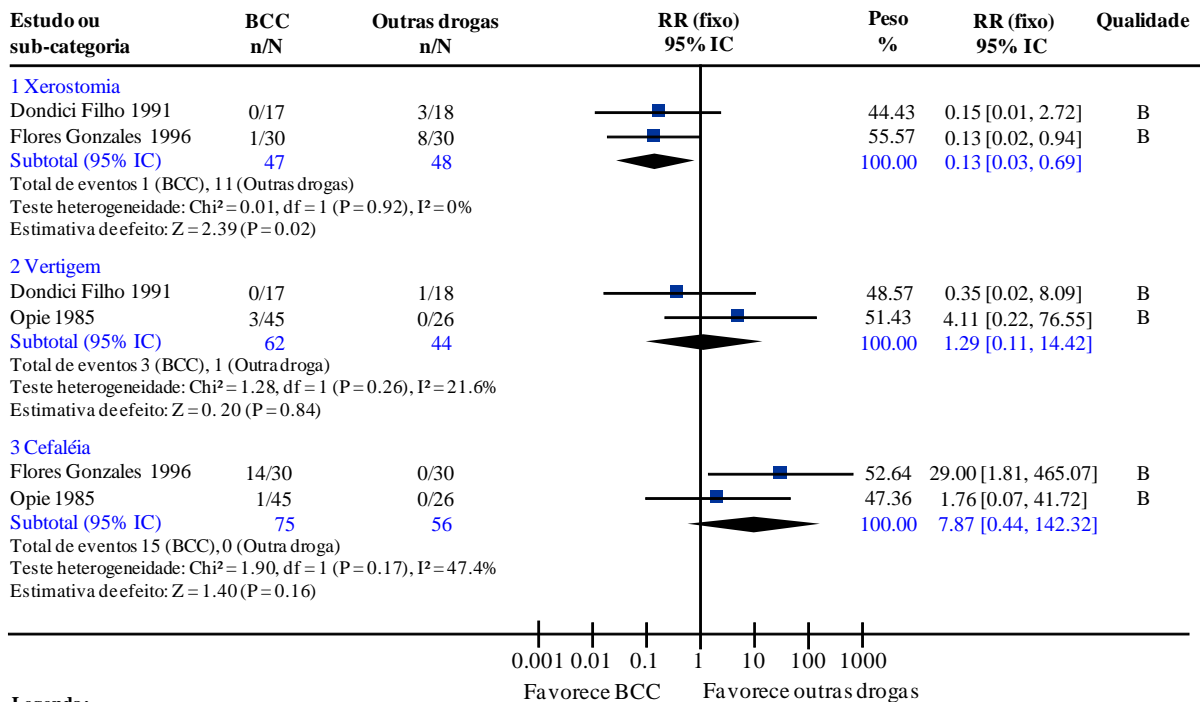
Dondici Filho et al. (1991), Mansur Ade et al. (1991), McDonald et al. (1993), Opie et al. (1995) e Flores Gonzales et al. (1996) avaliaram os efeitos adversos comparando bloqueadores de canal de cálcio com outros fármacos (figura 4).

FIGURA 4 - Metanálise da intervenção: bloqueadores de canal de cálcio x outros fármacos. Desfecho: efeitos adversos. Modelo randômico.

Revisão: Drogas oral para urgências hipertensivas

Comparação: 1 Bloqueadores de canal de cálcio X Outras drogas

Desfecho: 1 Efeitos adversos



Legenda:

BCC = Bloqueadores de canal de cálcio

RR = Risco relativo

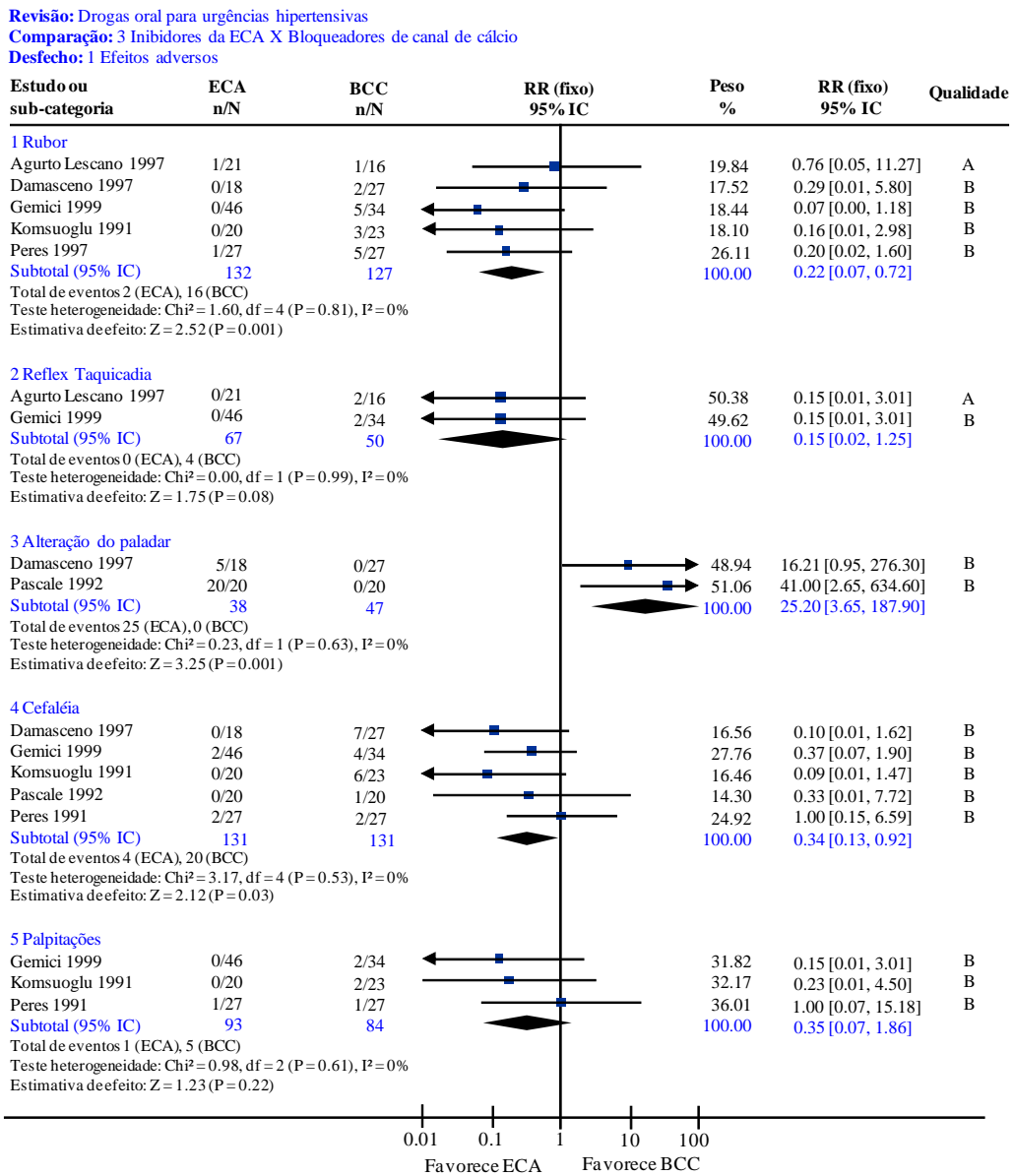
IC = Intervalo de confiança

n/N = Número de participante que manifestaram o evento / Total de participantes do grupo

O efeito adverso xerostomia mostrou uma diferença significativa quando comparados os dois grupos apresentando um risco relativo de 0,13 (95% IC 0,03-0,69) e número necessário para tratar (NNT) de 5.

Komsuoglu et al. (1991), Perez et al. (1991), Pascale et al. (1992), Agurto Lescano et al. (1997), Damasceno et al. (1997) e Gemici et al. (1999) avaliaram os efeitos adversos comparando os inibidores da ECA com os bloqueadores de canal de cálcio avaliados pelo modelo randômico (Figura 5).

FIGURA 5 - Metanálise da intervenção: inibidores da ECA x bloqueadores de canal de cálcio. Desfecho: efeitos adversos. Modelo randômico.



Legenda:
 ECA = Enzima conversora de angiotensina
 BCC = Bloqueadores de canal de cálcio
 RR = Risco relativo
 IC = Intervalo de confiança
 n/N = Número de participante que manifestaram o evento/Total de participantes do grupo

Os efeitos adversos estatisticamente significantes ($p < 0,05$) favoráveis ao uso de fármacos do grupo iECA foram rubor [RR 0,22 (95% IC 0,07-0,72); NNT=9] e cefaléia [RR 0,34 (95% IC 0,13-0,92); NNT=8].

O efeito adverso estatisticamente significativo ($p < 0,05$) favorável ao uso de fármacos do grupo bloqueadores de canal de cálcio foi a disgeusia [RR 26,2 (95% IC 3,65-187,9); NNT=2].

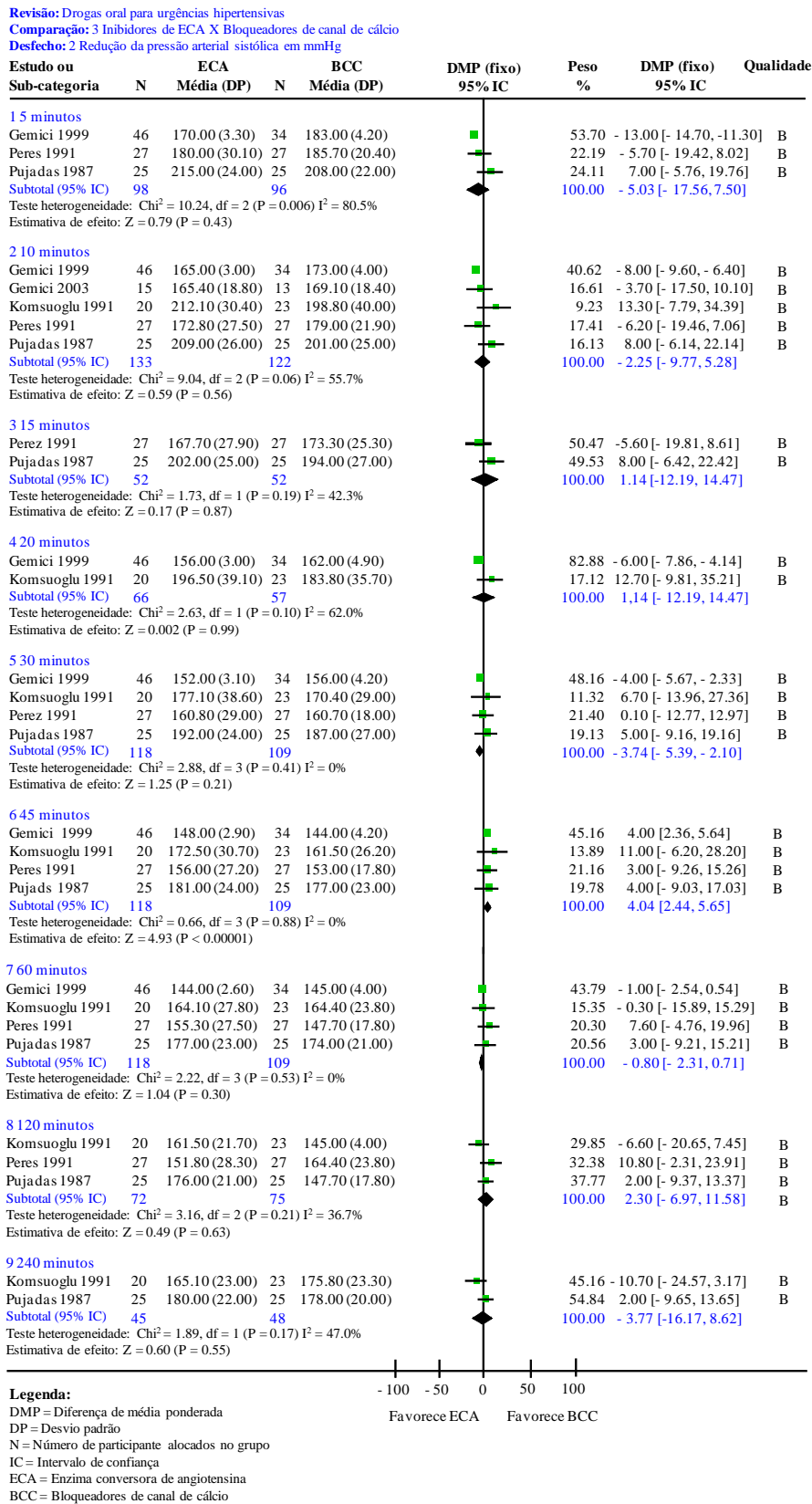
4.4.2 Comparação dos grupos farmacológicos em relação à diminuição da pressão arterial sistólica

Komsuoglu et al. (1991), Perez et al. (1991), Gemici et al. (1999) e Gemici et al. (2003) avaliaram a redução da pressão arterial sistólica em mmHg comparando os inibidores da ECA com os bloqueadores de canal de cálcio avaliados pelo modelo randômico (Figura 6).

A redução da pressão arterial sistólica aos 30 minutos apresentou diferença significativa favorável ao uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (DMP -3,86 (95% IC -5, 52; 2,21).

A redução da pressão arterial sistólica aos 45 minutos apresentou diferenças significantes favoráveis ao uso de bloqueadores de canal de cálcio [DMP 4,04 (95% IC 2,44; 5, 65).

FIGURA 6 - Metanálise da intervenção: inibidores da ECA x bloqueadores de canal de cálcio. Desfecho: redução da pressão arterial sistólica em mmHg. Modelo randômico.

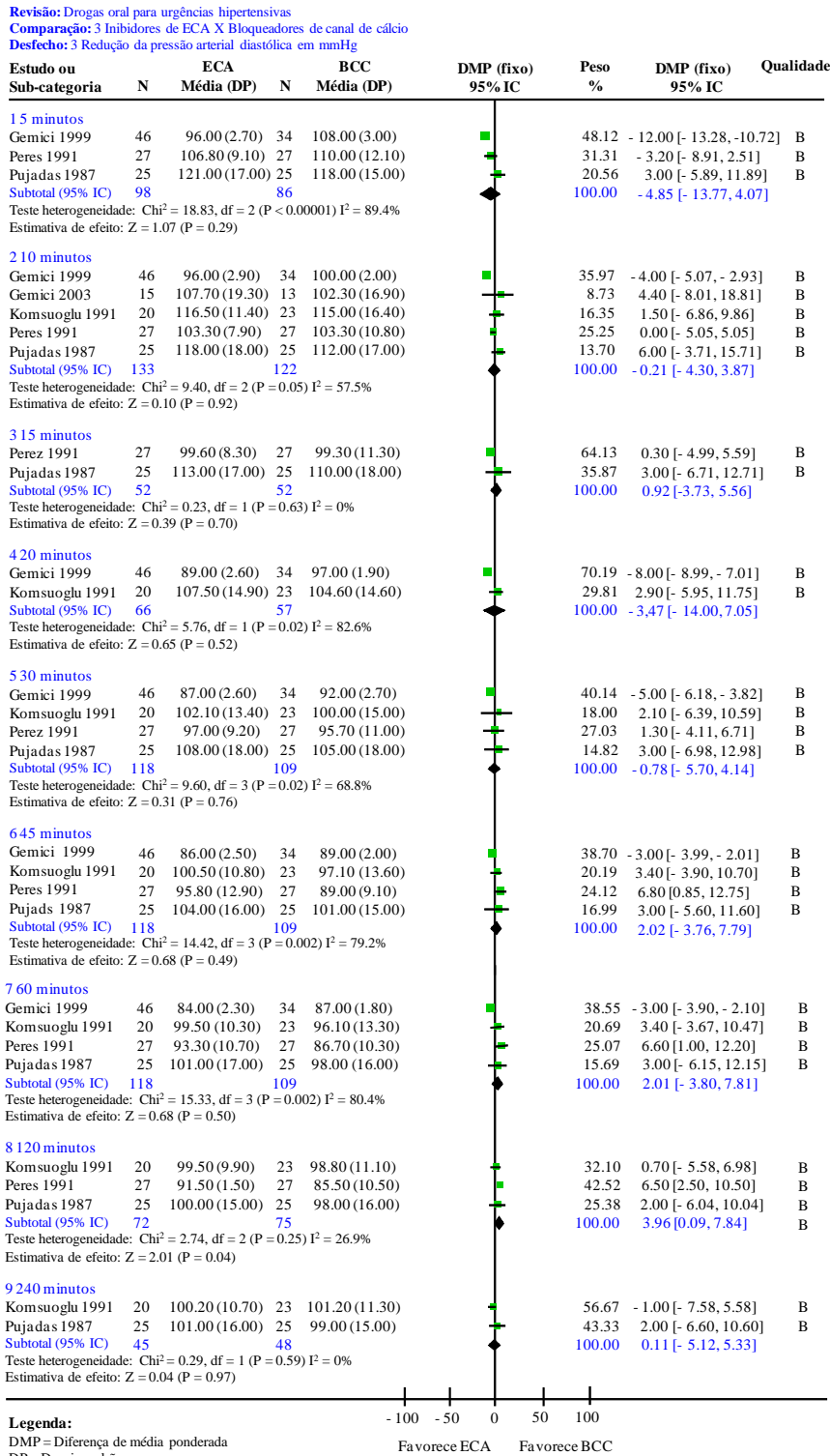


4.4.3 Comparação dos grupos farmacológicos em relação à diminuição da pressão arterial diastólica

Agurto Lescano et al. (1997), Komsuoglu et al. (1991), Perez et al. (1991), Gemici et al. (1999) e Gemici et al. (2003) avaliaram a redução da pressão arterial diastólica em mmHg comparando os inibidores da ECA com os bloqueadores de canal de cálcio avaliados pelo modelo randômico (Figura 7).

A redução da pressão arterial sistólica aos 120 minutos apresentou uma diferença significativa favorável ao uso de bloqueadores de canal de cálcio [DMP 3,96 (95% IC 0,09;7,84)].

FIGURA 7 - Metanálise da intervenção: inibidores da ECA x bloqueadores de canal de cálcio. Desfecho: redução da pressão arterial diastólica em mmHg. Modelo randômico.



4.4.4 Comparação dos grupos farmacológicos em relação ao tempo necessário para atingir a pressão arterial desejada

Dondici Filho et al. (1991), Mansur Ade et al. (1991) e McDonald et al. (1993) avaliaram o tempo necessário para atingir pressão arterial desejada comparando bloqueadores de canal de cálcio com outros fármacos (tabela 7).

TABELA 7 - Tempo necessário para atingir PA alvo

Estudo	BCC		Outros fármacos	
	n	Tempo (min)	n	Tempo (min)
Dondici Filho et al., 1991	17	30	18	45
Mansur Ade et al., 1991	20	60	20	60
McDonald et al., 1993	10	60	10	67

4.4.5 Comparação dos grupos farmacológicos em relação ao número de pacientes que necessitaram de um segundo ou terceiro fármaco adicional

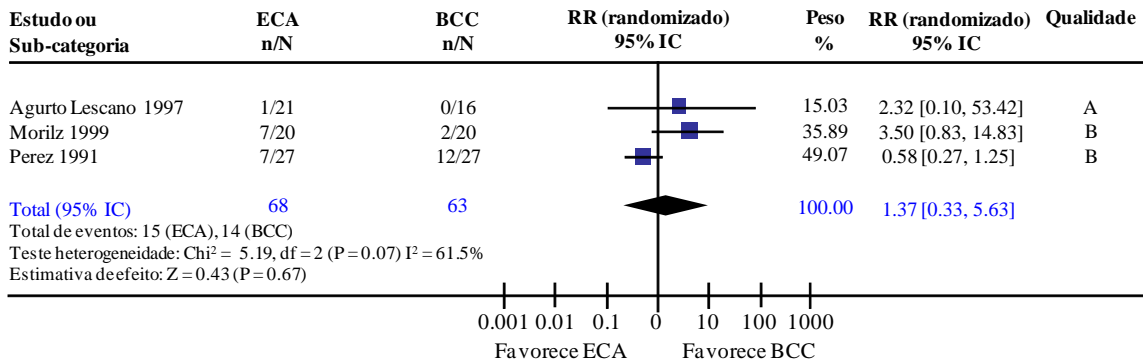
Agurto Lescano et al. (1997), Moritz et al. (1989) e Perez et al. (1991) avaliaram o número de pacientes que necessitaram de um segundo ou terceiro fármaco adicional comparando inibidores da ECA com bloqueadores de canal de cálcio que foram avaliados pelo modelo randômico (Figura 8). Não foi encontrada diferença significativa entre os estudos, porém a heterogeneidade foi de 61,5%, provavelmente devido ao número de participantes em cada grupo no estudo de Agurto Lescano et al., (1997).

FIGURA 8 - Metanálise da intervenção: inibidores da ECA x bloqueadores de canal de cálcio. Desfecho: necessidade de fármaco adicional. Modelo randômico.

Revisão: Drogas oral para urgências hipertensivas

Comparação: 3 Inibidores de ECA X Bloqueadores de canal de cálcio

Desfecho: 4 Necessidade de droga adicional. Modelo randômico



Legenda:

ECA = Enzima conversora de angiotensina

BCC = Bloqueadores de canal de cálcio

RR = Risco relativo

IC = Intervalo de confiança

n/N = Número de participante que manifestaram o evento / Total de participantes do grupo

4.4.6 Comparação dos grupos farmacológicos em relação a eventos cerebrovasculares, cardiovasculares e cardiopulmonares não fatais

Não ocorreram eventos cerebrovasculares ou cardiopulmonares nos ensaios clínicos randomizados avaliados.

Gemici et al. (1999) avaliaram o número de pacientes em relação a eventos cardiovasculares não fatais comparando inibidores da ECA com bloqueadores de canal de cálcio. Foi relatado um caso de angina com o uso de BCC.

4.4.7 Comparação dos grupos farmacológicos em relação a incidência de hospitalização relacionada a falha no tratamento ou a efeitos adversos

Perez et al. (1991) avaliaram o número de pacientes que necessitaram hospitalização devido à falha no tratamento comparando inibidores da ECA com bloqueadores de canal de cálcio. Foi relatado um caso de hospitalização para cada grupo farmacológico avaliado. Não houve hospitalização devido a efeito adverso de nenhum dos fármacos utilizados.

5 DISCUSSÃO

As urgências hipertensivas representam um dos mais importantes eventos que ocorrem no ambulatório e nos pronto-socorros particularmente em países onde a efetividade e o acesso ao tratamento são frágeis. Nestas situações os pacientes deveriam ser avaliados com anamnese e exame físico detalhados. Pacientes com urgência hipertensiva deveriam ter sua PA reduzida entre 24 a 48 horas, com monitoração inicial a cada 30 minutos.

O controle da pressão arterial nas urgências hipertensivas é feito com fármacos de utilização oral ou sublingual e as medicações devem ter ação curta devendo ser oferecidas em várias doses. Entre os principais fármacos utilizados em urgências hipertensivas estão o captopril (inibidor da enzima conversora de angiotensina) e a nifedipina (bloqueador de canal de cálcio).

Até o momento não havia evidência científica em favor de um fármaco para o tratamento de urgências hipertensivas.

Esta revisão sistemática buscou investigar a efetividade e segurança dos inibidores de canal de cálcio comparando-os com bloqueadores de canal de cálcio, placebo e outros fármacos utilizados para urgências hipertensivas.

Os bloqueadores de canal de cálcio (nifedipina e nicardipina) foram mais seguros (em relação aos efeitos adversos: xerostomia, sonolência e parestesia/perda de sensibilidade da boca) quando comparados a outros fármacos, entretanto foram menos seguro quando comparados ao inibidor da ECA (captopril) em relação aos seguintes efeitos adversos: rubor e cefaléia).

Em relação à redução da pressão arterial sistólica os bloqueadores de canal de cálcio foram mais efetivos quando comparados com placebo aos 30 minutos.

Em relação à redução da pressão arterial diastólica os bloqueadores de canal de cálcio foram mais efetivos quando comparados com placebo aos 30 minutos e com os inibidores da ECA aos 60 e aos 120 minutos.

Os inibidores da ECA foram mais seguros (em relação aos efeitos adversos: aumento do índice de pulsabilidade, diminuição do fluxo da artéria cerebral média, rubor e cefaléia) quando comparados aos bloqueadores de canal de cálcio, por outro lado provocaram mais alterações do paladar.

Em relação à redução da pressão arterial sistólica os inibidores da ECA foram mais efetivos aos 30 minutos quando comparados com bloqueadores do canal de cálcio e quando comparados com placebo foram mais efetivos aos 5, 10, 15 e 20 minutos.

Em relação à redução da pressão arterial diastólica os inibidores da ECA foram mais efetivos quando comparados aos bloqueadores do canal de cálcio aos 30 minutos e quando comparados com placebo foram mais efetivos aos 20 minutos.

Moeher et al., (1998) afirmam que a inclusão de estudos de baixa qualidade metodológica na realização de metanálises altera a interpretação do benefício da intervenção. Deste modo, utilizamos duas escalas para avaliar a qualidade metodológica dos estudos: escala de Jadad e critérios do *Handbook* da Cochrane. Segundo as avaliações realizadas, os estudos foram classificados como sendo de moderada qualidade metodológica. Silva Filho et al. (2005) compararam a aplicabilidade de diferentes instrumentos de avaliação entre eles a escala de Jadad e a escala do *Handbook*. Considerou-se a escala de Jadad de fácil aplicação e a escala do *Handbook* a mais reprodutível e de simples aplicação.

Da mesma forma verificamos que os estudos incluídos não tiveram uma boa validade externa, principalmente devido ao fato de muitos dos desfechos não serem adequados para responder às perguntas do estudo.

Como forma de contribuir na melhora do desenho dos estudos na área de medicina, especialmente em cardiologia, deve-se levar em consideração as principais falhas metodológicas levantadas dos estudos incluídos. Os principais itens responsáveis pela baixa pontuação das escalas referem-se à validade interna:

1. Não descrição da randomização ou randomização inadequada;
2. Não realização ou não relato de duplo mascaramento dos pacientes ou dos avaliadores;
3. Ausência de menção ao cálculo do tamanho da amostra e;
4. Ausência da menção da análise por intenção de tratar.

O *Consolidated Standards for Reporting Trials (CONSORT) Statement* consiste de um *checklist* de itens que os artigos de ensaios clínicos randomizados devem conter. O CONSORT foi criado em 1999 e atualizado em 2001 com o objetivo de melhorar os artigos de ensaio clínico randomizado, permitindo aos autores o entendimento de um desenho de estudo adequado, avaliando a validade dos resultados (Moher et al., 2001). Como forma de saber se a criação do CONSORT alterou a qualidade metodológica dos ensaios clínicos incluídos, analisamos as datas de publicação e, a partir disso, verificamos que dentre os dezesseis estudos incluídos, treze foram realizados antes do ano de criação do CONSORT (Opie et al., 1985; Pujadas et al., 1987; Moritz et al., 1989; Dondici Filho et al., 1991; Komsuoglu et al., 1991; Mansur Ade et al., 1991; Perez et al., 1991; Pascale et al., 1992; Mc Donald et al., 1993; Habib et al., 1995; Flores Gonzáles et al., 1996; Agurto Lescano et al., 1997;

Damasceno et al., 1997), dois estudos após sua criação (Olmedo Canchola et al., 2000 e Gemici et al., 2003), e um estudo no mesmo ano (Gemici et al., 1999).

Verificamos que a criação do CONSORT resultou em melhora da descrição metodológica e dos resultados dos estudos realizados após sua criação.

A maioria dos dados extraídos foi em média e alguns estudos não apresentavam o desvio-padrão. Devido ao fato de os dados dicotômicos terem uma interpretação facilitada em relação aos contínuos, é interessante que os autores dicotomizem os dados quando possível (Higgins et al., 2005). Para dicotomizar os dados da presente revisão, os estudos avaliados teriam que nos fornecer o número de pacientes de cada grupo que apresentaram os desfechos desejados. Para isso, enviamos solicitação de dados individuais por correio eletrônico para todos os autores dos estudos, entretanto obtivemos resposta somente de dois (Opie et al., 1985 e Lima et al., 2005).

Uma revisão sistemática publicada em 2002 por Cherney e Straus revisou as evidências para vários regimes farmacológicos no manejo de emergências e urgências hipertensivas.

Perez e Musini (2008) revisaram as evidências no manejo de emergências hipertensivas e concluíram que não existem evidências suficientes para definir o melhor fármaco.

Os autores das revisões previamente publicadas não chegaram a conclusões sobre a superioridade de nenhum dos fármacos avaliados.

O presente trabalho enfocou apenas estudos envolvendo urgências hipertensivas em participantes que fizeram uso de fármacos orais ou sublinguais. Diferentemente do estudo de Cherney e Strauss (2002), incluímos apenas ensaios clínicos que fossem efetivamente descritos como randomizados e utilizamos duas

escalas de avaliação da qualidade metodológica. Sumarizamos graficamente os resultados dos estudos de forma individual.

Uma possível limitação do nosso estudo foi a qualidade limitada dos estudos, o número pequeno das amostras em cada estudo e a não realização de metanálise com todos os desfechos devido a falta de desfechos homogêneos nos diversos estudos.

Não encontramos evidências no período de seguimento (entre 0 e 360 minutos) dos estudos de aumento de morbidade e mortalidade com o uso de bloqueadores de canal de cálcio.

Concluimos que de acordo com os resultados obtidos nas metanálises dos efeitos adversos que a utilização do captopril é mais apropriada para aqueles pacientes diagnosticados como urgência hipertensiva.

6 CONCLUSÃO

Nossa revisão sistemática não encontrou evidências que justifiquem o não uso do bloqueador do canal de cálcio. Porém o uso do captopril (inibidor da ECA) em indivíduos acometidos por urgências hipertensivas é efetivo e apresenta menos efeitos adversos como cefaléia e rubor quando comparado aos bloqueadores de canal de cálcio.

6.1 Implicações para a Prática

Sempre que possível no tratamento da urgência hipertensiva deve-se utilizar os inibidores da enzima conversora de angiotensina ao invés dos bloqueadores de canal de cálcio. Excluindo os casos onde há contra-indicação para o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, como na hipertensão na gestação.

6.2 Implicações para a Pesquisa

Existe a necessidade de ensaios clínicos randomizados de boa qualidade, com tamanho de amostra adequado, e com desfechos avaliando todos os efeitos adversos, incidência de hospitalização por falha no tratamento, necessidade de fármacos adicionais, mortalidade, eventos cardiovasculares, cerebrovasculares, cardiopulmonares e renais, além da redução da pressão arterial e o tempo necessário para atingir a pressão arterial desejada, seguindo metodologia adequada conforme o CONSORT (vide apêndice).

O delineamento adequado do estudo não é o suficiente. É necessário também a demonstração dos dados para que possam ser agrupados em uma metanálise.

Seria de grande valia a elaboração de protocolos para serem aplicados na avaliação e conduta em urgências hipertensivas.

Anexo 1. Características de Estudos Excluídos

Identificação	Razão para exclusão
Al-Waili et al., 1999	RCT comparando dois fármacos bloqueadores de canal de cálcio (nifedipina e verapamil).
Alletto et al., 1992	Ensaio clínico.
Biollaz et al., 1983	RCT que inclui pacientes com emergência hipertensiva.
Bonet Sol et al., 1991	RCT que compara apenas PAM (captopril e nifedipina).
Bussmann et al., 1992	RCT. DBP não preenche os critérios de inclusão.
Bussmann et al., 1993	Viés de publicação. Dados e resultados iguais ao de estudo publicado em 1992. DBP não preenche os critérios de inclusão.
Castro del Castillo et al., 1988	Ensaio clínico não randomizado
Cristodorescu et al., 1989	RCT que inclui pacientes com emergência hipertensiva.
Dadkar et al., 1993	RCT. Inconsistência nos dados (número de casos). Não é possível separar urgências de emergências.
Damasceno et al., 1998	RCT comparando dois fármacos bloqueadores de canal de cálcio (nifedipina cápsula e nifedipina retard).
Dessi-Fulgheri et al., 1987	Ensaio que compara métodos de administração de um Inibidor da enzima conversora de angiotensiva (captopril oral ou sublingual).
Diker et al., 1992	RCT. DBP não preenche os critérios de inclusão.
Dominguez et al., 1988	Ensaio clínico não randomizado
Facci Jr et al., 1984	RCT que inclui pacientes com emergência hipertensiva.
Franklin et al., 1986	Ensaio clínico com randomização inadequada (de acordo com número de admissão no hospital)
Gökel et al., 1999	Ensaio clínico. DBP não preenche os critérios de inclusão.
Gökel et al., 2001	Ensaio clínico não randomizado
Gómez Santos et al., 1992	Ensaio clínico não randomizado
Guazzi et al., 1977	Ensaio clínico não randomizado.
Guazzi et al., 1985	RCT que compara tratamento agudo e crônico da elevação da pressão arterial bem como os efeitos hemodinâmicos da nifedipina e verapamil.
Heller et al., 1990	Ensaio clínico não randomizado
Hirschl et al., 1993	Ensaio clínico não randomizado
Hirschl et al., 1994	Ensaio clínico. Viés de publicação. Dados e resultados iguais ao de estudo publicado em 1993.
Hirschl et al., 1996	RCT. Não é possível separar urgências de emergências.
Isles et al., 1986	RCT com randomização inadequada (pacientes consecutivos)

Identificação	Razão para exclusão
Just et al., 1991	Ensaio clínico com randomização inadequada (a escolha do fármaco a ser utilizado na terapia dependia da decisão do médico do paciente).
Karachalios et al., 1990	RCT que inclui pacientes com emergência hipertensiva.
Karnik et al., 1996	Ensaio clínico não randomizado
Koehler et al., 1985	RCT que inclui pacientes com emergência hipertensiva.
Lima et al., 2005	RCT RCT com randomização inadequada (alternância entre dois grupos)
Maciel et al., 1983	Ensaio clínico não randomizado
Maharaj et al., 1992	RCT comparando dois fármacos bloqueadores de canal de cálcio (nifedipina 5 mg e nifedipina 10 mg).
Martinez Amenos et al., 1987 (b)	Ensaio clínico não randomizado
Misra et al.; 1993	RCT com randomização inadequada (pacientes consecutivos)
Peret Martinez et al., 1983	Ensaio clínico que inclui pacientes com emergência hipertensiva.
Phillips et al., 1990	Ensaio para avaliar o tratamento agudo e crônico de hipertensão severa bem como o efeito de um bloqueador de canal de cálcio (nifedipina) na função ventricular
Popiliev et al., 1989	Ensaio comparando diferentes doses de um bloqueador de canal de cálcio (nifedipina).
Pose Reino et al., 1989	Ensaio clínico não randomizado
Preston et al., 1999	Ensaio clínico não randomizado
Pujadas et al., 1987b	RCT que inclui os mesmos pacientes de outro estudo anterior, ver Pujadas 1987.
Rubio Guerra et al., 1999	Ensaio clínico que inclui pacientes com emergência hipertensiva.
Sanchez et al., 1999	RCT comparando dois fármacos bloqueadores de canal de cálcio (nifedipina e lacidipina).
Santos et al., 1986	Ensaio clínico que inclui pacientes com emergência hipertensiva.
Saragoça et al., 1982	Ensaio clínico não randomizado.
Saragoça et al., 1992	RCT comparando diferentes doses de um bloqueador de canal de cálcio (isradipina).
Savi et al., 1992	RCT comparando dois fármacos bloqueadores de canal de cálcio (nifedipina e nicardipina).
Schneider et al., 1991	RCT que avalia o tratamento agudo e crônico de redução da pressão arterial comparando um inibidor da enzima conversora de angiotensiva (captopril) e um bloqueador de canal de cálcio (nifedipina).
Sechi et al., 1989	RCT que inclui pacientes com menores de 18 anos.
Sobrinho et al., 1990	RCT. Não é possível separar urgências de emergências.

Identificação	Razão para exclusão
Späh et al., 1988	RCT. Não é possível separar urgências de emergências.
Sulbarán et al., 1994	Ensaio clínico não randomizado.
Tereschenko et al., 2006	RCT. Não é possível separar urgências de emergências.
Toledo Hviid et al., 1995	Ensaio clínico não randomizado.
Vazquez Vigoa et al., 1993	RCT que inclui pacientes com menores de 18 anos.
Veloz et al., data indeterminada	Ensaio que compara métodos de administração de um Inibidor da enzima conversora de angiotensiva (captopril oral ou sublingual).
Woisetschläger et al., 2006	RCT. Ensaio double-dummy impossibilidade de analisar os Dados.
Wyss et al., 1999	Ensaio clínico não randomizado
Zampaglione et al., 1994	RCT comparando dois fármacos bloqueadores de canal de cálcio (nifedipina e lacidipina).

Anexo 3. Estudos aguardando avaliação

Identificação e Referências	Razão
<p><i>Aparício Otero et al., 2003</i></p> <p>Aparício Otero O, Camacho Zuniga L, Sánchez Chaves R. Crisis hipertensivas: alerta sobre el uso indiscriminado de nifedipino sublingual. Rev Méd (La Paz) 2003;9(3):67-73.</p>	Até o momento não houve acesso ao artigo
<p><i>Barrios Araújo et al., 1997</i></p> <p>Barrios Araújo P, Gonzalez R. Felodipina versus nifedipina em el tratamiento de la crisis hipertensiva. Med Crit Venez 1997;12(2):57-61.</p>	Até o momento não houve acesso ao artigo
<p><i>Delgadillo Urquidi et al., data desconhecida</i></p> <p>Delgadillo Urquidi J. Manejo de crisis hipertensiva com nifedipina sublingual Cochabamba. s.n., s.f., 15p. ilus</p>	Até o momento não houve acesso ao artigo
<p><i>Klocke et al., 1987</i></p> <p>Klocke RK, Kux A, Höpp HW, Hilger HH. First results on the effectiveness of the Nitrendipine-Phiole 5 mg s.l. (BAYe 5009) in acute hypertensive crisis in comparison with nifedipine 10 mg s.l. (Adalat®). [Erste Ergebnisse zur Wirksamkeit der Nitrendipin-Phiole 5 mg s.l. (BAYe 5009) bei akuter hypertensiver Entgleisung im Vergleich mit Nifedipin 10 mg s.l. (Adalat®)]. Die Medizinische Welt 1987;38:661.</p>	Até o momento não houve acesso ao artigo
<p><i>Martínez Aménos et al., 1987 (a)</i></p> <p>Martinez-Aménos A, Carratala J, Pinto X, Santalo M, Tamayo C, Pujol M. Hypertensive crisis: comparative study of oral captopril, sublingual captopril and sublingual nifedipine. [Article in Spanish]. Med Clin (Barc) 1987; 89(2):59-61.</p>	Até o momento não houve acesso ao artigo
<p><i>Panlilio et al., 1990</i></p> <p>Panlilio AG, Vilela GC, San VFG, Porciuncula CI. Randomized single-blind parallel study of the short-term blood pressure response to sublingual clonidine and sublingual nifedipine in hypertensive urgencies. Philipp J Intern Med 1990; 28(6):447-456.</p>	Até o momento não houve acesso ao artigo
<p><i>Perez et al., 1988</i></p> <p>Pérez L, Viciano P, Mora M. Captopril versus nifedipine in the treatment of hypertensive crisis. Revista Latina de Cardiologia-Euroamericana 1988;9(1):29-32.</p>	Até o momento não houve acesso ao artigo
<p><i>Zehner et al., 1988</i></p> <p>Zehner J, Lindner P, Abspacher H, Dominiak P. Acute lowering of the blood pressure in hypertensive crises by means of nifedipine or dergocrinemesylate. [Akute Blutdrucksenkung bei Blutdruckkrisen mit Hilfe von Nifedipin oder Dergocrinemesylat]. Die Medizinische Welt 1988;39:212-15.</p>	Até o momento não houve acesso ao artigo

Anexo 4: Ficha de extração de dados dos estudos selecionados

Ficha de Extração de Dados

ID:	
ACTION - Ask to author:	
METHODS	
Diagnostic procedures:	
Generation of the allocation sequence (Adequate, unclear, inadequate): Concealment of Allocation (Adequate, unclear, inadequate):	Blindness - patients: Blindness - investigators:
Intervention duration:	
Sample Size:	
Analysis (ITT?):	Wash out:
PARTICIPANTS	
Number of patients randomized:	Setting:
Age:	Sex/gender:
Similarity of groups:	Reasons for withdrawal from the trial:
INTERVENTIONS	
Dosage and duration of therapy	
1) Dose: N: Drug:	
Method of administration:	
Intervention in the control group:	
Co-intervention:	
2) Dose: N: Drug:	
Method of administration:	
Intervention in the control group:	
Co-intervention:	
OUTCOMES	
PRIMARY:	
1. Total mortality(for cardiovascular cause, for any cause, for side effect of the medication):	
2. Any adverse effects reported:	
SECONDARY:	
1. Reduction in systolic blood pressure:	
2. Reduction in diastolic blood pressure:	
3. Time to achieve target BP:	
4. Number of patients requiring addition of a second or third drug:	
5. Total non-fatal cerebrovascular, cardiovascular and cardiopulmonary events: stroke, myocardial infarction, angina, silent ischemias, arrhythmias, congestive heart failure, kidney failure, acute pulmonary edema related with hypertension:	
6. Incidence of hospitalisation related to treatment failure in the urgency or related to adverse effect:	
NOTES	

Anexo 5 – Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da UNIFESP/EPM

Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 29 de abril de 2005.
CEP 0394/05

Ilmo(a). Sr(a).

Pesquisador(a) LUCIANA MENDES DE SOUZA

Co-Investigadores: Alvaro Nagib Atallah, Bernardo Garcia de Oliveira Soares, Adriana Demathé

Disciplina/Departamento: Medicina Interna e Terapêutica/Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Patrocinador: Recursos Próprios.

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: **"Uso oral ou sublingual de bloqueadores de canal de cálcio ou enzimas conversoras de angiotensina em urgências hipertensivas"**.

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: Estudo observacional. Revisão de literatura.

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: Sem risco, desconforto mínimo, sem procedimento invasivo.

OBJETIVOS: Avaliar a efetividade, segurança e tolerabilidade dos inibidores da ECA x bloqueadores de canal de Cálcio, oral e sublingual em homens, mulheres, idosos. Avaliar a efetividade, segurança e tolerabilidade das diversas doses das medicações. Avaliar a efetividade, segurança e tolerabilidade de ambas formas de administração..

RESUMO: Metanálise- Revisão de literatura. Pretende-se avaliar se o uso dos inibidores da ECA, oral ou sublingual, é mais efetivo e seguro no tratamento das urgências do que o uso de bloqueadores de canal de cálcio. O estudo consiste em revisão sistemática da literatura em ensaios clínicos randomizados e quase randomizados. Serão incluídos ensaios clínicos randomizados sobre o uso de inibidores da ECA e/ou bloqueadores do canal de Ca²⁺, uso oral/sublingual em urgências hipertensivas. Não haverá restrições quanto ao idioma do artigo original..

FUNDAMENTOS E RACIONAL: Estudo realizará metanálise sobre uso de inibidores da ECA e bloqueadores de canal de Ca²⁺ em urgência hipertensiva..

MATERIAL E MÉTODO: Descreve todos os procedimentos para a realização do estudo..

TCLE: Não se aplica.

DETALHAMENTO FINANCEIRO: Sem financiamento externo.

CRONOGRAMA: 18 meses.

OBJETIVO ACADÊMICO: Mestrado.

ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: 24/04/06 e 19/04/07.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.

2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.

3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

Anexo 6 – Protocolo publicado na Cochrane Library

Oral drugs for hypertensive urgencies
[Protocol] Full Screen View

LM Souza, AN Atallah, H Saconato, A Demathe

Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4 (Status: New)
Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
DOI: 10.1002/14651858.CD006234 This version first published online: 18 October 2006 in Issue 4, 2006
Date of Most Recent Substantive Amendment: 25 July 2006

This record should be cited as: LM Souza, AN Atallah, H Saconato, A Demathe. Oral drugs for hypertensive urgencies. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD006234. DOI: 10.1002/14651858.CD006234.

Oral drugs for hypertensive urgencies
[Protocol]

LM Souza, AN Atallah, H Saconato, A Demathe
Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4 (Status: New)
Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
[DOI](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006234): 10.1002/14651858.CD006234 This version first published online: 18 October 2006 in Issue 4, 2006
Date of Most Recent Substantive Amendment: 25 July 2006
This record should be cited as: LM Souza, AN Atallah, H Saconato, A Demathe. Oral drugs for hypertensive urgencies. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD006234. DOI: 10.1002/14651858.CD006234.

Abstract

This is the protocol for a review and there is no abstract. The objectives are as follows:

- to determine whether the use of oral or sublingual calcium channel blockers reduces mortality, morbidity or blood pressure as compared to oral angiotensin-converting enzyme inhibitors or other drug classes in patients with hypertensive urgencies.
- to determine whether oral or sublingual calcium channel blockers reduce mortality, morbidity or blood pressure as compared to no treatment.
- to determine whether oral angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality, morbidity or blood pressure as compared to no treatment.

Background

Elevated blood pressure (hypertension) is common and affects about 50 million individuals in the USA and approximately 1 billion people worldwide. In Brazil, cardiovascular diseases are responsible for more than 250,000 annual deaths (DATASUS, 2002).

Hypertensive crises have been divided into two categories: hypertensive emergencies and hypertensive urgencies (Blumendfeld, 2001). Hypertensive urgencies comprise about 76% of hypertensive crises (Zampaglione, 1996). Hypertensive emergencies are elevated blood pressure with evidence of target organ dysfunction. The target organs are primarily the heart, brain, kidneys and large arteries. Hypertensive emergencies are the subject of a separate Cochrane protocol (Perez, 2006). Hypertensive urgencies are defined as an elevation of diastolic blood pressure above 120 mmHg without evidence of target organ dysfunction (JNC 7, 2003; Cherney, 2002; Varon, 2000; Abdelwahab, 1995).

Hypertensive urgencies are important clinical events occurring in both hospital and ambulatory settings. In these situations patients should be carefully evaluated with detailed history and physical examination (Vidt, 2001). The need for treatment is considered urgent but allows for slow control utilizing oral or sublingual drugs. Chronic hypertension results in a shift in cerebrovascular autoregulation. Therefore, when blood pressure decreases too rapidly below the lower limits of autoregulation, the brain may become hypoperfused, with symptoms such as dizziness, nausea, and syncope (Shayne, 2003). For this reason if the increase in blood pressure is not associated a risk to life or acute target-organ damage, the control of blood pressure must be done slowly over 24 hours (Vidt, 2001).

For hypertensive urgencies, it is not known which class of antihypertensive drug provides the best results in terms of morbidity, mortality, blood pressure lowering efficacy, withdrawal due to adverse effects and other side effects. A previous systematic review has been published (Cherney, 2002). They searched MEDLINE from 1966 to 2001 and the Cochrane Library. Their review did not provide an answer to the questions being asked in this protocol. We will be searching other databases, as well as updating the search made by Cherney, 2002.

The aim of this Systematic Review is to compare the use of oral or sublingual calcium channel blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors drugs in hypertensive urgencies to determine whether there is evidence that would favour one drug class over another.

Objectives

to determine whether the use of oral or sublingual calcium channel blockers reduces mortality, morbidity or blood pressure as compared to oral angiotensin-converting enzyme inhibitors or other drug classes in patients with hypertensive urgencies.

to determine whether oral or sublingual calcium channel blockers reduce mortality, morbidity or blood pressure as compared to no treatment.

to determine whether oral angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality, morbidity or blood pressure as compared to no treatment.

Criteria for considering studies for this review

Types of studies

Published and non published clinical trials with randomised or quasi-randomised allocation to one or more drugs of the channel blockers calcium or angiotensin-converting enzyme inhibitors groups.

To evaluate efficacy only randomised controlled trials will be included. To evaluate safety quasi randomised studies, case-control, cohort studies and case reports will be included.

Types of participants

Hypertensive Urgencies studies that participants must meet all criteria below:

- 1) People with diastolic blood pressure elevation above 110 mmHg and no evidence acute target-organ damage. A lower pressure than the current definition is used because we do not want to lose studies and prior to 1993 in many cases hypertensive urgencies were defined and treated with diastolic blood pressures > 115 mmHg or > 110 mmHg.
- 2) Patients above 18 years-old.
- 3) Trials of patients with pregnancy and eclampsia related hypertension are excluded.
- 4) Trials with patients with intractable nosebleed, sympathomimetic drug overdose, hypertension associated with increased circulating catecholamines, end organ damage (hypertensive emergencies), or other conditions requiring parenteral therapy are excluded (Abdelwahab, 1995).

Types of intervention

Calcium channel blockers (dihydropyridine group, ex: nifedipine, nicardipine, isradipine, amlodipine, felodipine, nimodipine) and angiotensin-converting enzyme inhibitors(ACE inhibitors with sulfhydryl group, ex.:captopril, fentiapril, pivalopril, zofenopril, alacepril; ACE inhibitors with dicarboxylic group, ex: enalapril, lisinopril, benazepril, quinapril, moexipril, ramipril, spirapril, perindopril, indolapril, pentopril, indalapril, cilazapril; ACE inhibitors with phosphorous group: fosinopril) (Hardman, 1996), regardless of dose and duration of therapy will be considered.

The comparisons of interest are:

- 1) calcium channel blockers versus angiotensin-converting enzyme inhibitors.
- 2) angiotensin-converting enzyme inhibitors versus placebo, no treatment or other drug classes.

3) calcium channel blockers versus placebo, no treatment or other drug classes.

Types of outcome measures

Primary Outcomes:

1. Total mortality. for cardiovascular cause

for any cause

for side effect of the medication

2. Any adverse effects reported by included studies.

Secondary Outcomes:

1. Total non-fatal cerebrovascular, cardiovascular and cardiopulmonary events: stroke, myocardial infarction, angina, silent ischemia, arrhythmias, congestive heart failure, kidney failure, and acute pulmonary edema.

2. Incidence of hospitalisation for any cause.

3. Reduction in systolic blood pressure.

4. Reduction in diastolic blood pressure.

5. Time to achieve target BP.

6. Number of patients requiring addition of a second or third drug.

Search methods for identification of studies

See: Hypertension Group methods used in reviews.

There will be no language restriction. Published, unpublished and ongoing trials will be obtained from the following sources:

1. Electronic databases

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, The Cochrane Library, 2005)

MEDLINE, via PubMed interface (1966-2005)

Excerpta Medica - EMBASE via OVID (1980-2005)

LILACS - The Latin-American and Caribbean Health Science Information Center, (1982-2005)

Specific search strategy for each electronic databases is listed below.

****CENTRAL strategy:

#1 nifedipine

#2 captopril

#3 calcium channel blockers

#4 angiotensin converting enzyme inhibitors

#5 hypertensive urgenc*

****MEDLINE strategy:

#1 nifedipine

#2 captopril

#3 calcium channel blocker*

#4 angiotensin converting enzyme inhibitor*

#5 hypertensive urgenc* OR (severe AND hypertension) OR (hypertensive AND crisis) OR (acute AND hypertens*) OR (acute AND treatment AND hypertension) OR (acute AND blood AND pressure AND lowering AND effect) OR (malignant AND hypertension) OR (accelerat* AND hypertension) OR (hypertensive AND encephalopat*)

#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 AND #5

AND

Randomised controlled trial [Publication Type] OR controlled clinical trial [Publication Type] OR randomised controlled trial [MeSH Terms] OR random allocation [MeSH Terms] OR double blind method [MeSH Terms] OR single blind method [MeSH Terms] OR clinical trial [Publication Type] OR "Case-Control Studies" [MeSH Terms] OR "Case Reports" [Publication Type] OR clinical trials [MeSH Terms] OR (clinical* [Text Word] AND trial* [Text Word]) OR single* [Text Word] OR double* [Text Word] OR treble* [Text Word] OR triple* [Text Word] OR placebos [MeSH Terms] OR placebo* [Text Word] OR random* [Text Word] OR research design [MeSH Terms] OR comparative study [MeSH Terms] OR evaluation studies [MeSH Terms] OR follow-up studies [MeSH Terms] OR prospective studies [MeSH Terms] OR control* [Text Word] OR prospectiv* [Text Word] OR volunteer* [Text Word] OR "adverse effects" [Subheading] OR cohort studies [MeSH Terms] OR case-control [mesh terms] OR historical control* [all field]

****EMBASE strategy:

1 'hypertensive crisis'/exp AND [humans]/lim

2 'hypertensive urgency' AND [humans]/lim

3 #1 OR #2

4 'angiotensin receptor antagonist'/exp AND [humans]/lim

5 'captopril'/exp AND [humans]/lim

6 #4 OR #5

7 'calcium channel blocking agent'/exp AND [humans]/lim

8 'nifedipine'/exp AND [humans]/lim

9 #7 OR #8

10 #3 AND (#6 OR #7 OR #8) AND [humans]/lim

****LILACS strategy:

HYPERTENSIVE AND (CRISIS OR URGENC\$) [word] AND CALCIUM CHANNEL BLOCKER\$ OR ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR\$ OR NIFEDIPINE OR CAPTOPRIL [word] ORAL\$ OR SUBLINGUAL\$ [word]

2. Web sites

<http://www.controlledtrials.com>

<http://clinicaltrials.gov/ct/gui>

<http://www.CenterWatch.com/>

3. Reference lists: references of the identified relevant studies will be scrutinized for additional citations.

4. Personal contact: specialists in the area and the main authors of included trials will be contacted about unpublished data.

5. Pharmaceutical companies

Methods of the review

Two reviewers (LMS, AD) will independently assess the titles and abstracts of all reports. Full text hard copies will be obtained for studies that appear to meet the selection criteria and for studies where there is some doubt whether they fulfil the selection criteria. Others reviewers will be consulted if there are any disagreements. If consensus is still not reached, data from the trial in question will not be included unless and until the authors of the trial are able to resolve the contentious issues.

1. Quality assessment

Two reviewers will independently assess the quality of reports of the included studies. According to empirical evidence (Jadad, 1996; Schulz, 1995; Moher, 1998; Kjaergard, 2001; Jüni, 2001), we will assess the methodological quality by the generation of the allocation sequence, allocation concealment, and double blinding.

**Generation of the allocation sequence

Adequate: table of random numbers, computer generated random numbers, or similar.

Unclear: the trial was described as randomised, but the generation of the allocation sequence was not described.

Inadequate: quasi-randomised studies, studies where allocation assignment was by date of birth, by the day of the week or month of the year, by a person's medical record number, or just allocating every alternate person.

**Allocation concealment

Adequate: concealed up to the point of treatment by central randomisation, opaque or sealed envelopes, or similar.

Unclear: the allocation concealment was not described.

Inadequate: open table of random numbers or similar.

**Blinding

Adequate: using identical placebo or similar.

Unclear: the trial was described as double blind, but the method of blinding was not described.

Inadequate: tablets versus injections or similar.

Not performed: the trial was not double blind.

2. Data extraction

Two reviewers will extract data independently. Discrepancies in the results will be resolved by discussion. A standard form will be used to extract the following information:

Methods: diagnostic procedures, generation of the allocation sequence, concealment of allocation, whether patients were blinded to treatment, whether investigators were blinded to treatment, intervention duration, wash out.

Participants: age, gender, similarity of groups at baseline, number of patients randomised, reasons for withdrawal from the trial.

Interventions: dosage and duration of therapy, method of drug administration, intervention in the control group, and any co-interventions.

Outcomes: as listed above under outcome measures.

3. Data analysis

All analyses will be performed according to the intention-to-treat method, using the last reported observed response ('carry forward') and including all patients irrespective of compliance or follow up. In addition, 'a worst case scenario' analysis will be performed and patients with missing data will be considered as treatment failures. For dichotomous variables, the relative risks and risk difference with 95% confidence interval will be calculated by both fixed and random effects model of DerSimonian-Laird (DerSimonian, 1986). When significant ($P < 0.1$) heterogeneity is detected, random effects models will be used.

When overall results are statistically significant by both fixed-effect model and random-effects model, relative risk reduction (RRR) and the number-needed-to-treat (NNT) and the number-needed-to-harm (NNH) with 95% confidence interval will be calculated. The NNT will be calculated by $NNT = 1/RD$

3.1. Heterogeneity

A variety of factors may lead to heterogeneity between the results of individual studies. Possible reasons for heterogeneity were pre-specified: 1) distinct interventions; 2) characteristics of subjects participating in trials.

Inconsistency among the pooled estimates will be tested by chi-square for heterogeneity and quantified using the $I^2 = [(Q - df)/Q] \times 100\%$ test, where Q is the chi-squared statistic and df its degrees of freedom. This illustrates the percentage of the variability in effect estimates resulting from heterogeneity rather than sampling error (Alderson, 2004; Higgins, 2003).

3.2. Sensitivity analysis

If there are an adequate number of studies, a sensitivity analysis will be performed to explore causes of heterogeneity and the robustness of the results. The following factors

will be included in the sensitivity analysis, separating studies according to:

- allocation concealment quality (adequate or unclear or inadequate)
- Double-blind method (adequate or unclear or inadequate or not performed)
- age of patients adults (18 to < 65 years old), elderly (> 65 years old).
- dosage
- administration method

3.3. Addressing publication bias and small study effects

Publication bias or a systematic difference between smaller and larger studies ('small study effects') will be assessed by preparing a funnel plot (trial effect versus trial size) using RevMan 4.2.7.

Tables will be used to display characteristics of eligible trials including those that were excluded with the reasons for exclusion. Outcomes will also be presented graphically. Review manager software developed by the Cochrane Collaboration will be used to organise and process the results.

Potential conflict of interest

None.

Sources of support

External sources of support

None BRAZIL

Internal sources of support

Brazilian Cochrane Center BRAZIL

Cover Sheet

Title

Oral drugs for hypertensive urgencies

Author(s)

Souza LM, Atallah AN, Saconato H, Demathe A

Contribution of author(s)

Atallah and Souza formulated the idea for the review. Souza and Demathe wrote the initial protocol. Souza and Saconato developed the protocol and searching, identifying and assessing studies. Souza and Demathe will independently assess the results of the

literature search, select trials for inclusion, assess the quality of the trials, and extract the data. Atallah and Saconato will help with the methodology of the review. All four reviewers will be involved with the interpretation of the results.

Issue protocol first published
2006 Issue 4

Date of most recent amendment
August 23, 2006

Date of most recent SUBSTANTIVE amendment
July 25, 2006

Contact address
Dr Luciana Mendes Souza
Gabriel Otávio de Souza road 365
Presidente Prudente
SP
BRAZIL
lumendes@stetnet.com.br
phone: 55-18-2228249
fax: 55-18-2231469

DOI
10.1002/14651858.CD006234

Cochrane Library number
CD006234

Editorial group
Cochrane Hypertension Group

Editorial group code
HM-HTN

References

Additional references

Abdelwahab, 1995

Abdelwahab W, Frishman W, Landau A. Management of hypertensive urgencies and emergencies. *J Clin Pharmacol* 1995;35:747-762.

Alderson, 2004

Alderson P, Green S, Higgins JPT, editors. *Cochrane Reviews' Handbook [Cochrane Reviews' Handbook]*. The Cochrane Library Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.2 [updated March 2004]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltda, 2004, Issue 1.

Blumendfeld, 2001

Blumenfeld JD, Laragh JH. Management of Hypertensive Crises: The Scientific Basis for Treatment Decisions. *American Journal of Hypertension* 2001;14:1154-1167.

Castro, 1999

Castro AA, Clark OA, Atallah AN. Optimal search strategy for clinical trials in the Latin American and Caribbean Health Science Literature Database (LILACS database): Update [Letter]. *Sao Paulo Med J* 1999;117(3):138-9.

Cherney, 2002

Cherney D, Straus S. Management of patients with hypertensive urgencies and emergencies [Management of patients with hypertensive urgencies and emergencies]. *J Gen Intern Med* 2002;17:937-945.

DATASUS, 2002

Ministério da Saúde. Deaths for occurrence second cause [Óbitos por ocorrência segundo causa]. Ministério da Saúde 2002.

DerSimonian, 1986

DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-88..

Dickersin, 1994

Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ* 1994;309:1286-9.

Hardman, 1996

Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 9 ed. Santiago, Chile: Impresos Universitaria, 1996.

Higgins, 2003

Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analysis. *BMJ* 2003;327:557-560..

Jadad, 1996

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. *Controlled Clin Trials* 1996, 17:1-12. Jadad 1996 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. *Controlled Clin Trials* 1996, 17:1-12. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. *Controlled Clin Trials* 1996;17:1-12. *Controlled Clin Trials* 1996;17:1-12.

JNC 7, 2003

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003;289(19):2560-2572.

Jüni, 2001

Jüni P, Altman DG, Egger M. Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 2001;323:42-6..

Kjaergard, 2001

Kjaergard LL, Villumsen J, Gluud C. Reported Methodologic quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses. *Ann Intern Med* 2001;135:982-989..

Milne, 2004

Milne FJ, Pinkney-Atkinson VJ. Hypertension guideline 2003 update. *South African Medical Journal* 2004;94(3 Pt2):209-16, 218, 220-5..

Moher, 1998

Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses?. *Lancet* 1998;352:609-13..

Nobre, 2002

Nobre F, Tavares A, Lopes AC, Ribeiro JP, Ayoub JCA, Ribeiro JM, Correa M, Maranhao M, Jabur P, Nascimento RM, Cunha RS, Mulinare RA. IV Brazilian Guidelines of Hypertension [IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial]. BG Cultural. São Paulo: 2002:3-7.

Perez, 2006

Perez MI, Arguedas JA, Wright JM. Comparison of pharmacological interventions for hypertensive emergencies (protocol for a Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2006, issue 1.

Schulz,1995

Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273:408-12.

Shayne, 2003

Shayne PH, Pitts SR. Severely Increased Blood Pressure in the Emergency Department. *Annals of Emergency Medicine* 2003;41:513-529.

Varon, 2000

Varon J, Marik PE. The Diagnosis and Management of Hypertensive Crises. *Chest* 2000;118:214-27.

Vidt, 2001

Vidt DG. Emergency room management of hypertensive urgencies and emergencies [Emergency room management of hypertensive urgencies and emergencies]. *J Clin Hypertens* 2001;3(3):158-64.

WHO/ISH, 2003

World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *Journal of Hypertension*. Lippincott Williams & Wilkins., 2003; Vol. 21:1983-1992.

Zampaglione, 1996

Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. *Hypertension* 1996;27:144-7.

Copyright © 2005–6 John Wiley & Sons Ltd. All Rights Reserved. | Disclaimer

8 REFERÊNCIAS

Abdelwahab W, Frishman W, Landau A. Management of hypertensive urgencies and emergencies. *J Clin Pharmacol*. 1995;35:747-762.

Agurto Lescano H, Sarmiento Rojas K, Romero Castro M, Moncada Cárcamo C. Comparacion entre captopril y nifedipina em el tratamiento de urgências hipertensivas. *Bol Soc Peru Méd Interna*. 1997;10(2):60-5.

Alderson P, Green S, Higgins JPT, editors. *Cochrane Reviews' Handbook* 4.2.2 [updated March 2004]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltda, 2004, issue 1.

Al-Waili NS, Hasan NA. Efficacy of sublingual verapamil in patients with severe essential hypertension: comparison with sublingual nifedipine. *Eur J Med Res*. 1999;4(5):193-8.

Alletto M, Burgio A, Fulco G, Paradiso R, Piangiamore M, Vancheri F. Captopril sublinguale nelle crisi ipertensive. *Recenti Prog Med*. 1992;83(9):503-5.

Amaral CFS, Carneiro JG. Crise Hipertensiva. In:Pires, MTB et al. *Manual de Urgências em Pronto-Socorro*. 5ª ed. Rio de Janeiro: MEDSI. 1996. p.544-51.

Angeli P, Chiesa M, Caregaro L, Merckel C, Sacerdoti D, Rondana M, Gatta A. Comparison of sublingual captopril and nifedipine in immediate treatment of hypertensive emergencies. *Arch Intern Med*. 1991; 151:678-82.

Aparício Otero O, Camacho Zuniga L, Sánchez Chaves R. Crisis hipertensivas: alerta sobre el uso indiscriminado de nifedipina sublingual. *Rev Méd. (La Paz)* 2003;9(3):67-73.

Aromatorio GJ, Uretsky BF, Reddy OS. Hypotension and sinus arrest with nifedipine in pulmonary hypertension. *Chest*. 1985;87:265-7.

Atallah AN, Mesquita MRS, Kenji G, Santos JFK, Bertini AN, Gebara M, et al. Estudo randômico controlado da hidralazina e da nifedipina nas crises hipertensivas na gestação / A randomized controlled study of hydralazine and nifedipine in hypertensive crisis during pregnancy. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 1990;12(1):10-4.

Atallah AN, Castro AA. Uniform requirements for manuscripts, CONSORT statement and more informative abstracts: three fundamental papers for improving the quality of medical publications. *São Paulo Med J/Rev Paul Med.* 1999; 117:3-4.

Atallah AN, Trevisani VFM, Valente O. Atualização Terapêutica. In: *Princípios para tomada de decisões terapêuticas com base em evidências científicas*: 21 ed. São Paulo: Artes Médicas; 2003.

Bales A. Hypertensive crisis: how to tell if it's na emergency or na urgency. *Postgraduate Medicine.* 1999;105(5):119-30.

Barrios Araujo P, Gonzalez R. Felodipina versus nifedipina em el tratamiento de la crisis hipertensiva. *Med Crit Venez.* 1997;12(2):57-61.

Beer E, King FH, Prinzmetal M. Pheochromocytoma with demonstration of pressor (adrenalin) substance in the blood preoperatively during hypertensive crises. *Ann Surg.* 1937;106:85-91.

Biollaz J, Waeber B, Brunner HR. Hypertensive crisis treated with orally administered captopril. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;25(2):145-9.

Blumenfeld JD, Laragh JH. Management of Hypertensive Crises: The Scientific Basis for Treatment Decisions. *American Journal of Hypertension.* 2001;14:1154-67.

Bonet Sol J, Romero Gonzáles R, Teixido Planas J, Caralps Riera A. El tratamiento hipotensor sublingual. ¿Compara grupos homogêneos de hipertensos? *Revista Clinica Espanhola.* 1987;181(7):403-4.

Brasil. Ministério da Saúde. *Saúde Brasil 2006: uma análise da desigualdade em saúde.* 3ª ed. Editora MS: Brasília. 2006. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/saude_brasil_2006.pdf .

Bussmann WD, Kenedi P, von Mengden HJ, Nast HP, Rachor N. Comparison of nitroglycerin with nifedipine in patients with hypertensive crisis or severe hypertension. *Clin Investig.* 1992;70(12):1085-8.

Bussmann WD, Kenedi P, von Mengden HJ, Nast HP, Rachor M. Nitroglycerin in comparison with nifedipine in patients with hypertensive Crisis. [Article in German]. Z Kardiol. 1993;82(1):33-7.

Calhoun DA, Oparil S. Treatment of hypertensive crisis. New England journal of medicine. 1990;323(17):1177-83.

Castro AA, Atallah AN, Clark OA. Locating and Appraising Systematic Reviews [letter, comment]. Ann Intern Med 1998;128(4):322-3. Comment on: Ann Intern Med. 1998; 126(7):532-8.

Castro del Castillo A, Rodriguez M, Gonzalez E, Rodriguez F, Estruch J. Dose-response effect of sublingual captopril in hypertensive crises. J Clin Pharmacol. 1988;28(7):667-70.

Cherney D, Straus S. Management of patients with hypertensive urgencies and emergencies [Management of patients with hypertensive urgencies and emergencies]. J Gen Intern Med. 2002;17:937-45.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. JAMA. 2003;289(19):2560-72.

Counsell C. Formulating questions and locating primary studies for inclusion in systematic reviews. Ann Intern Med. 1997; 127: 380-7.

CREMESP. Parecer. Relator: Bráulio Luna Filho. Uso de nifedipina sublingual no tratamento de pico hipertensivo. Consulta nº 45.922/03. Disponível em: http://www.cremesp.org.br/legislacao/pareceres/parcrm/45922_2003.php. Acesso em Dez 07.

Cristodorescu R, Bartha P, Dragan S, Nicolin M. The treatment of hypertensive crisis with nifedipine as the basis. [Article in Romanian]. Rev Med Interna Neurol Psihiatr Neurochir Dermatovenerol Med Interna. 1989;41(6):529-38.

Dadkar VN, Karnik ND, Izar M, Sharma SR, Gandhi YP, Narawane NM, et al. Sublingual nifedipine and captopril in hypertensive urgencies and emergencies. *Indian Heart J.* 1993;45(3):185-7.

Damasceno A, Ferreira B, Patel S, Sevene E, Polonia J. Efficacy of captopril and nifedipine in black and white patients with hypertensive crisis. *J Hum Hypertens.* 1997;11(8):471-6.

Damasceno A, Sevene E, Patel S, Polonia J. Nifedipine-retard versus nifedipine-capsules for the therapy of hypertensive crisis in black patients. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;31(1):165-9.

Delgadillo Urquidi J. Manejo de crisis hipertensiva com nifedipina sublingual Cochabamba. s.n., s.f., 15p. ilustr.

DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials.* 1986;7:177-88.

Dessi-Fulgheri P, Bandiera F, Rubattu S, Cocco F, Madeddu P, Oppes M, et al. Comparison of sublingual and oral captopril in hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 1987;9(2-3):593-7.

Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ.* 1994;309:1286-9.

Diker E, Erturk S, Akgun G. Is sublingual nifedipine administration superior to oral administration in the active treatment of hypertension? *Angiology.* 1992;43(6):477-81.

Dominguez B, Diaz R. Tratamiento de las urgencias y de las crisis hipertensivas con nifedipina sublingual. *Rev Med Panama.* 1988;13(2):100-6.

Dondici Filho J, Gomes JC, de Castro EG, Luz NS, Abzaid A. Redução aguda da pressão arterial: estudo comparativo entre nifedipina e clonidina [Acute reduction of blood pressure: comparative study of nifedipine and clonidine]. *Arq Bras Cardiol.* 1991;56(2):127-30.

Ellrodt AG, Ault MJ, Riedinger MS, Murata GH. Efficacy and safety of sublingual nifedipine in hypertensive emergencies. *Am J Med.* 1985;79(suppl 4 A):19-25.

Facci Júnior C, Gonçalves LC, Dias SE, Gantois CR, Facci AM, Barbosa ET. Captopril na crise hipertensiva. *Arq Bras Cardiol.* 1984;42(1):73-6.

Feldman RD, Campbell N, Larochelle P, Bolli P, Burgess ED, Carruthers SG, et al. 1999 Canadian recommendations for the management of hypertension. Task Force for the Development of the 1999 Canadian Recommendations for the Management of Hypertension. *CMAJ.* 1999;161 Suppl 12:S1-17.

Feldstein C. Management of hipertensive crises. *American Journal of Therapeutics.* 2007;14:135-39.

Flores Gonzalez J, Martinez Fernandez L, Martinez Garcia R, Fiterre Lancis I, Perez Caballero M. Clonidina y nifedipina oral en el tratamiento de la urgencia hipertensiva. *Rev Cuba Med.* 1996;35(3):156-63.

Franklin C, Nightingale S, Mamdani B. A randomized comparison of nifedipine and sodium nitroprusside in severe hypertension. *Chest.* 1986; 90(4):500-3.

Furtado RG, Coelho EB, Nobre F. Urgências e emergências hipertensivas. *Medicina Ribeirão Preto.* 2003;36:338-44.

Gemici K, Karakoc Y, Ersoy A, Baran I, Gullulu S, Cordan J. A comparison of safety and efficacy of sublingual captopril with sublingual nifedipine in hipertensive crisis. *International Journal of Angiology.* 1999;8(3):147-9.

Gemici K, Baran I, Bakar M, Demircan C, Ozdemir B, Cordan J. Evaluation of the effect of the sublingually administered nifedipine and captopril via transcranial doppler ultrasonography during hypertensive crisis. *Blood Press.* 2003; 12(1):46-8.

Gilford Jr RW. Management of hypertensive crisis. *JAMA.* 1991; 226(6):829-35.

Gökel Y, Paydas S, Kuvandik G, Alparslan N. Sublingual valsartan in hypertensive urgency. *Turk J Med Sci.* 2001;31(6):565-67.

Gökel Y, Satar S, Paydas S. A comparison of the effectiveness of sublingual losartan, sublingual captopril and sublingual nifedipine in hypertensive urgency. *Tr J of Medical Sciences.* 1999;29:655-60.

Gómez Santos FA, Hidalgo Nuñez LW, Mendoza de Jesús A, Sanz MA, Noyer J. Sublingual nifedipine in hypertensive emergency. [Nifedipina sublingual en el manejo de la crisis hipertensiva]. *Rev Med Domin.* 1992;53(1):25-7.

Guazzi M, Olivari MT, Polese A, Fiorentini C, Magrini F, Moruzzi P. Nifedipine, a new antihypertensive with rapid action. *Clin Pharmacol Ther.* 1977;22(5 Pt 1):528-32.

Guazzi MD, De Cesare N, Galli C, Salvioni A, Tamborini G, Tosi E. Nifedipine as a vasodilator antihypertensive with a rapid action. Article in French. [La nifédipine en tant qu'antihypertenseur vasodilatateur d'effect rapide]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1985;78:59-65.

González-Carmona VM, Perez-Ibarra C, Jerjer-Sanchez C. Single-dose sublingual nifedipine as the only treatment in hypertensive urgencies and emergencies. *Angiology.* 1991; 42:908-13.

Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA.* 1996; 276(16):1327-30.

Grossman E, Messerli FH. The management of hypertensive crisis. *ACC Curr J Rev.* 1999;8:27-32.

Guazzi M, Olivari MT, Polese A, Fiorentini C, Magrini F, Moruzzi P. Nifedipine, a new antihypertensive with rapid action. *Clin Pharmacol Ther.* 1977;22(5 Pt 1):528-32.

Guazzi MD, De Cesare N, Galli C, Salvioni A, Tamborini G, Tosi E. Nifedipine as a vasodilator antihypertensive with a rapid action. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1985;78:59-65.

Habib GB, Dunbar LM, Rodrigues R, Neale AC, Friday KJ. Evaluation of the efficacy and safety of oral nifedipine in treatment of urgent hypertension: A multicenter, randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled clinical trial. *American Heart Journal*. 1995;129(5):917-23.

Hardman JG, Limbird LE. *Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 9 ed. Santiago: Impresos Universitaria. 1996.

Heller MB, Duda J, Maha RJ, Kaplan R, Menegazzi J, Stewart RB, Paris PM. Prehospital use of nifedipine for severe hypertension. *Am J Emerg Med*. 1990;8(4):282-4.

Higa EMS, Atallah NA, Schiavon LL, Kikuchi LOO, Cavallazzi RS. *Guia de Medicina Ambulatorial e Hospitalar: guia de medicina de urgência*. Barueri: Manole. 2004.

Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analysis. *BMJ*. 2003;327:557-560.

Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.0.0*. [updated February 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org> .

Hirschl MM. Guidelines for the drug treatment of hypertensive crisis. *Drugs*. 1995; 50(6):991-1000.

Hirschl MM, Seidler D, Zeiner A, Wagner A, Heinz G, Sterz F, Laggner NA. Intravenous urapidil versus sublingual nifedipine in the treatment of hypertensive urgencies. *Am J Emerg Med*. 1993;11(6):653-6.

Hirschl MM, Seilder D, Zeiner A, Wagner A, Heinz G, Sterz F, Laggner NA. Intravenous urapidil versus sublingual nifedipine in the treatment of hypertensive emergencies. *Minerva Cardioangiol*. 1994;42(7-8):365-71.

Hirschl MM, Seidler D, Müllner M, Kürkciyan I, Herkner H, Bur A, Laggner NA. Efficacy of different antihypertensive drugs in the emergency department. *J Hum Hypertension*. 1996;10(suppl 3):S143-S146.

Huysmans FT, Sluier HE, Thien TA, Koene RA. Acute treatment of hypertensive crisis with nifedipine. *Br J Clin Pharmacol*. 1983;16:725-27.

Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993;100:959-61.

Isles CG, Johnson AO, Milne FJ. Slow release nifedipine and atenolol as initial treatment in blacks with malignant hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 1986;21(4):377-83.

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin Trials*. 1996;17:1-12.

Just VL, Schrader BJ, Paloucek FP, Hoon TJ, Leikin JB, Bauman JL. Evaluation of drug therapy for treatment of hypertensive urgencies in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 1991;9(2):107-11.

Kaplan MN. Management of hypertensive emergencies. *Lancet*. 1994; 344:1335-38.

Kaplan MN. Systemic Hypertension: therapy. In: Braunwald Heart Disease. 6^a ed. Harcourt Internacional Edition. 2001. Section IV. Chap. 29. p.972-94.

Karachalios GN, Chrisikos N, Kintziou H, Petrogiannopoulos K, Kehagioglou K. Treatment of hypertensive crisis with sublingual captopril. *Curr Therapeutic Research*. 1990;48(1):5-9.

Karnik ND, Bhatt AD, Trivedi TH, Dadkar VN, Kapadia NM, Vaidya AB, et al. Nifedipine, captopril, metoprolol and nifedipine with metoprolol in hypertensive crisis in non-intensive care setting. *JAPI*. 1996;44(7):480-2.

Kaufman SE, Schneider EF. Sublingual nifedipine for hypertensive crisis: dangers, myths, controversy. JAAPA. 2000;13(3):67-80.

Kjeldsen SE, Farsang C, Sleight P, Mancia G. 1999 WHO/ISH hypertension guidelines – highlights and ESH update. J Hypertens. 2001;19:2285–88.

Klocke RK, Kux A, Höpp HW, Hilger HH. Erste Ergebnisse zur Wirksamkeit der Nitrendipin-Phiole 5 mg s.l. (BAYe 5009) bei akuter hypertensiver Entgleisung im Vergleich mit Nifedipin 10 mg s.l. (Adalat®) [First results on the effectiveness of the Nitrendipine-Phiole 5 mg s.l. (BAYe 5009) in acute hypertensive crisis in comparison with nifedipine 10 mg s.l. (Adalat®)]. Die Medizinische Welt. 1987;38:661.

Koehler NR, Rabin M, Chatkin JM, Fritscher C, Collar I, Abreu Filho P, Lasevitch R, Achutti A. Nifedipina comprimido via sublingual na crise hipertensiva. Rev AMRIGS. 1985;29(2):113-5.

Komsuoglu B, Sengun B, Bayram A, Komsuoglu SS. Treatment of hypertensive urgencies with oral nifedipine, nicardipine, and captopril. Angiology. 1991;42(6):447-54.

Komsuoglu SS, Komsuoglu B, Ozmenoglu M, Ozcan C, Gurhan H. Oral nifedipine in the treatment of hypertensive crises in patients with hypertensive encephalopathy. Int J Cardiol. 1992;34:277-82.

Leavitt AD, Zweifler AJ, Meriden T, Giles TD, Sander GE. Nifedipine, hypotension, and myocardial injury. Ann Intern Med. 1988;108:305-6.

Levy D, Merz CN, Cody RJ, Fouad-Tarazi FM, Francis CK, Pfeffer MA, et al. Hypertension detection, treatment and control: a call to action for cardiovascular specialists. J Am Coll Cardiol. 1999;34(4):1360-2.

Lima SG, Nascimento LS, Santos Filho CN, Albuquerque M de F, Victor EG. Hipertensão Arterial Sistêmica no Setor de Emergência. O uso de medicamentos sintomáticos como alternativa de tratamento. Arq Bras Cardiol. 2005;85(2):115-23.

Maciel R, Spritzer N, Spritzer TS, Abichequer MH. Captopril na crise hipertensiva. *Arq Bras Cardiol.* 1983;40(6):429-31.

Maharaj B, van der Byl K. A comparison of the acute hypotensive effects of two different doses of nifedipine. *Am Heart J.* 1992;124(3):720-5.

Mangrella M, Motola G, Russo F, Mazzeo F, Giassa T, Falcone G, et al. Monitoraggio Intensivo Ospedaliero delle reazioni avverse da ACE-inibitori. *Minerva Med.* 1998;89:91-7.

Mansur Ade P, Ramires JA, Avakian SD, de Paula RS, Pileggi F. Efeito comparativo do diazepam, nifedipina, propanolol e da associação nifedipina e propanolol, por viasublingual, em pacientes com crise hipertensiva. *Arq Bras Cardiol.* 1991;57(4):313-7.

Marik PE, Varon J. Hypertensive crises: challenges abd management. *Chest.* 2007;131:1949-62.

Martin JFV, Higashiyama E, Garcia E, Luizon MR, Cipullo JP. Hypertensive crisis profile. Prevalence and clinical presentation. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83(2):131-6.

Martinez-Amenos A, Carratala J, Pinto X, Santalo M, Tamayo C, Pujol M. Hypertensive crisis: comparative study of oral captopril, sublingual captopril and sublingual nifedipine. [Article in Spanish]. *Med Clin (Barc).* 1987;89(2):59-61. (a)

Martínez-Amenos A, Carratalá J, Pintó X, Santaló M, Tamayo C, Pujol M. Asociación de inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina y antagonistas del calcio: un esquema terapéutico eficaz en la crisis hipertensiva. *Med Clin (Barc).* 1987;89:681-83. (b)

Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. Department of veterans affairs single-drug therapy of hypertension study. Revised figures and new data. *Am J Hypertens.* 1995; 8:189.

McCarthy M. US NIH issues warning on nifedipine. *Lancet.* 1995; 346:589-90.

McDonald AJ, Yealy DM, Jacobson S. Oral labetalol versus oral nifedipine in hypertensive urgencies in the ED. *Am J Emerg Med.* 1993;11(5):460-3.

Mesquita MRS, Atallah AN, Rocha NSC, Camano L, Bertini AN. Emprego da hidralazina e da nifedipina nas emergências hipertensivas na gestação / The use of hydralazine and nifedipine in hypertensive emergencies during pregnancy. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1990;17(2):103-11.

Messerli FH, Kowey P, Grodzicki T. Sublingual nifedipine for hypertensive emergencies. *Lancet.* 1991; 338:881.

Misra A, Jain P, Reddy RB. Sublingual captopril in hypertensive urgencies. *Postgrad Med J.* 1993;69(812):498-9.

Moher D, Kenneth F Schulz, Douglas G Altman. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet.* 2001; 357: 1191–94.

Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in metaanalyses? *Lancet.* 1998;352:609-13.

Moritz RD, Queiroz LP, Pereira MR, Scotinni MA. Estudo comparativo do uso da nifedipina e do captopril em urgências hipertensivas. *Arq Bras Cardiol.* 1989;52(6):323-6.

Nobile-Orazio E, Sterzi R. Cerebral ischaemia after nifedipine treatment. *BMJ.* 1981;283:948.

Nobre F, Tavares A, Lopes AC, Ribeiro JP, Ayoub JCA, Ribeiro JM, et al. Hipertensão Arterial: a importância do problema. In: Cultural B, editor. *IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial.* 2002; São Paulo; 2002. p.1-3.

O'Maillia JJ, Sander GE, Giles TD. Nifedipine-associated myocardial ischemia or infarction in the treatment of hypertensive urgencies. *Ann Inter Med.* 1987;107:185-6.

Oigman W. Crise hipertensiva: quando e como abordá-la. *Revista Socerj* 2003;16(1):55-63. Disponível em: http://www.socerj.org.br/revista/pdf/a2003_V16_n01_art06.pdf. Acesso 15 Dez 2007.

Olmedo Canchola VH, Rosas Heredia ML, de La Vega GC. Comparación de la eficacia entre captopril sublingual contra placebo en urgencias hipertensivas. *Med Int Mex.* 2000;16(6):303-7.

Opie LH, Jennings A. Sublingual Captopril versus nifedipine in hypertensive crises. *Lancet.* 1985;2(8454):555.

Panlilio AG, Vilela GC, San VFG, Porciuncula CI. Randomized single-blind parallel study of the short-term blood pressure response to sublingual clonidine and sublingual nifedipine in hypertensive urgencies. *Philipp J Intern Med.* 1990;28(6):447-56.

Pascale C, Zampaglione B. Crisi ipertensive-inquadramento clinico e indirizzi terapeutici. *Minerva Cardioangiol.* 1994; 42:125-47.

Pascale C, Zampaglione B, Marchisio M. Management of hypertensive crisis: Nifedipine in comparison with captopril, clonidine, and furosemide. *Current Therapeutic Research.* 1992;51(1):9-18.

Peret Martinez JJ, Roca-Cusachs i Coll A, Monmany i Roca J, Nolla i Panades J. Uso de la nifedipina sublingual en la crisis hipertensiva [Use of sublingual nifedipine in the hypertensive crisis. Article in Spanish]. *Med Clin (Barc).* 1983;81(13):558-60.

Perez C, Dougnac A, Alvarez M, Andresen M, Diaz O, Geni R, et al. Captopril sublingual versus nifedipina para el tratamiento de la crisis hipertensiva [Sublingual captopril versus nifedipine in the treatment of hypertensive crisis]. *Rev Med Chil.* 1991;119(4):402-5.

Perez MI, Musini VM. Pharmacological interventions for hypertensive emergencies. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD003653. DOI: 10.1002/14651858. CD003653.pub3

Perez L, Viciano P, Mora M. Captopril versus nifedipine in the treatment of hypertensive crises. *Revista Latina de Cardiologia*. 1988;9(1):29-32.

Phillips RA. Hypertensive urgencies. *Emergency Medicine*. 1990;15:91-100.

Phillips B, Ball C, Sackett DL, Badenoch D, Straus S, Haynes B, *et al* . Levels of evidence and grades of recommendation. Centre for evidence-based medicine: Oxford-centre for evidence based medicine. GENERIC. 1998.

Popiliev I, Angelova I, Dzhoneva S, Khodzheva D. Clinico-pharmacologic study on the liquid form of nifedipine in treating hypertensive crisis. Article in Bulgarian. *Vutr Boles* 1989;28(1):22-6.

Pose Reino A, Gonzalez-Juanatey JR, Fernandez Velo JL, Amaro Cendon A, Bugallo Paz L, Gil de la Peña M. Enalapril sublingual e crisis hipertensiva. Estudio preliminar. [Sublingual enalapril in hypertensive crisis. A preliminary study. Article in Spanish]. *An Med Interna*. 1989;6(8):421-3.

Prado FC, Ramos JA, Valle JR, organizadores. *Atualização terapêutica: manual prático de diagnóstico e tratamento* . 17 ed. São Paulo: Artes Médicas. 1995. p. 352-54.

Preston RA, Baltodano NM, Cienki J, Materson BJ. Clinical presentation and management of patients with uncontrolled, severe hypertension: results from a public teaching hospital. *J Hum Hypertens*. 1999;13(4):249-55.

Pujadas R, Jane J, Fornós C, Gago MJ, Concepción NL. Comparison of sublingual captopril and nifedipine in hypertensive crisis. *Arch Intern Med*. 1987;147:175-76.

Pujadas R, Jane J, Gago MJ, Fornós C, Escriva E, Roca N. Captopril versus nifedipina sublingual en el tratamiento de las crisis hipertensivas. *Anales de medicina Interna*. 1987;4(10):524-5.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Farmacologia. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Kogan. 1997. p.234-55.

Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.3.2 for Windows. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. 2008.

Richardson WS, Wilson MS, Nishikawa J, Hayward RSA. The Well-built Clinical Question: A Key to Evidence Based Decisions. ACP J Club. 1995; 12-3. Disponível em: http://www.cche.net/principles/education_all.asp.

Rosei EA, Salvetti M, Farsang C. Treatment of hypertensive urgencies and emergencies. J. of hypertension 2006;24(12):2482-84.

Rubio Guerra AF, Vargas Ayala G, Rodrigues Lopez L, Lozano Nuevo JJ, Trejo Orozco N. Comparacion entre nifedipina sublingual y dosis sucesivas de dinitrato de isosorbide en aerosol par alas crises hipertensivas. Rev Fac Med UNAM. 1999;42(4):148-50.

Rynn KO, Hughes FL, Faley B. An emergency department approach to drug treatment of hypertensive urgency and emergency. J Pharmacy Practice. 2005;18(5):363-76.

Sanchez M, Sobrino J, Ribera L, Adrian MJ, Torres M, Coca A. Long-acting lacidipine versus short-acting nifedipine in the treatment of asymptomatic acute blood pressure increase. J Cardiovasc Pharmacol. 1999;33(3):479-84.

Santos RJ, Cavalcanti R, Oliveira CC, Cotto JP, Houly SRS, Cavalcante C, Carvalho S. Ensaio Terapêutico nifedipina sublingual na crise hipertensiva. ECMAL. 1986;4(1):20-2.

Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. Am J Kidney Dis. 2006;49:12-26.

Saragoça MA, Portela JE, Plavnik F, Ventura RP, Lotaif L, Ramos OL. Isradipine in the treatment of hypertensive crisis in ambulatory patients. Journal of cardiovascular pharmacology. 1992;19(Suppl 3):S76-8.

Saragoça MA, Ribeiro AB, Ramos OL. Crise hipertensiva. Tratamento com captopril após insucesso com diurético. Estudo multicentrico [Hypertensive crisis. Treatment with capropril after failure with diuretics. Multicentric study]. *Arq bras cardiol.* 1982;38(5):415-9.

Savi L, Montebelli MR, D'Alonzo S, Mettimano M, Folli G. Sublingual nicardipine versus nifedipine to treat hypertensive urgencies. *International Journal of Clinical Pharmacology Ther Toxicol.* 1992;30(2):41-5.

Schneider E, Jennings AA, Opie LH. Captopril, nifedipine and their combination for therapy of hypertensive urgencies. *S Afr Med J.* 1991;80(6):265-70.

Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA.* 1995;273:408-12.

Schwartz M, Naschitz JE, Yeshurun D, Sharf B. Oral nifedipine in the treatment of hypertensive urgency: cerebrovascular accident following a single dose. *Arch Inter Med.* 1990;150:686-7.

Sechi LA, Tedde R, Cassisa L, Pala A, Orecchioni C, Uneddu F, Melis A. Sublingual and intravenous ketanserin versus sublingual nifedipine in the treatment of severe hypertension: a randomized study. *Clin Ther.* 1989;11(6):834-40.

Shayne PH, Pitts SR. Severely Increased Blood Pressure in the Emergency Department. *Annals of Emergency Medicine.* 2003;41:513-529.

Shéttigar UR, Loungani R. Adverse effects of sublingual nifedipine in acute myocardial infarction. *Crit Care Med.* 1989;17:196-7.

Silva Filho CR, Saconato H, Contornol LO, Marques I, Atallah AN. Avaliação da qualidade de estudos clínicos e seu impacto nas metanálises. *Rev. Saúde Pública.* 2005: 39

Slama M, Modeliar SS. Hypertension in the intensive care unit. *Curr Opin Cardiol.* 2006;21:279-87.

Sobrino J, Coca A, de la Sierra A, Closas J, Aguilera MT, Urbano-Marquez A. Prevalencia, formas clínicas de presentación y tratamiento de la hipertensión arterial en una inidad de urgencias [Prevalence, forms of clinical presentation and treatment of arterial hypertension at an emergency unit. [Article in Spanish]]. *Rev Clin Esp.* 1990;187(2):56-60.

Spah F, Grosser KD. Treatment of hypertensive urgencies and emergencies with nitrendipine, nifedipine, and clonidine: effect on blood pressure and heart rate. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1988;12(Suppl 4):S154-6.

Staessen JA, Birkenhager WH, Fagard RH. Dihydropyridine calcium-channel blockers for the treatment of hypertensive diabetics patients. *Eur Heart J.* 2000; 21:2-7.

Sulbarán T, Aparicio J, Bermúdez G. Uso del captopril sublingual en crisis hipertensivas [The use of sublingual captopril in hypertensive crises]. *Invest Clin.* 1994;35(3):143-54.

Summerskill WSM. Hierarchy of Evidence. In: McGovern, D. P. B. Key . Topics in Evidence-Based Medicine [monograph on line]. Oxford: BIOS Scientific Publishers Ltd; 2001. p 14. Available from: URL: <http://site.ebrary.com/lib/pitt/Doc?id=10020996&ppg=26> .

Tereschenko S, Dzhaiani N, Morozova M. Comparative efficacy of carvedilol and capoten in the treatmet of an uncomplicated hypertensive crisis. *Ter Arkh* 2006;78(8):26-30.

Thacker HL, Jahnigen DW. Managing hypertensive emergencies and urgencies in the geriatric patient. *Geriatrics.* 1991;46(10):26-37.

The Joint National Committee on Prevention Detection, and Treatment of High Blood Pressure: The sixth report of the joint national committee on prevention detection, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med.* 1997;157:2413-46.

Toledo Hviid GE, Justiniano Encina J. Captopril sublingual en las crisis hipertensivas [Sublingual captopril in hypertensive crisis]. Rev méd cruceña. 1995;(15):40-3.

Toto RD. Treatment of hypertension in chronic kidney Disease. Demin Nephrol. 2005;25:435-39.

Valdés G, Roessler E. Recommendations for the management of hypertensive crisis. A consensus document of the Chilean Society of Hypertension. Rev Med Chile. 2002; 130:322-31.

Varon J, Marik PE. The Diagnosis and Management of Hypertensive Crises. Chest. 2000;118:214-27.

Varon J, Marik PE. Clinical review: the management of hypertensive crises. Crit Care. 2003;7(5):374-84.

Vázquez Vigoa A, Gundián González-Piñera J, Cordiés Jackson L, Pérez Caballero MD. Captopril versus Nifedipina sublingual en el tratamiento de la urgencia hipertensiva. Rev Cubana Med. 1993;32(1):19-27.

V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. - 2006. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/dha/vdiretriz/vdiretriz.asp>

Veloz, MV. Captopril oral versus sublingual en crisis hipertensivas. Sociedad Ecuatoriana de Cardiologia:3-11.

Vidt DG. Emergency room management of hypertensive urgencies and emergencies [Emergency room management of hypertensive urgencies and emergencies]. J Clin Hypertens. 2001;3(3):158-64.

Watcher RM. Symptomatic hypotension induced by nifedipine in the acute treatment of severe hypertension. Arch Inter Med. 1987;147:556-8.

WHO/ISH. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *Journal of Hypertension*. 2003;21:1983-92.

Woisetschläger C, Bur A, Vlcek M, Derhaschnig U, Laggner AN, Hirschl MM. Comparison of intravenous urapidil and oral captopril in patients with hypertensive urgencies. *J Hum Hypertens*. 2006;20(9):707-9.

Wyss F, Ovando A, Loria R. Captopril sublingual en urgencia hipertensiva [Sublingual captopril in hypertensive emergencies]. *Rev med interna*. 1999;10(2):16-18.

Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Santoro A. The use of lacidipine in the management of hypertensive crises: a comparative study with nifedipine.. *J of cardiovascular Pharmacol*. 1994;23(Suppl 5):S116-18.

Zangerle KF, Wolford R. Syncope and conduction disturbances following sublingual nifedipine for hypertension. *Ann Emerg Med*. 1985;14:1005-6.

Zehner J, Lindner P, Abspacher H, Dominiak P. Akute Blutdrucksenkung bei Blutdruckkrisen mit Hilfe von Nifedipin oder Dergocrinmesylat [Acute lowering of the blood pressure in hypertensive crises by means of nifedipine or dergocrinemesylate]. *Die Medizinische Welt*. 1988;39:212-15.

Bibliografias Consultadas

Bibliografias Consultadas

Rother ET, Braga MER. Como elaborar sua tese: estrutura e referências. 2ª ed. rev. e ampl. São Paulo, 2005.

Fletcher RH, Fletcher SW. Wagner EH. Epidemiologia clínica: elementos essenciais. 3ª ed. Artmed: Porto Alegre, 1996.

Abstract

Objectives: To assess the effectiveness and safety of angiotensin converting enzyme inhibitors versus calcium channel blockers and other drugs or placebo for treatment of hypertensive urgency in adults with according to the The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure diagnostic criteria. **Methods:** Systematic review with Cochrane methodology. Search strategy: Databases MEDLINE (1966-2005), EMBASE (1980-2005), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), LILACS(1982-2005) and hand searched reference lists of published articles and conference meetings. Pharmaceutical companies and authors of published articles were contacted. There was no language restriction. Selection criteria: Randomized controlled trials (RCT) or quasi-RCTs of placebo-controlled and comparative studies of calcium channel blockers or angiotensin-converting enzyme inhibitors in adults with hypertensive urgencies fulfilling the inclusion criteria were eligible. The main criteria for exclusion was pregnancy. Data collection & analysis: Data abstraction and quality assessment was performed independently by four investigators according to predetermined criteria and the results were compared to determine the degree of agreement. Quality evaluation was done using Cochrane Handbook Criteria, Jadad and Schultz scores. Continuous outcome measures were pooled using weighted mean differences (WMD). Dichotomous outcome measures were pooled using random effects model and results were expressed as relative risks (RR). **Main results:** Collectively, 16 identified studies including 223 participants. The most adverse event was headache, flushing and palpitations for calcium channel blockers. For angiotensin converting enzyme inhibitors the principal adverse effect was bad taste. **Reviewers' conclusions:** There is evidence that the angiotensin converting enzyme inhibitors was more effective and safety comparing to calcium channel blockers for hypertensive urgencies.

APÊNDICE:**PROTOCOLO PARA ELABORAÇÃO DE ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO PARA ESTUDOS EM URGÊNCIA HIPERTENSIVA**

- 1) Definir a **pergunta do estudo** - ex: o uso de captopril 50 mg em paciente com urgência hipertensiva é mais efetivo do que a utilização das dosagens de 25 mg ou 12,5 mg via oral ?
- 2) Definir o **objetivo geral** - ex: avaliar a efetividade e a segurança das diferentes dosagens de captopril via oral utilizadas em urgências hipertensivas
- 3) Definir os **objetivos específicos** – ex: avaliar qual a menor dosagem efetiva para o controle da pressão arterial em uma urgência hipertensiva; descrever quais os efeitos colaterais observados com administração aguda (nas primeiras 24 horas) do medicamento; verificar se o uso oral do captopril reduz a mortalidade, morbidade ou pressão arterial comparando-se as diferentes dosagens em pacientes com urgências hipertensivas.
- 4) Definir a **metodologia do estudo**;
 - 4.1 Descrever o **desenho do estudo** - um ensaio clínico randomizado, duplo cego.
 - 4.2 Descrever o **local de estudo** (centro de saúde, ambulatório, hospital, etc), fator este muito importante para saber o tipo de população que fornecerá a amostragem e para os quais as conclusões poderão ser aplicadas;
 - 4.3 Definir o **tamanho da amostra** – o ideal é que fosse realizado um megatrial (mais de 1.000) pacientes, podendo ser um estudo multicêntrico. Definir a probabilidade de alfa e conseqüentemente o Intervalo de confiança – IC (alfa= 0,05 e IC=95%); definir o valor de beta e conseqüentemente o poder estatístico do estudo (beta= 0,10 e poder estatístico= 90%).
 - 4.4 Definir os **critérios de inclusão e exclusão** da população a ser estudada, sendo que para urgências hipertensivas poderão se utilizar os seguintes critérios:

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

Indivíduos brancos (os IECa não apresentam boa resposta nos negros), acima de 18 anos de idade com elevação da pressão diastólica acima de 110 mmHg, sem evidência de lesão aguda aos órgãos-alvo, com diagnóstico de urgência hipertensiva de acordo com os critérios diagnósticos utilizados na triagem. Dividir em dois subgrupos: pacientes jovens (18-50 anos) e pacientes idosos (+ de 50 anos).

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Gestantes com pré-eclâmpsia e eclampsia; pacientes com epistaxe intratável; hipertensão pós-operatória aguda; overdose por drogas simpatomiméticas; hipertensão associada com o aumento de catecolaminas circulantes; emergências hipertensivas e outras condições requerendo terapia parenteral; pacientes que não preenchem os critérios de inclusão.

4.5 Definição dos **critérios diagnósticos** a ser utilizados na triagem e desfechos-recomenda-se utilizar os critérios diagnósticos a seguir:

Na triagem, para distinção entre urgência e emergência hipertensiva, sugere-se avaliar:

- História clínica - que inclui história hipertensiva (medicação, posologia, duração da hipertensão, gravidade, nível de controle e tempo decorrido desde a última dose); presença de afecções agudas ou crônicas; uso de drogas como anfetaminas, cocaína e IMAO;

- Pressão arterial - aferida em ambos os braços, com manguitos de tamanhos apropriados, em posição sentada e em pé;

- Exame físico - deve identificar evidências de danos aos órgãos-alvo pela mensuração do pulso em todas as extremidades; ausculta dos pulmões para evidência de edema pulmonar, sopros ou galopes do coração e sons incomuns das artérias renais; realização de exame neurológico e fundoscopia;

- Alterações neurológicas - cefaléia e níveis de consciência alterada também são manifestações usuais de encefalopatia hipertensiva, que representa uma emergência hipertensiva. Se alterações neurológicas estiverem presentes deve-se considerar a realização de uma tomografia computadorizada;

- Exames complementares - análise da urina para verificar proteinúria e hematúria; análise do esfregaço de sangue periférico para examinar se há presença de esquizócitos (sugere hemólise); exames bioquímicos (uréia e creatinina), para investigação de azotemia ou insuficiência renal, eletrocardiograma para detecção de hipertrofia ventricular esquerda, isquemia ou infarto do miocárdio, realização de raio-X de tórax para verificar a presença de edema pulmonar e observar a presença de alargamento do mediastino, o que pode indicar uma dissecação da aorta.

DEFINIÇÕES DIAGNÓSTICAS:

- Hipertensão pós-operatória aguda têm sido definida como um aumento significativo da pressão arterial durante o período pós-operatório imediato (até duas horas após a cirurgia). Requer atendimento emergencial.

- Encefalopatia hipertensiva: elevação súbita da pressão arterial acompanhada por náuseas, vômitos, cefaléia intensa e graus variados de obnubilação não causadas por síndrome isquêmica ou hemorrágica cerebral, distúrbio epilético ou encefalites, com melhora após redução da pressão.

- Hipertensão maligna: a pressão arterial diastólica frequentemente é maior que 130 mmHg e está acompanhada por hemorragia ou exsudato na retina.

- Hipotensão sintomática: queda de mais de 25% da pressão arterial média, acompanhada por sintomas de baixo débito (embaçamento visual, confusão mental, síncope) com ou sem taquicardia reflexa.

- Arritmia cardíaca sintomática: qualquer ritmo que não o sinusal e que se acompanhe por sintomas de baixo débito (turvação visual, confusão mental, pré-síncope, síncope) com ou sem hipotensão.

- Cefaléia aguda: dor craniana aguda de qualquer espécie.

- Lesão aguda de órgão-alvo:

1 - Insuficiência aguda de ventrículo esquerdo:

- Ausculta de terceira bulha cardíaca, se não presente previamente em pacientes com menos de 40 anos;
- Ausculta de estertores pulmonares;
- Elevação de pressões de enchimento em mensurações invasivas.

2 - Edema pulmonar agudo:

- Taquipnéia e/ou dispnéia acompanhada por estertores pulmonares de aparecimento agudo, com ou sem sinais de insuficiência de ventrículo esquerdo.

3 - Angina instável:

- Precordialgia de início recente, precordialgia de repouso, precordialgia com piora clínica progressiva com alterações isquêmicas agudas ao eletrocardiograma, sem elevação de enzimas ou alterações eletrocardiográficas compatíveis com infarto agudo do miocárdio.
 - Infarto agudo do miocárdio (IAM):
 - Dor opressiva, “em aperto”, com ou sem irradiação acompanhada por elevação de enzimas cardíacas; dor precordial com ou sem irradiação
-

acompanhada por elevação do segmento ST > 1 mm em duas ou mais derivações contíguas, ou aparecimento de novo bloqueio de ramo: ou alterações eletrocardiográficas compatíveis com infarto agudo do miocárdio acompanhadas por elevação de enzimas.

- Dissecção aguda da aorta:
- Pacientes com história de hipertensão arterial sistêmica apresentando dor torácica típica acompanhada por déficit de pulso periférico, diferença maior que 20 mmHg entre as pressões arteriais médias medidas em ambos membros superiores com ou sem alargamento de mediastino à radiografia de tórax, com confirmação ecocardiográfica ou por outro exame de imagem.
- Acidente vascular cerebral (AVC)
- Hemiparesia ou hemiplegia unilateral, ou outro déficit neurológico agudo, com ou sem alterações à tomografia de crânio, sem recuperação ou recuperação parcial nas primeiras 24 horas.
- Ataque isquêmico transitório (AIT):
- Hemiparesia ou hemiplegia unilateral, ou outro déficit neurológico agudo com recuperação total em 24 horas.
- Insuficiência renal aguda:
- Redução da diurese para menos de 1 ml/Kg/h com ou sem elevação dos níveis de uréia e/ou creatinina séricas acima do normal ou aumento de 50% de seu(s) valor(es) em relação ao valor basal em pacientes clinicamente hidratados.
- Efeito adverso: é toda manifestação (sinal, sintoma e/ou alteração laboratorial) nociva e não desejada causada por um fármaco.
- Morte: parada cardiorrespiratória sem resposta a manobras de ressuscitação cardiopulmonar ou morte encefálica constatada de acordo com as normas recomendadas pela literatura.

4.6 Definir os **desfechos a serem avaliados**- desfechos primários: diminuição da pressão arterial nos primeiros 30 minutos, 2, 4, 6, 12 e 24 horas; presença de efeitos adversos relacionados à medicação; mortalidade por causas cardiovasculares; mortalidade por causas cerebrovasculares; mortalidade por qualquer causa; tempo necessário para atingir a PA desejada; porcentagem de pacientes que atingiram a PA desejada (25%, em duas horas, não atingindo menos que 160/100 mmHg em 6 horas); número de pacientes que necessitaram de fármaco adicional (aumento da dosagem ou outro fármaco); número de pacientes que necessitaram hospitalização (falha do tratamento).

4.7 Definir a **análise estatística** a ser utilizada – tamanho da amostra, erros alfa e beta, intervalo de confiança, poder estatístico, média e desvio padrão para variáveis contínuas.

De acordo com o CONSORT (2001), ao se relatar um ensaio clínico descrever:

1) TÍTULO E RESUMO:

No título e resumo deve aparecer a descrição de como os participantes foram alocados para as intervenções.

Ex: título – “Efetividade e segurança do captopril via oral no tratamento das urgências hipertensivas. Ensaio clínico randomizado”.

Resumo – desenho do estudo: ensaio clínico randomizado duplo-cego

2) INTRODUÇÃO:

Explicar o motivo do estudo baseado em fundamentos científicos.

3) MÉTODOS:

- 3.1 Descrever os critérios de elegibilidade dos participantes e o local onde foi realizado o estudo;
 - 3.2 Descrever com detalhes as intervenções aplicadas para cada grupo e como elas foram administradas e controladas;
 - 3.3 Especificar os objetivos e as hipóteses;
 - 3.4 Definir com clareza a mensuração dos desfechos primários e secundários e qualquer método aplicado para melhorar a qualidade da mensuração (observações múltiplas, treinamento de pessoal, etc);
 - 3.5 Descrever como foi determinado o tamanho da amostra e quando aplicável explicar sobre qualquer tipo de análise e regras para retirada do estudo;
 - 3.6 Quanto à randomização- descrever os métodos utilizados para:
 - Gerar a seqüência de randomização (blocos, estratificação, etc);
 - Manter o sigilo da seqüência de randomização (caixas numeradas, central telefônica, etc);
 - Implementar a randomização (quem gerou a seqüência de alocação, quem fez a triagem dos participantes, quem alocou os participantes nos grupos);
 - 3.7 Mascaramento – descrever se os indivíduos que administraram as intervenções e aqueles que avaliaram os desfechos foram mascarados ou não para os grupos de intervenção;
-

-
- 3.8 Descrever os métodos estatísticos utilizados para: comparar os desfechos entre os grupos e para análises adicionais (análises entre subgrupos e análises ajustadas) quando couber.

4) RESULTADOS:

- 4.1 Quando possível fazer um diagrama dos participantes em cada estágio. Especificamente para cada grupo relatando quantos pacientes foram alocados, quantos receberam tratamento (intenção de tratar), quantos completaram o protocolo do estudo e foram analisados quanto aos desfechos. Descrever também se houve desvio do protocolo de estudo original e quais foram os motivos;
- 4.2 Descrever os dados sobre o período de recrutamento e seguimento (follow-up);
- 4.3 Descrever as características clínicas e demográficas de cada grupo e os dados de entrada no estudo (ex: PA inicial, pulso, etc);
- 4.4 Descrever o número de participantes de cada grupo incluído em cada análise estatística e o quanto esta análise foi feita por intenção de tratar. Descrever os resultados em números absolutos (ex: 10/20 e não 50%);
- 4.5 Descrever os desfechos primários e secundários, um sumário dos resultados para cada grupo e estimar o tamanho do efeito e sua precisão (ex: intervalo de confiança);
- 4.6 Descrever os efeitos adversos encontrados em cada grupo de intervenção.

5) DISCUSSÃO:

- 5.1 Interpretar os resultados levando em consideração a hipótese do estudo as fontes de viés ou imprecisão e os riscos associados com as análises múltiplas e desfechos;
- 5.2 Generalizar os achados do estudo considerando o contexto das evidências externas.

Referências:

1. Atallah, AN. Estrutura mínima de um projeto de pesquisa clínica. Revista Diagnóstico & Tratamento 2002;7(4):35-39.
 2. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. Lancet 2001;357(9263):1191-1194.
-