

GISELE JULIANA SILVA

EFEITOS DOS FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS ADMINISTRADOS NO
PÓS-PARTO – REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DE ESTUDOS CLÍNICOS
RANDOMIZADOS

BRASÍLIA

2021

| | | |
|----------------------|--|------|
| GISELE JULIANA SILVA | EFEITOS DOS FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS ADMINISTRADOS NO PÓS-PARTO – REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DE ESTUDOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS | 2021 |
|----------------------|--|------|

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

GISELE JULIANA SILVA

EFEITOS DOS FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS ADMINISTRADOS NO
PÓS-PARTO – REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DE ESTUDOS CLÍNICOS
RANDOMIZADOS

Dissertação de Mestrado apresentada
ao programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde, Universidade de
Brasília, como requisito parcial à
obtenção do título de Mestre em
Ciências da Saúde da Universidade de
Brasília

Orientadora: Prof. Dra. Angélica
Amorim Amato

BRASÍLIA

2021

Catálogo da Publicação

Ficha catalográfica

GISELE JULIANA SILVA

EFEITOS DOS FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS ADMINISTRADOS NO
PÓS-PARTO – REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DE ESTUDOS CLÍNICOS
RANDOMIZADOS

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde
pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde da Universidade de Brasília

Aprovada em 08 de dezembro de 2021.

Banca Examinadora

Prof^a. Dra. Angélica Amorim Amato – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Alberto Carlos Moreno Zaconeta – Universidade de Brasília

Prof. Dra. Eliete Neves da Silva Guerra – Universidade de Brasília

Prof. Dra. Caroline Lourenço de Lima – Universidade de Brasília

Dedico este trabalho à minha família, sempre presente, mesmo nas minhas ausências.

AGRADECIMENTOS

Ao meu esposo Flávio, por ser meu porto seguro, suporte e fonte de tranquilidade e por acreditar em mim, mesmo em momentos em que nem eu mesma acredito, muitas vezes renunciando a si para que eu possa estar bem;

Ao meu querido amigo/irmão Alexandre Bravin, por ser parceiro em todos os passos dessa jornada, compartilhando de todas as angústias, desesperos, alegrias e cada sucesso;

À minha orientadora Prof. Dra. Angélica Amato, pela disponibilidade e enorme competência na orientação, e cuja paciência e gentileza foi para nós, fonte de inspiração para seguir nos caminhos da ciência;

Ao Dr. Alberto Zaconeta, por ser exemplo na nossa profissão e por ter me apoiado desde o início para que este projeto se concretizasse;

Aos meus pais, por sempre terem me apoiado e mostrado que o caminho do bem e do conhecimento é o melhor a ser seguido;

A Deus, por se mostrar comigo das mais diversas formas, sendo o caminho, a finalidade e o destino de tudo.

*“As respostas nos permitem andar sobre a terra firme.
Mas somente as perguntas nos permitem entrar pelo mar desconhecido.”*
(Rubem Alves)

RESUMO

Introdução: A maioria dos casos de hipertensão gestacional (HG) e pré-eclâmpsia (PE) se resolvem em até 72 horas após o parto. Entretanto, são causas comuns de complicações até a sexta semana do puerpério e não há consenso quanto ao uso ou superioridade de algum fármaco anti-hipertensivo (FAH) nessa fase. **Objetivo:** Conduzir uma revisão sistemática da literatura para investigar o efeito do uso de FAH no puerpério sobre desfechos maternos relacionados ao controle da pressão arterial (PA). **Métodos:** Foram selecionados, nas plataformas eletrônicas de busca, ensaios clínicos randomizados com FAH no puerpério que estudavam os desfechos maternos associados ao controle da PA, sem restrições de idiomas ou datas. Os resultados foram tabulados conforme a estratégia PICOS (P: população estudada; I: intervenção; C: Controle; O: Desfechos; S: tipo de estudo). Foi utilizada a ferramenta para avaliação do risco de viés da Biblioteca Cochrane (Rob-2) para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos e o sistema GRADE para avaliar a qualidade da evidência. Dentre os eleitos, os estudos semelhantes passaram por avaliação quantitativa, sendo consideradas significativas as diferenças com $p < 0,05$. **Resultados:** De 28 estudos selecionados, 14 foram incluídos, sendo possível avaliar 10 estudos na metanálise para oito dos desfechos investigados, em três situações diferentes. Na primeira situação, comparando-se o uso de furosemida a nenhum outro FAH, não houve diferença estatística significativa quanto à média de PAS ($p=0,17$), quanto à necessidade de uso de FAH adicional durante a internação ($p=0,23$) e após a alta ($p=0,11$). Na segunda análise, comparando-se a furosemida associada ou a outro FAH nos grupos controle e intervenção, ou a nenhum outro FAH, houve melhor média de PAS ($p=0,04$), mas não houve diferença na PAD ($p=0,34$). Ainda, comparando-se o uso de nifedipina a outros FAH (labetalol, diltiazem e metildopa), não houve diferença quanto às médias de PAS ($p=0,17$), PAD ($p=0,46$), ao número de episódios com PA muito elevada ($p=0,81$), à necessidade de FAH adicional durante a internação ($p=0,55$), à duração da internação ($p=0,89$) e ao tempo de terapia pós-parto ($p=0,95$). Quanto aos efeitos adversos, não houve diferença significativa no risco de cefaleia, diarreia, constipação intestinal e rubor facial. **Conclusão:** O uso rotineiro de curso rápido de furosemida no pós-parto imediato não parece ter efeito sobre a redução na PAS, PAD e na redução da necessidade de FAH durante a internação e após a alta hospitalar. O labetalol e o diltiazem parecem ser alternativas à nifedipina. Porém, o número de ensaios clínicos randomizados que abordam o tema são limitados, fazendo-se necessário mais estudos para que as comparações abordadas sejam devidamente confirmadas.

Palavras-chave: agentes anti-hipertensivos, puerpério, pós-parto, pré-eclâmpsia, hipertensão

ABSTRACT

Introduction: Most cases of gestational hypertension (GH) and preeclampsia (PE) resolve within 72 hours after delivery. However, both are common causes of complications within 6 weeks of the postpartum period and there is no consensus on the use or on the superiority of any AHD at this stage. **Objective:** To conduct a systematic review to investigate the effect of antihypertensive drugs (AHD) in the puerperium on maternal outcomes related to blood pressure control. **Methods:** Randomized clinical trials assessing AHD in the puerperium and eighteen maternal outcomes related to blood pressure (BP) control were searched on electronic platforms, without language or date restrictions. The results were tabulated according to PICOS strategy (P: population; I: intervention; C: control; O: outcomes; S: study). We used Cochrane Risk of Bias Tool (Rob-2) to assess the risk of bias of included studies, and GRADE System to evaluate the quality of the evidence. We assessed postpartum maternal outcome related BP control using meta-analysis. Statistical significance was set at $p < 0.05$. **Results:** Of 28 citations identified, 14 studies were included, and data from 10 were pooled in the meta-analyses of 8 of the outcomes defined, in three different settings. In the first setting, we compared the use of furosemide with any other drug, and there was no statistically significant difference regarding mean SBP ($p=0.17$), and the need to use additional AHD during hospitalization ($p=0.23$) or after discharge ($p=0.11$). In the second setting, we compared adding furosemide to another AHD in the control and intervention groups, or no other AHD. There was improvement of mean SBP ($p=0.04$), but no change in DBP ($p=0.34$). In the third setting, we compared the effect of nifedipine to other AHD (labetalol, diltiazem and methyldopa), and found no difference in mean SBP ($p=0.17$), mean DBP ($p=0.50$), the number of very high BP episodes ($p=0.81$), the need for additional FAH during hospitalization ($p=0.89$), the length of hospital stay ($p=0.89$), and the time of postpartum therapy ($p=0.95$). Regarding adverse effects, there was no significant difference in the occurrence headache, diarrhea, constipation and facial flushing. **Conclusion:** The routine use of a rapid course of furosemide in the immediate postpartum period does not seem to have an influence on the reduction in SBP, DBP and on the reduction in the need for FAH during hospitalization and after hospital discharge. Labetalol and diltiazem appear to be alternatives to nifedipine. However, the number and the quality of randomized clinical trials assessing the effect of AHD in the puerperium is limited, implying further studies to determine their effectiveness and safety.

Keywords: antihypertensive drugs/agents, postpartum, puerperium, preeclampsia, hypertension

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 Sequência de avaliação dos estudos conforme fluxograma PRISMA..... | 35 |
| Figura 2 Sumário do risco global de viés dos estudos incluídos, com os julgamentos dos revisores sobre cada domínio..... | 42 |
| Figura 3 Gráfico de floresta da média de PAS (em mmHg) entre 48 e 72 horas de pós-parto comparando o uso de furosemida por 5 dias e controle (placebo ou nenhum outro FAH)..... | 45 |
| Figura 4 Gráfico de floresta da média de PAS (em mmHg) entre 48 e 72 horas de pós-parto comparando o uso de furosemida por 5 dias com grupo controle (nenhum FAH, ou FAH associado)..... | 45 |
| Figura 5 Gráfico de floresta da média de PAS (em mmHg) entre 48 e 72 horas de pós-parto comparando nifedipina com controle (outros FAH)..... | 46 |
| Figura 6 Gráfico de floresta da média de PAD (em mmHg) até 72 horas de pós-parto comparando o uso de furosemida por 5 dias com grupo controle (nenhum FAH, ou FAH associado)..... | 48 |
| Figura 7 Gráfico de floresta da média de PAD (em mmHg) entre 48 e 72 horas de pós-parto comparando a nifedipina com grupo controle (outros FAH)..... | 48 |
| Figura 8 Gráfico de floresta do número de pacientes que apresentaram episódios com PA muito elevada na internação pós-parto com o uso de labetalol e nifedipina..... | 50 |
| Figura 9 Gráfico de floresta do número de pacientes que apresentaram episódios com PA muito elevada na internação pós-parto com o uso de nifedipina e outros FAH... | 50 |
| Figura 10 Gráfico de floresta da necessidade de FAH adicional durante a internação pós-parto comparando o uso de furosemida com grupo controle (nenhum outro FAH)..... | 52 |
| Figura 11 Gráfico de floresta da necessidade de FAH adicional durante a internação com o uso de labetalol comparando à nifedipina..... | 52 |
| Figura 12 Gráfico de floresta da necessidade de FAH adicional durante a internação comparando a nifedipina a grupo controle (outros FAH)..... | 53 |
| Figura 13 Gráfico de floresta da necessidade de uso de FAH após a alta hospitalar, comparando uso de furosemida e grupo controle (nenhum FAH ou placebo)..... | 55 |
| Figura 14 Gráfico de floresta da média de duração de internação pós-parto comparando labetalol e nifedipina..... | 56 |

| | |
|--|----|
| Figura 15 Gráfico de floresta da média de tempo de terapia pós-parto com FAH (em dias), comparação entre o uso de nifedipina e outros FAH..... | 57 |
| Figura 16 Gráfico de floresta dos efeitos adversos dos FAH comparando o uso de labetalol ao uso da nifedipina. A: diarreia; B: constipação intestinal; C: cefaleia; D: rubor facial..... | 58 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 1 – Desfechos primários e secundários avaliados pela revisão..... | 32 |
| Quadro 2 – Motivo da exclusão dos estudos da metanálise..... | 65 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 – Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática (n=14)..... | 36 |
| Tabela 2 – Média de PAS (em mmHg) nos grupos de intervenção e controle entre 48 e 72 horas de pós-parto..... | 44 |
| Tabela 3 - Média de PAD (em mmHg) entre 48 e 72 horas de pós-parto nos grupos de intervenção e controle..... | 47 |
| Tabela 4 - Número de pacientes que apresentaram episódio de PA muito elevada na internação pós-parto..... | 49 |
| Tabela 5 - Necessidade de uso de FAH adicional na internação pós-parto..... | 51 |
| Tabela 6 - Necessidade de uso de FAH após a alta hospitalar..... | 54 |
| Tabela 7 - Tempo de internação pós-parto (expresso em dias)..... | 55 |
| Tabela 8 – Avaliação da qualidade do corpo de evidências na comparação entre a furosemida por 5 dias no pós-parto e o uso de nenhum FAH ou placebo, utilizando o sistema GRADE..... | 60 |
| Tabela 9 - Avaliação da qualidade do corpo de evidências na comparação entre a furosemida por 5 dias no pós-parto (associada ou não a outro FAH) e o uso de nenhum FAH, ou placebo, ou FAH associado, utilizando o sistema GRADE..... | 61 |
| Tabela 10 – Avaliação da qualidade do corpo de evidências na comparação entre a nifedipina no pós-parto e o uso de outros FAH, utilizando o sistema GRADE..... | 62 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|----------|---|
| AAP | <i>American Academy of Pediatrics</i> |
| ACOG | <i>ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists</i> |
| ALT | Alanina aminotransferase |
| AST | Aspartato aminotransferase |
| AVE | Acidente Vascular Encefálico |
| EAS | Exame de análise de sedimento |
| DHL | Desidrogenase Láctica |
| FAH | Fármacos anti-hipertensivos |
| GRADE | <i>Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation</i> |
| HA | Hipertensão arterial |
| HAC | Hipertensão arterial crônica |
| HELLP | Hemólise, elevação das enzimas hepáticas, plaquetopenia |
| HG | Hipertensão gestacional |
| IC | Intervalo de confiança |
| NHBPEP | Programa Nacional de Educação sobre a Hipertensão Arterial |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PA | Pressão arterial |
| PAD | Pressão arterial diastólica |
| PAS | PAS: Pressão arterial sistólica |
| PAM | Pressão arterial média |
| PE | Pré-eclâmpsia |
| PICOS | <i>Participants, Intervention, Control, Outcomes, Study</i> |
| PRISMA | <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> |
| PROSPERO | <i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i> |
| RR | Risco relativo |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 16 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA..... | 17 |
| 2.1 CLASSIFICAÇÃO DAS SÍNDROMES HIPERTENSIVAS NA GESTAÇÃO PUERPÉRIO..... | 17 |
| 2.2 EPIDEMIOLOGIA DAS SÍNDROMES HIPERTENSIVAS NA GESTAÇÃO E PUERPÉRIO..... | 19 |
| 2.3 ETIOPATOGENIA E FISIOPATOLOGIA DAS SÍNDROMES HIPERTENSIVAS NA GESTAÇÃO E PUERPÉRIO..... | 20 |
| 2.4 COMPLICAÇÕES DAS SÍNDROMES HIPERTENSIVAS NO PERÍODO DO PUERPÉRIO..... | 21 |
| 2.5 PECULIARIDADES NO MANEJO DAS SÍNDROMES HIPERTENSIVAS NO PUERPÉRIO..... | 23 |
| 2.6 USO DE FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS E ALEITAMENTO MATERNO...25 | |
| 3 JUSTIFICATIVA..... | 27 |
| 4 OBJETIVOS..... | 28 |
| 4.1 OBJETIVO GERAL..... | 28 |
| 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 28 |
| 5 MÉTODOS..... | 29 |
| 5.1 PROTOCOLO E REGISTRO..... | 29 |
| 5.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE..... | 29 |
| 5.3 FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA..... | 30 |
| 5.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS..... | 30 |
| 5.5 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS..... | 31 |
| 5.6 RISCO DE VIÉS..... | 31 |
| 5.7 DESFECHOS..... | 31 |
| 5.8 SÍNTESE E ANÁLISE DOS RESULTADOS..... | 32 |
| 5.9 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO CORPO DE EVIDÊNCIAS..... | 33 |
| 6 RESULTADOS..... | 34 |
| 6.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS..... | 34 |
| 6.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO..... | 35 |
| 6.3 RISCO DE VIÉS..... | 42 |

| | |
|---|----|
| 6.4 AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS POR DESFECHO..... | 43 |
| 6.4.1 Média de PAS entre 48 e 72 horas de pós-parto..... | 43 |
| 6.4.2 Média de PAD entre 48 e 72 horas de pós-parto..... | 47 |
| 6.4.3 Número de pacientes que apresentaram episódios de PA muito elevada na internação pós-parto..... | 49 |
| 6.4.4 Necessidade de uso de FAH adicional durante a internação pós-parto.... | 51 |
| 6.4.5 Necessidade de FAH no momento da alta..... | 54 |
| 6.4.6 Duração da internação pós-parto..... | 55 |
| 6.4.7 Tempo de terapia pós-parto..... | 56 |
| 6.4.8 Efeitos adversos dos FAH..... | 57 |
| 6.4.9 Avaliação da qualidade do corpo de evidências..... | 59 |
| 6.4.10 Demais desfechos..... | 64 |
| 7 DISCUSSÃO..... | 66 |
| 8 CONCLUSÃO..... | 73 |
| REFERÊNCIAS | 74 |
| APÊNDICES..... | 82 |
| ANEXOS..... | 89 |

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é a complicação mais comum da gravidez e é a principal causa de morbimortalidade materna e perinatal. Atinge entre 7 e 10% de todas as gestações, com variações conforme a população estudada (1). É responsável por 9% das mortes maternas nos Estados Unidos e um terço das complicações obstétricas graves (2). No Brasil, é a principal causa de óbito materno por causas obstétricas diretas, responsável por cerca de 20,6% dos casos entre 2015 e 2019, sendo que cerca de metade dessas mortes ocorreram no período do puerpério (3).

Classificam-se suas formas clínicas em: HA crônica (HAC) com ou sem pré-eclâmpsia (PE) ajuntada, hipertensão gestacional (HG), que consiste no aumento da pressão arterial sem proteinúria associada, pré-eclâmpsia (aumento da pressão arterial com proteinúria ou lesão de órgãos-alvo, com ou sem sinais de gravidade) e eclâmpsia (presença de convulsões na paciente com PE) (4).

A HG e a PE, embora sejam entidades clínicas que habitualmente se resolvem até cerca de 72 horas após o parto, em alguns casos, podem durar até 6 semanas depois dele. São causas comuns de readmissão hospitalar no puerpério e de acidente vascular encefálico (AVE) nessa fase (5).

Para esses casos, bem como para os casos de HAC, faz-se necessária a utilização de fármacos anti-hipertensivos (FAH) intravenosos ou orais (5).

A terapia anti-hipertensiva no pós-parto deve levar em consideração, além da sua efetividade geral e das características farmacocinéticas e farmacodinâmicas de cada fármaco, a sua efetividade mediante as peculiaridades do período puerperal e a sua interação com o aleitamento materno, o que dificulta muitas vezes a escolha do melhor medicamento (6).

Embora nos últimos anos algumas revisões sobre o tema tenham sido publicadas, não foram encontradas recentemente, revisões sistemáticas com metanálises que abordam o efeito comparativo de FAH sobre os desfechos maternos relacionados ao controle da PA exclusivamente no puerpério, justificando assim a realização deste estudo.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CLASSIFICAÇÃO DAS SÍNDROMES HIPERTENSIVAS NA GESTAÇÃO E PUERPÉRIO

A classificação das síndromes hipertensivas na gestação e puerpério e a definição de pré-eclâmpsia, em particular, foram modificadas de forma variável nos últimos anos. Um sistema de classificação foi adotado por um grupo de trabalho do Programa Nacional de Educação sobre Hipertensão Arterial (NHBPEP), nos Estados Unidos, em 1990. Essa classificação, posteriormente foi endossada por 46 organizações médicas. Em 2000, o *American College of Obstetrics and Gynecologists* (ACOG) adotou essa classificação como seu padrão (7).

Desde os documentos originais do NHBPEP, surgiram várias diretrizes internacionais desenvolvidas por diversas sociedades médicas, cada uma com suas próprias evidências, embora com muitas recomendações semelhantes. Dentre elas, um dos avanços mais importantes foi a definição da ACOG para a pré-eclâmpsia, que não requer mais a presença de proteinúria, desde que haja evidências de lesões em outros órgãos-alvo, sendo hoje a classificação mais utilizada para as síndromes hipertensivas na gestação (7).

A classificação da ACOG para as síndromes hipertensivas na gestação e puerpério as divide em quatro entidades clínicas: HC, HG, PE (sem e com sinais de gravidade, incluindo a Síndrome de Hemólise, Elevação das Enzimas Hepáticas e Plaquetopenia - HELLP) e eclâmpsia (8).

A HAC complica cerca de 3% de todas as gestações. Há crescente evidência de que a incidência está relacionada ao aumento da idade materna e obesidade. Ela aumenta o risco de desfechos maternos e fetais desfavoráveis. Além disso, o controle da HAC grave está recomendado repetidamente pelos principais protocolos internacionais para a redução na morbidade e mortalidade materna. Consiste na hipertensão diagnosticada antes da gestação, ou nas primeiras 20 semanas (4).

A HG ocorre quando há a presença de elevação na PA após 20 semanas de gestação em mulheres previamente normotensas, sem proteinúria ou critérios de gravidade para a PE. Embora os desfechos maternos relacionados à HG sejam habitualmente melhores do que nos casos de PE, cerca de 50% dos casos podem evoluir para PE ao longo da gestação, o que torna os cuidados específicos e monitorização dessas pacientes imprescindíveis (8).

Classifica-se como PE a presença de elevação na PA após 20 semanas de gestação em mulheres previamente normotensas associada a proteinúria ou lesões de órgãos-alvo. Considera-se como elevação de PA a presença de PA sistólica (PAS) ≥ 140 ou PA diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg em 2 aferições com pelo menos 4 horas de diferença ou PAS ≥ 160 ou PAD ≥ 110 mmHg confirmada após um curto intervalo de tempo (minutos). Como proteinúria, considera-se a presença de 300 mg ou mais de proteína em urina coletada em 24 horas, ou relação proteína/creatinina urinária maior ou igual a 0,3 mg/dl, ou presença de “duas cruces - 2+” de proteína em exame de análise de sedimento (EAS). Como sinais de lesão de órgãos-alvo considera-se a presença de trombocitopenia (contagem de plaquetas abaixo de $100 \times 10^3/\text{mm}^3$), insuficiência renal (creatinina sérica maior que 1,1 mg/dL ou a elevação em duas vezes do valor da creatinina sérica na ausência de doença renal), elevação da concentração sérica das enzimas hepáticas duas vezes acima da concentração normal, edema pulmonar, cefaleia não responsiva ao uso de medicamentos ou sintomas visuais. Estas últimas alterações (lesões de órgãos-alvo) são consideradas como critérios de gravidade da PE (8).

A síndrome de HELLP consiste numa das apresentações mais graves da PE porque está associada a um acréscimo importante do risco de morbimortalidade materna. Embora vários marcadores já tenham sido propostos, na prática clínica se utilizam os seguintes critérios para o seu diagnóstico: desidrogenase láctica (DHL) ≥ 600 UI/L, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) elevados mais que 2 vezes o limite da normalidade e contagem de plaquetas menor que $100 \times 10^3/\text{mm}^3$. É mais comum no terceiro trimestre de gestação, porém em 30% dos casos tem sua primeira manifestação ou progressão no período pós-parto. Em 15% dos casos tem apresentações atípicas e insidiosas. Os sintomas mais comuns são dor no quadrante superior direito do abdome, mal-estar, náuseas e vômitos (8).

A eclâmpsia é a manifestação convulsiva das desordens hipertensivas da gestação e a forma mais grave da doença. É definida como a presença de convulsões generalizadas, focais ou multifocais na ausência de outras condições causadoras, como epilepsia, AVE, hemorragia intracraniana ou uso de drogas. É importante causa de óbito associado a hipoxia materna grave, trauma e pneumonia aspirativa. As sequelas neurológicas são raras, mas algumas pacientes desenvolvem perda de memória ou de funções cognitivas em médio ou longo prazos após as convulsões, especialmente quando ocorrem de forma recorrente ou secundárias a edema cerebral (8).

O diagnóstico das síndromes hipertensivas no pós-parto é baseado nos mesmos critérios usados para a gestação. Uma proporção significativa (50%) das mulheres com hipertensão pré-natal permanece hipertensa após o parto, e cerca de 10% daquelas normotensas na gestação desenvolvem hipertensão (> 140/90 mmHg) no período até 6 semanas após o parto (9).

2.2 EPIDEMIOLOGIA DAS SÍNDROMES HIPERTENSIVAS NA GESTAÇÃO E PUERPÉRIO

As síndromes hipertensivas na gestação e puerpério constituem uma das principais causas de mortalidade materna e perinatal em todo o mundo. Estima-se que a PE complique 2 a 8% de todas as gestações (8).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os distúrbios hipertensivos da gestação constituem importante causa de morbidade grave, incapacidade de longo prazo e mortalidade tanto materna quanto perinatal. Em todo o mundo, 10% a 15% das mortes maternas de causa obstétrica direta estão associadas à PE/eclâmpsia, sendo que 99% dessas mortes ocorrem em países de baixa e média-renda (10).

Aproximadamente um terço dos casos de eclâmpsia ocorre no período do puerpério, com cerca de metade deles até 48 horas após o parto. A metade das mulheres que apresentam hemorragia intracraniana em associação com pré-eclâmpsia, o fazem após o parto (6).

Estudos clínicos mostram que mulheres com PE apresentam risco aumentado de desenvolvimento futuro de hipertensão arterial crônica e outras doenças cardiovasculares, como doenças coronarianas, AVE, insuficiência renal crônica e síndrome metabólica, não sendo claro se a PE pode ter sido o fator causador ou apenas uma sinalização precoce de sua predisposição (7).

2.3 ETIOPATOGENIA E FISIOPATOLOGIA DAS SÍNDROMES HIPERTENSIVAS NA GESTAÇÃO E PUERPÉRIO

Existem diversas teorias para se explicar a patogênese da PE. Atualmente, a mais aceita envolve predisposição genética, deficiência do estado nutricional, quebra de tolerância imunológica, placentação deficiente, resposta inflamatória sistêmica e desequilíbrio angiogênico (10).

Ness e Roberts (1996) propuseram distinguir a pré-eclâmpsia em duas categorias: placentária e materna. Na pré-eclâmpsia placentária (de início precoce – antes de 34 semanas de gestação), a etiologia é a placentação anormal gerando hipoxia, com níveis mais elevados de prostaglandinas e outros fatores inflamatórios, gerando falhas na transformação das artérias espiraladas. Na pré-eclâmpsia materna (de início tardio – após 34 semanas de gestação), o problema surge da interação entre uma placenta presumivelmente normal e fatores maternos que provocam disfunção endotelial, tornando-a susceptível a dano microvascular (11).

Essa classificação comumente usada parece ter valor prognóstico, porque a pré-eclâmpsia placentária tem efeito significativamente maior no risco de complicações maternas e fetais (especialmente de crescimento intrauterino restrito) e está relacionada a maior prevalência de lesões placentárias, especialmente entre 28 e 32 semanas de gestação (7).

Redman e Sargent (2005) dividiram a fisiopatologia da PE em estágios pré-clínico e clínico. No estágio pré-clínico, a placentação anormal com falhas nas formações das artérias espiraladas causaria fenômenos de hipoxia e re-oxigenação placentária, desenvolvendo estresse oxidativo e produção de fatores inflamatórios e anti-angiogênicos. No estágio clínico, tais fatores causariam lesão endotelial sistêmica gerando clinicamente, HA e comprometimento de órgãos-alvo. A glomeruloendoteliose seria a alteração mais característica e responsável pelo aparecimento da proteinúria (12).

Roberts e Hubel (2009) propuseram uma teoria na qual associam os estágios de desenvolvimento da PE a fatores constitucionais maternos, acreditando que apenas a disfunção placentária não é suficiente para causar a doença. Segundo eles, em gestantes com fatores predisponentes para o dano endotelial (obesidade, síndromes metabólicas, doenças responsáveis por resposta inflamatória crônica basal), a presença de alterações placentárias sutis e até mesmo próximas da normalidade são suficientes para induzir o estágio clínico da doença (13).

Apesar de as teorias para explicar a fisiopatologia poderem ajudar na compreensão e prognóstico da condição, ainda há lacunas para a total elucidação da doença, fazendo da vigilância e controle os melhores parâmetros para o acompanhamento da mesma (7).

2.4 COMPLICAÇÕES DAS SÍNDROMES HIPERTENSIVAS NO PERÍODO DO PUERPÉRIO

Por muitos anos, o parto foi considerado como a única cura definitiva das síndromes hipertensivas gestacionais e que todo o processo patológico diminui principalmente dentro de 48 horas após o parto. O monitoramento da PA é frequentemente deixado de fora do acompanhamento durante o puerpério porque tanto a incidência quanto a importância clínica da hipertensão pós-parto são subestimadas. Hoje, sabe-se que algumas mulheres continuam a ter hipertensão persistente e são deixadas sem tratamento, o que pode causar graves complicações (9).

Pacientes com formas graves de PE no puerpério são mais susceptíveis à depressão da função cardíaca, maiores índices de PAS e PAM, aumento na resistência vascular periférica, AVE e edema agudo de pulmão. Como as pacientes com PE podem apresentar hipertensão sustentada, torna-se difícil a tarefa de fazer o controle devido à grande sobrecarga de volume (14).

Eventos trombóticos devido ao estado de hipercoagulabilidade da gravidez são mais frequentes próximos ou até 6 semanas após o parto. Além disso, a hipertensão persistente aumenta fortemente o risco de complicações cerebrovasculares graves. Como resultado, o AVE associado à gravidez é mais frequente durante o parto e o período pós-parto, especialmente em jovens mulheres onde mecanismos mais raros, como dissecações arteriais, ruptura de malformações arteriovenosas, trombose venosa cerebral e vasoconstrição cerebral reversível podem ocorrer (9).

As morbidades graves associadas à PE e à eclâmpsia que podem determinar a morte incluem: insuficiência renal, AVE, insuficiência cardíaca, edema pulmonar, coagulopatia e insuficiência hepática.

As complicações fetais e neonatais resultam principalmente de insuficiência placentária e da frequente necessidade de antecipação prematura do parto e suas inerentes complicações. Ressalta-se que a realização do parto pode se dar tanto por indicações maternas quanto fetais, mas torna-se importante a observância de critérios bem fundamentados a fim de se evitar a prematuridade iatrogênica e consequente elevação da morbimortalidade perinatal. (10).

2.5 PECULIARIDADES NO MANEJO DAS SÍNDROMES HIPERTENSIVAS NO PUERPÉRIO

Para o manejo das síndromes hipertensivas no período puerperal, há que se considerar as significativas modificações fisiológicas no organismo materno nessa fase. O volume sanguíneo total, que pode aumentar em até 1800 a 2000 mL durante a gravidez, reorganiza-se durante a primeira semana de pós-parto, em especial entre o segundo e o quinto dias, quando há redução da concentração de sódio intersticial e extravasamento do líquido intravascular. A frequência cardíaca decresce aproximadamente 20% nas duas primeiras semanas. O débito cardíaco tem um acréscimo de aproximadamente 22% na primeira hora de pós-parto, além do volume já aumentado durante a gravidez, com redução progressiva entre 2 e 4 semanas após o nascimento. A pressão coloidosmótica, já reduzida durante a gravidez, reduz-se ainda mais pela perda sanguínea do parto (cerca de 500 mL após parto normal e 1000 mL após uma cesariana), predispondo ao edema agudo de pulmão (15).

Para os casos de PE com sinais de gravidade está recomendado o uso de sulfato de magnésio para a profilaxia das crises convulsivas, conforme utilizado no período da gestação, especialmente nos cinco primeiros dias de pós-parto. Não devem ser utilizados fármacos para a supressão da lactação. Além disso, na crise de emergência hipertensiva, os cuidados devem ser os mesmos recomendados para a gestação (com uso de FAH de ação rápida) (10).

Quanto à terapia farmacológica no pós-parto, existem controvérsias sobre os benefícios do uso rotineiro de FAH para as pacientes com distúrbios hipertensivos graves (para o controle mais precoce da PA) e sobre a superioridade de algum fármaco nesse período (6).

Nos casos de hipertensão persistentemente elevada, algumas mulheres podem requerer doses altas de FAH no período pós-natal, porém a maioria ficará livre do tratamento em 3 a 6 meses, o que requer cuidados especiais para o manejo e ajuste das doses (6).

Uma barreira para o manejo da hipertensão no período puerperal é a subutilização dos cuidados. Há dados limitados sobre a adesão à verificação da pressão arterial de 3 a 10 dias após o parto. Um estudo mostrou que 44% das mulheres com síndromes hipertensivas gestacionais não são atendidas adequadamente no período de pós-parto imediato e entre 4 e 6 semanas depois dele. Essas taxas são ainda mais baixas entre as populações com recursos limitados, o que provavelmente contribui para as disparidades de saúde nesses grupos (16).

A ACOG e outras instituições propõem a implementação de intervenções inovadoras para melhorar a adesão aos cuidados no pós-parto imediato, como monitoramento remoto, dentro do contexto de pequenos ensaios randomizados ou estudos de pesquisa, com monitorização da PA em regime domiciliar baseada em mensagens de texto. Programas de monitoramento têm demonstrado aumentar o envolvimento do paciente e melhorar a assistência com o acompanhamento e gerenciamento de pressão arterial (16).

A associação entre PE e morbidade cardiovascular de longo prazo estão bem estabelecidas. A Associação Americana do Coração (*American Heart Association*) concluiu recentemente que a PE é um potente fator de risco cardiovascular, tão forte quanto o diabetes. Um fator de risco proposto para a morbidade cardiovascular é a persistência da hipertensão no período pós-parto. Identificar mulheres com hipertensão persistente pode garantir a entrada adequada no atendimento e possibilitar um possível tratamento que pode ajudar na prevenção de alguns problemas cardiovasculares. Acompanhamento pós-parto de perto é fundamental para gerenciar com eficácia e potencialmente modificar o risco de longo prazo de uma mulher (17).

2.6 USO DE FAH E ALEITAMENTO MATERNO

Teoricamente, a maioria dos fármacos alcança em certa quantidade o leite materno, mas raramente em concentrações plasmáticas clinicamente significativas para o lactente. Os mecanismos, acredita-se, envolvem fenômenos de difusão em favor de gradiente para os medicamentos mais solúveis em gordura e transportadores ativos no caso de drogas hidrofílicas. Para ter excreção no leite materno, os medicamentos devem apresentar baixo peso molecular e atingir elevadas concentrações séricas com pouca ligação às proteínas plasmáticas. Ainda assim, muitos deles têm uma constante de solubilidade básica, sendo ionizados quando atingem o leite, permanecendo confinados nele. Além disso, a ocorrência de efeitos clínicos deletérios no recém-nascido, implica em o fármaco apresentar biodisponibilidade suficiente no trato gastrointestinal da criança (18).

Existem algumas classificações quanto à segurança dos fármacos durante a amamentação. Newton et al (2015), propuseram a seguinte classificação (19):

- L1: compatível;
- L2: provavelmente compatível;
- L3: possivelmente compatível;
- L4: possivelmente perigosa;
- L5: perigosa.

A Academia Americana de Pediatria (American Academy of Pediatrics) já propõe uma classificação diferente, de A a D (20):

- A: compatível;
- B: uso criterioso;
- C: contraindicado.
- D: não há informações em recém-nascidos, requer cuidados;

Já a OMS propõe três categorias (21):

- Compatível com a amamentação;
- Uso criterioso;
- Contraindicado.

Quanto aos FAH, algumas premissas são aceitas (embora com nível de evidência baixo) em relação à sua segurança na amamentação. Os diuréticos devem ser utilizados apenas em cenários de risco de edema agudo de pulmão; os antagonistas de canal de cálcio são compatíveis com o aleitamento; os antagonistas de receptores de angiotensina II ainda não tiveram sua segurança demonstrada e, por isso, devem ser evitados. Quanto aos bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos, apenas o metoprolol e o propranolol tiveram sua segurança demonstrada; não se recomenda o uso de bloqueadores de receptores alfa-adrenérgicos (18).

3 JUSTIFICATIVA

As revisões sistemáticas mais recentes sobre o uso de FAH no puerpério foram publicadas por Magee et al. em 2013 (22) e Cairns et al. em 2017 (6), e ambas apontaram algumas inconsistências na literatura.

Magee et al. (2013) concluíram que não havia, até aquele momento, dados para guiar o manejo de mulheres hipertensas no pós-parto; que os FAH deveriam ser escolhidos conforme a familiaridade de uso para os médicos assistentes; e que futuros estudos deveriam incluir dados sobre analgesia, hipertensão materna grave, aleitamento, tempo de internação hospitalar e satisfação materna com os cuidados oferecidos (22).

Cairns et al. (2017) concluíram que, até aquele momento, existiam *gaps* significativos de evidências para ajudar na seleção de um FAH no período puerperal; e que a maioria dos estudos incluídos apresentavam risco de viés alto, gerando evidências de baixa qualidade para a revisão (6).

Além disso, nenhuma delas fez a metanálise dos dados encontrados.

Assim, julgando que ainda existem inconsistências na literatura sobre o assunto e que foram encontrados pelo menos mais quatro ensaios clínicos randomizados sobre o assunto após a publicação de Cairns et al (2017) (Arias-Hernandez et al, 2020; Dabaghi et al., 2019; Reyna-Villasmil e al., 2019 e Ainnuddin et al., 2019), justifica-se a realização desse estudo (6, 23, 24, 25, 26).

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Conduzir uma revisão sistemática da literatura para investigar o efeito dos FAH no puerpério sobre desfechos relacionados ao controle de PA em mulheres no período pós-parto.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos do presente estudo são:

- Avaliar o risco de viés nos estudos incluídos e a qualidade das evidências geradas por eles;
- Avaliar o impacto dos FAH sobre os seguintes desfechos:
 - Controle de PA e débito urinário nas primeiras 72 horas de pós-parto;
 - Parâmetros laboratoriais, efeitos adversos dos fármacos e da própria hipertensão;
 - Número de episódios de PA muito elevada e quanto à necessidade de uso de nitroprussiato de sódio durante a internação pós-parto e após a alta hospitalar;
 - Necessidade de uso concomitante de outros fármacos durante a internação e após a alta hospitalar;
 - Presença de hipertensão persistentemente elevada no pós-parto e no tempo de terapia até o controle da hipertensão;
 - Tempo de internação pós-parto, no tempo de internação em UTI e na taxa de re-hospitalização e necessidade de consulta na emergência após a alta hospitalar.

5 MÉTODOS

5.1 PROTOCOLO E REGISTRO

Esta revisão sistemática foi relatada e registrada na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o número CRD42021260393 e conduzida de acordo com o *checklist* da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (27).

5.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

A revisão sistemática foi elaborada com base na estratégia PICOS (28), em que:

- P: representa a população (mulheres com hipertensão arterial no puerpério);
- I: representa a intervenção (FAH utilizados no período do puerpério);
- C: representa grupo comparador (grupo controle, não tratado ou tratado com diferentes fármacos);
- O: representa os desfechos (níveis de PA, débito urinário, necessidade de uso concomitante de outros FAH durante a internação e após a alta, tempo de tratamento até controle da PA, tempo de internação no pós-parto, tempo de internação na UTI e taxa de re-hospitalização);
- S: representa o tipo de estudo (ensaio clínico randomizado).

Foram excluídos: ensaios clínicos não randomizados, relatos de caso e revisões ou estudos que avaliassem fármacos utilizados apenas para o controle agudo da crise hipertensiva.

5.3 FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada busca nas plataformas eletrônicas *Pubmed*, *Web of Science*, *Scielo*, *Embase*, *Cochrane* e *Lilacs*. Ainda, na literatura cinzenta, realizou-se busca no site *Google Scholar*. Outra fonte de pesquisa foram referências bibliográficas das últimas revisões sobre o assunto. A busca foi realizada entre 01 e 10/07/2021.

O levantamento foi realizado sem restrições de datas ou idiomas, com os termos de busca: agentes anti-hipertensivos, pós-parto/puerpério, pré-eclâmpsia, hipertensão (em inglês: *antihypertensive drugs/agentes*, *postpartum/puerperium*, *preeclampsia*, *hypertension*).

Durante a busca, foi aplicado o filtro para ensaios clínicos randomizados. Todos os termos e datas aplicados em cada plataforma estão detalhados no Apêndice 1.

5.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A seleção dos estudos foi realizada em 2 fases.

Na primeira fase, 02 revisores, independentemente, fizeram a identificação de estudos elegíveis conforme os critérios de inclusão através da avaliação dos títulos e resumos. Todos os estudos que não cumpriram tais critérios foram excluídos. Nessa fase foi utilizado filtro para ensaios clínicos randomizados.

Na segunda fase, da mesma forma, 02 revisores fizeram a avaliação do texto completo dos estudos selecionados na fase 1, também com a exclusão daqueles que não cumpriram os critérios de inclusão.

Os desacordos entre os revisores foram discutidos entre eles. Em caso de não concordância, um terceiro revisor teve a decisão final.

5.5 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS

Os estudos selecionados foram lidos na íntegra e foram excluídos aqueles que não atenderam aos critérios de inclusão (Apêndice 2).

Um revisor fez a coleta dos dados encontrados em cada estudo incluído. Um segundo revisor fez uma checagem dos dados para confirmação de sua acurácia. As não-concordâncias foram discutidas e, quando necessário, decididas pelo terceiro revisor.

Foram coletados dados a respeito dos autores, ano da publicação, país em que o estudo foi desenvolvido, características das mulheres incluídas, tipo de intervenção e grupo controle, desfechos, características do estudo e resultados principais.

5.6 RISCO DE VIÉS

O risco de viés em cada estudo foi avaliado independentemente por 2 revisores, utilizando instrumento apropriado para ensaios clínicos randomizados da colaboração *Cochrane*, Rob-2 – ver ANEXO 1-, sendo avaliados os domínios: processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, perdas de dados de desfechos, aferição dos desfechos e relato dos desfechos, com aferição final do risco global do estudo (29). As não concordâncias foram discutidas e, quando necessário, decididas pelo terceiro revisor.

5.7 DESFECHOS

Os desfechos avaliados nesta revisão estão relacionados no quadro 1.

Quadro 1 - Desfechos primários e secundários avaliados pela revisão

| Desfechos avaliados | |
|-----------------------|--|
| Desfechos primários | Média da PAS entre 48 e 72 horas de pós-parto Média da PAD entre 48 e 72 horas de pós-parto Média da PAM entre 48 e 72 horas de pós-parto Média de débito urinário entre 48 e 72 horas de pós-parto |
| Desfechos secundários | Presença de PA persistentemente elevada até 7 dias de pós-parto Número de pacientes que apresentaram episódios com PA muito elevada Necessidade de uso de FAH adicional durante a internação Necessidade de FAH adicional após a alta Tempo de terapia pós-parto Tempo de internação pós-parto Tempo para o controle da hipertensão Taxa de re-hospitalização ou necessidade de consulta na emergência após a alta Parâmetros laboratoriais Necessidade de uso de nitroprussiato de sódio no pós-parto Número de episódios de hipotensão no pós-parto Tempo de internação em UTI Eventos adversos relacionados ao fármaco Eventos adversos relacionados à hipertensão |

5.8 SÍNTESE E ANÁLISE DOS RESULTADOS

Os dados foram tabulados para análise qualitativa (revisão sistemática) conforme a estratégia PICOS em planilha criada no programa Microsoft Excel® Versão 2017. Quando possível, analisados por meio de metanálise usando o programa *Review Manager (Revman 5.4.1 Nordic Cochrane Center)*.

Para as variáveis contínuas foi utilizado o método de variância inversa com medida de efeito de diferença de média. Para as variáveis dicotômicas, a medida de efeito foi calculada pelo *Risk Ratio (RR)*.

A heterogeneidade dos estudos foi avaliada pelo cálculo do I^2 , considerado um I^2 superior a 50% como substancial e, acima de 75% como considerável. A análise foi feita utilizando o método randômico. O intervalo de confiança considerado foi de 95% e foram consideradas como significativas as diferenças com $p < 0,05$.

5.9 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO CORPO DE EVIDÊNCIAS

A avaliação da qualidade do corpo de evidências foi realizada através do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (30) para todos os desfechos avaliados na metanálise.

A avaliação foi realizada por dois revisores independentemente e os resultados comparados. Os desacordos foram discutidos e, se necessário, decididos por um terceiro revisor.

Os desfechos foram classificados como críticos, importantes ou pouco importantes.

Foram avaliados os domínios: delineamento dos estudos, limitações metodológicas, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e outras considerações.

A qualidade da evidência foi classificada como alta, moderada, baixa ou muito baixa, conforme as diretrizes metodológicas do sistema (31).

6 RESULTADOS

6.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Após a busca conforme os descritores estabelecidos, foram encontrados 3.024 estudos abordando o assunto. Desses, 2.214 foram excluídos após remoção das duplicatas e aplicação do filtro para ensaios clínicos randomizados, restando um total de 810 estudos.

Após a leitura dos títulos e resumos, 782 foram excluídos, restando então, 28 estudos. Desses, 14 foram excluídos após a leitura do texto completo (Apêndice 2), restando assim, 14 estudos eleitos para a revisão.

Para a metanálise, foram excluídos mais quatro estudos por não terem dados para comparação com os demais.

A figura 1 mostra a sequência de identificação e avaliação dos estudos conforme o fluxograma PRISMA (27).

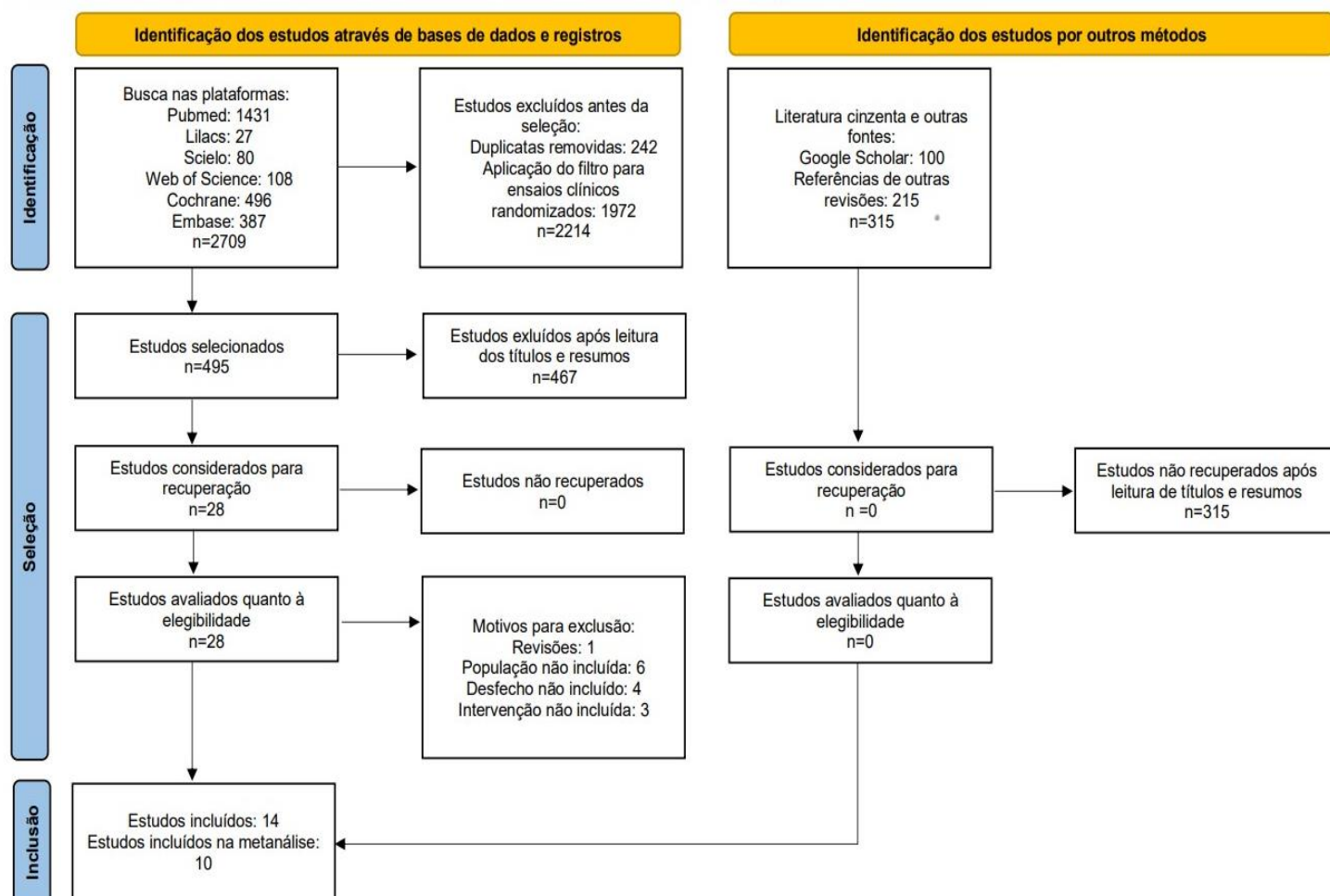


Figura 1 Sequência de avaliação dos estudos conforme fluxograma PRISMA (27)

6.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO

Os estudos incluídos na revisão sistemática envolveram os seguintes FAH: diltiazem, furosemida, labetalol, metildopa, timolol, nifedipina e torsemida.

A descrição de suas características e a síntese dos resultados estão demonstradas na tabela 1.

Tabela 1 – Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática (n=14)

| Estudo (primeiro autor, ano, país) | Participantes | Intervenção | Controle | Desfechos estudados | Resultados Valor de p (Grupo com melhor resultado se diferença estatisticamente significativa) |
|---------------------------------------|--|---|---|--|---|
| Ainuddin, 2019, Paquistão (26) | Pacientes no pós-parto com diagnóstico de HG, PE ou hipertensão pós-parto persistente | Labetalol Até atingir o alvo pressórico (n=62) | Nifedipina até atingir o alvo pressórico (n=62) | Tempo requerido para o controle pressórico; Controle sustentado de PA; Necessidade de FAH adicional; Necessidade de FAH na crise de emergência Tempo de hospitalização Efeitos colaterais das drogas: | p=0,041 (labetalol) p=0,01 (nifedipina) p=0,74 p=0,81 p=0,91 p<0,05 (labetalol) |
| Arias-Hernandez, 2020, México (23) | Pacientes no pós-parto com PE grave | Diltiazem 60 mg 8/8 horas por 48 horas n=21 | Nifedipina 10 mg 8/8 horas por 48 horas n=21 | PAS, PAD, PAM e FC até 48 horas pós-parto Número de episódios de hipertensão e hipotensão Tempo de internação em UTI | p≤0,0001 (diltiazem) p≤0,001 (diltiazem) p<0,001 (diltiazem) |
| Ascarelli, 2005, EUA (32) | Pacientes no pós-parto com PE moderada (MPRE), grave ou Síndrome HELLP (SPRE) ou HAC com PE ajuntada (CPRE). | Furosemida 20 mg dia por 5 dias n=132 MPRE: 81 SPRE: 35 CPRE: 16 | Nenhuma droga n=132 MPRE: 88 SPRE: 35 CPRE: 9 | PAS, PAD e PAM até 48 horas pós-parto; Necessidade FAH adicional durante a internação; Necessidade de FAH na alta; Tempo de internação. | p<0,004 (furosemida SRPE) p>0,05 p=0,045 (furosemida SRPE) p=0,429 |

Tabela 1 – Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática (n=14)

| Estudo (primeiro autor, ano, país) | Participantes | Intervenção | Controle | Desfechos estudados | Resultados Valor de p (Grupo com melhor resultado se diferença estatisticamente significativa) |
|---------------------------------------|---|--|---|--|---|
| Barton, 1990, EUA (33) | Pacientes no pós-parto com diagnóstico de PE grave. | Nifedipina 10 mg 4/4 horas por 48 horas (n=16) | Placebo por 48 horas (n=15) | Média de PAS, PAD e PAM após 48 horas Número de doses suspensas por hipotensão Número de doses de Hidralazina Necessidade de Nitroprussiato de sódio Débito urinário: Proteinúria e clearance de creatinina Exames laboratoriais | p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 p<0,05 (nifedipina) p>0,05 p>0,05 |
| Dabaghi, 2019, Irã (24) | Pacientes no pós-parto com PE grave ou Síndrome HELLP | Furosemida 20 mg/dia por 5 dias n=45 | Nenhuma droga n=45 | PAS e PAD no terceiro dia de intervenção; Necessidade de FAH adicional durante a internação; Tempo de internação; Perda de peso. | p>0,05 p=0,64 p=0,93 p=0,94 |
| Fidler, 1982, Reino Unido (34) | Pacientes no pós-parto com PAD persistentemente elevada | Timolol até a normalização da PA n=40 | Metildopa até a normalização da PA n=40 | PAS e PAD média do 2º ao 6º dia de pós-parto Percentual de aumento de dose e falha de tratamento | p>0,05 p>0,05 |

Tabela 1 – Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática (n=14)

| Estudo (primeiro autor, ano, país) | Participantes | Intervenção | Controle | Desfechos estudados | Resultados Valor de p (Grupo com melhor resultado se diferença estatisticamente significativa) |
|---------------------------------------|--|--|---------------------------------|--|---|
| Magann, 1994, EUA (35) | Pacientes no pós-parto com diagnóstico de PE grave. | Grupo 2: Nifedipina por 48 horas | Grupo 1: Nenhuma intervenção | PAM nas primeiras 48 horas de pós-parto Débito urinário Contagem de plaquetas | p=0,8265 p=0,3271 p=0,0106 (curetagem) |
| | | Grupo 3: Curetagem após o parto | | | |
| Matthews, 1997, Reino Unido (36) | Pacientes no pós-parto com PE grave. | Furosemida 40 mg/dia por 7 dias (n=10) | Placebo por 7 dias (n=8) | Percentual de queda na PAM; Presença de HA na internação pós-parto e na alta; Número de atendimentos de emergência após a alta; Tempo de internação. | p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 |
| Perdigão, 2020, EUA (37) | Pacientes no pós-parto com HAG ou PE com ou sem sinais de gravidade. | Furosemida 20 mg/dia por 5 dias n=192 | Placebo Por 5 dias n=192 | PA persistentemente elevada no 7º dia de pós-parto; Dias para a resolução da hipertensão; Necessidade de FAH adicional na alta; Readmissão hospitalar ou consultas de emergência; | p=0,01 (furosemida) p=0,012 (furosemida) p=0,03 (furosemida) p=0,14 |

Tabela 1 – Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática (n=14)

| Estudo (primeiro autor, ano, país) | Participantes | Intervenção | Controle | Desfechos estudados | Resultados Valor de p (Grupo com melhor resultado se diferença estatisticamente significativa) |
|---------------------------------------|--|---|--|---|---|
| Reyna-Villasmil, 2019, Venezuela (25) | Pacientes no pós-parto com PE grave | Furosemida 40 mg/dia + Metildopa 250 mg 6/6 horas por 05 dias (n=198) | Metildopa 250 mg 6/6 horas por 5 dias (n=197) | PAS, PAD após 48 horas de pós-parto Persistência da hipertensão por 48 horas pós-parto FC e parâmetros laboratoriais; Efeitos adversos dos FAH | p<0,0001 (furosemida) p<0,0001 p>0,05 p>0,05 |
| Sayin, 2005, Turquia (38) | Pacientes com PE, eclâmpsia e PE sobreposta a HAC que persistiram com PA acima de 160x110 por 24 horas de pós-parto. | Metildopa 750 mg/dia até a normalização da curva pressórica n=41 | Nifedipina 40 mg/dia até a normalização da curva pressórica n=42 | Tempo de terapia pós-parto Necessidade de FAH adicional: duas ou três drogas | p=0,13 p=1,0 |

Tabela 1 – Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática (n=14)

| Estudo (primeiro autor, ano, país) | Participantes | Intervenção | Controle | Desfechos estudados | Resultados Valor de p (Grupo com melhor resultado se diferença estatisticamente significativa) |
|--|--|--|--|--|--|
| Sharma, 2016, EUA (39) | Pacientes no pós-parto com HAG, PE ou HAC sem uso de medicação prévia com hipertensão sustentada que necessitavam de terapia anti-hipertensiva oral. | Labetalol 200 a 800 mg/dia por 48 horas n=25 | Nifedipina 30 a 90 mg/dia por 48 horas n=25 | Tempo para o controle da PA Necessidade de FAH adicional Alta após a dose inicial do FAH Necessidade de FAH de emergência Tempo de permanência após o início do FAH Tempo total de permanência pós-parto Efeitos colaterais menores Controle de PA pós-parto Tempo total de uso do FAH (semanas) | p=0,51 p=0,64 p=0,04 (nifedipina) p=0,36 p=0,25 p=0,58 p=0,04 (nifedipina) p>0,05 p=0,38 |
| Veena, 2016, Índia (40) | Pacientes com PE grave no anteparto se a PA continuasse elevada por mais de 24 horas de pós-parto. | Furosemida 20 mg/dia + Nifedipina por 3 dias n=49 | Nifedipina por 3 dias n=49 | Percentual de redução na PAS, PAD e PAM; Necessidade de dose adicional de Nifedipina; Necessidade FAH adicional; Tempo de internação; Necessidade de FAH na alta. | p>0,05 p=0,957 p=0,017 (furosemida) p=0,27 p=0,203 |

Tabela 1 – Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática (n=14)

| Estudo (primeiro autor, ano, país) | Participantes | Intervenção | Controle | Desfechos estudados | Resultados Valor de p (Grupo com melhor resultado se diferença estatisticamente significativa) |
|---------------------------------------|--|--|-----------------------------|--|---|
| Viteri, 2018, EUA (41) | Pacientes no pós-parto com diagnóstico de PE grave | Torseמידا 20 mg 1x/dia por 05 dias n=59 | Placebo por 05 dias n=59 | Ocorrência de hipertensão persistente no pós-parto Necessidade de FAH anti-hipertensivo de emergência Tempo de internação no pós-parto Readmissão no hospital Necessidade de visita à emergência Eventos adverso Presença de sinais de gravidade | p=1,10 p>0,05 p>0,05 * * p>0,05 * |

*A avaliação estatística não foi possível

**Legenda: HG – hipertensão gestacional; PE: pré-eclâmpsia; FAH: fármacos anti-hipertensivos; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca; UTI: unidade de terapia intensiva; HELLP: síndrome de hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia; HAC: hipertensão arterial crônica; MPRE: PE moderada; SPRE: PE grave; CPRE: hipertensão arterial crônica com PE ajuntada;

6.3 RISCO DE VIÉS

O resultado da avaliação do risco global de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática pode ser observado na figura 2.

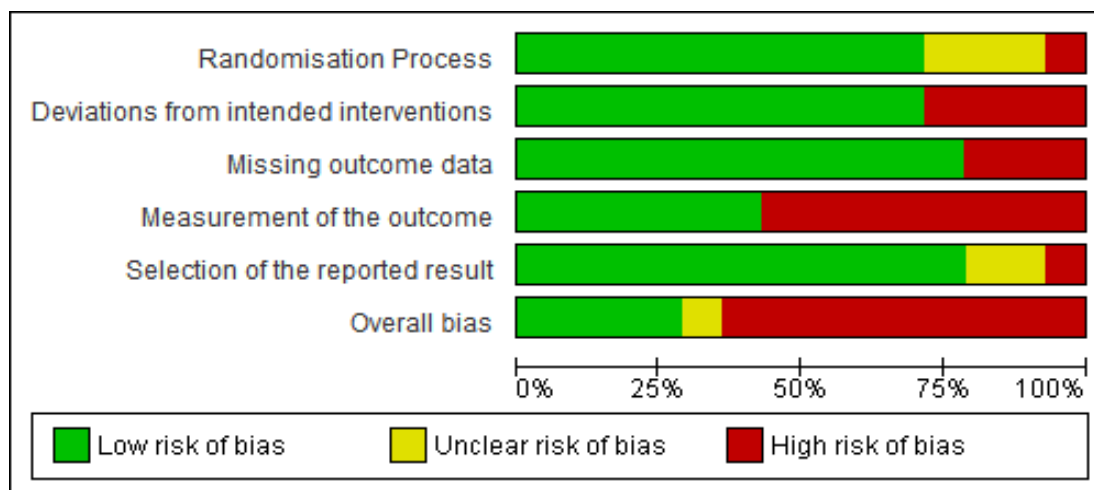


Figura 2 Sumário do risco global de viés dos estudos incluídos com os julgamentos dos revisores sobre cada domínio

*Resultado apresentado como porcentagens aplicando a ferramenta Rob-2 da Colaboração Cochrane (29)

Observa-se que, quanto à perda de dados de desfechos e relatos de desfechos, mais de 75% dos estudos apresentaram baixo risco de viés.

Entretanto, quanto à aferição dos desfechos, o risco foi considerado como alto em mais de 75% deles.

Embora em todos os domínios tenha havido um grande percentual de estudos com baixo risco de viés, o risco global (devido à presença de alto risco em alguns quesitos) foi considerado como alto em mais de 50% deles.

O risco individual de viés de cada estudo está demonstrado no Apêndice 3.

6.4 AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS POR DESFECHO

Dos estudos incluídos na revisão, foi possível avaliar alguns desfechos na metanálise em três situações:

- Grupo intervenção furosemida comparando a controle de nenhum FAH ou placebo;
- Grupo intervenção furosemida comparando a controle de nenhum FAH, ou placebo, ou FAH associado para os dois grupos;
- Uso de nifedipina comparando a outros FAH.

Em seguida, serão apresentados os resultados da síntese quantitativa dessas comparações.

6.4.1 Média de PAS entre 48 e 72 horas de pós-parto

Os estudos que avaliaram como desfecho a média da PAS entre 48 e 72 horas de pós-parto estão exibidos na tabela 2.

Dentre os oito estudos incluídos, dois deles – Barton et al. (2019) e Fidler et al. (1982) - foram excluídos da metanálise por não apresentarem grupos comparáveis aos dos demais (33, 34).

Um terceiro estudo, Veena et al. (2020), também foi excluído da avaliação quantitativa por não ter os valores de PA expressos numericamente (40). A recuperação desses dados foi tentada através dos contatos dos autores constantes nos estudos, porém, sem sucesso.

Os outros cinco estudos puderam ser agrupados em três análises.

Tabela 2 – Média de PAS (em mmHg) nos grupos de intervenção e controle entre 48 e 72 horas de pós-parto

| Estudo (Primeiro autor, ano) | Grupo Intervenção | Resultado | Grupo Controle | Resultado | Diferença |
|------------------------------------|----------------------------|---------------|-----------------------|-------------|-----------|
| Ascarelli, 2005* | Furosemida | 142 ± 13 | Nenhum fármaco | 153 ± 19 | p<0,004 |
| Dabaghi, 2019 | Furosemida | 127,9 ± 10,27 | Nenhum fármaco | 130 ± 11,53 | p=0,36 |
| Reyna-Villasmil, 2019 | Furosemida+ Metildopa | 126 ± 12,8 | Somente Metildopa | 140,6 ± 9,4 | p<0,0001 |
| Veena, 2020 | Furosemida + Nifedipina | ** | Somente Nifedipina | ** | p=0,457 |
| Barton, 1990 | Nifedipina | ** | Placebo | ** | p>0,05 |
| Sharma, 2016 | Labetalol | 140 ± 15 | Nifedipina | 141 ± 27 | p=0,94 |
| Arias-Hernandez, 2020 | Diltiazem | 135,7 ± 10,9 | Nifedipina | 149,3 ± 8,2 | p=0,0001 |
| Fidler, 1982 | Timolol | 132,7 ± 2,3 | Metildopa | 133,4 ± 1,9 | p>0,05 |

*Os resultados são referentes ao grupo com pré-eclâmpsia grave ou síndrome HELLP (SRPE) após 48 horas de pós-parto

**Os resultados não foram expressos numericamente nos estudos

A figura 3 mostra a comparação entre o uso de furosemida por 5 dias ao uso de nenhum FAH, quanto à média da PAS entre 48 e 72 horas de pós-parto. Pela diferença metodológica entre os estudos, no estudo Ascarelli et al. (2005) foi incluído apenas o grupo semelhante ao do outro trabalho (pré-eclâmpsia grave - SPRE) (32).

Em Ascarelli et al. (2005) e Dabaghi et al. (2019), a PA foi monitorizada através de aferição de 4 em 4 horas e calculada a média após 48 horas naquele e após 72 horas neste (32, 24). Também, em ambos os estudos, a monitorização foi iniciada imediatamente após a descontinuação do uso de sulfato de magnésio (24 horas após o parto).

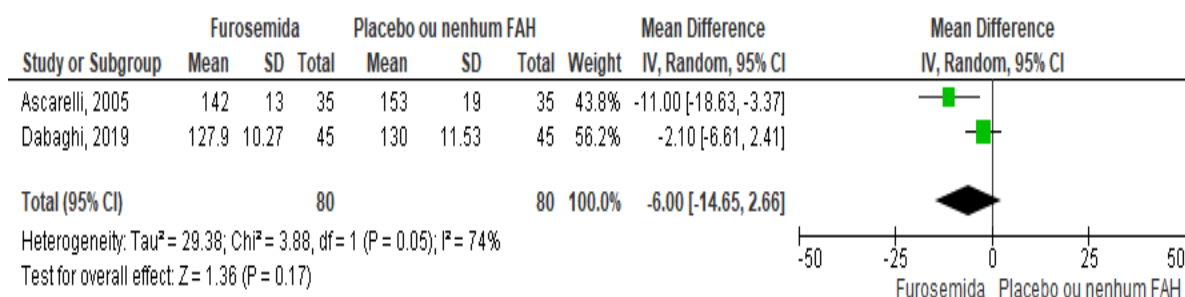


Figura 3 Gráfico de floresta da média de PAS (em mmHg) entre 48 e 72 horas de pós-parto comparando o uso de furosemida por 5 dias e controle (placebo ou nenhum FAH)

A diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa ($p=0,17$), embora se tenha observado média de PAS mais baixa no grupo intervenção do que no controle. A heterogeneidade dos estudos foi substancial ($I^2=74\%$).

Quando se comparou a média de PAS com o uso de furosemida a controle com nenhum FAH, ou placebo, ou outro FAH associado nos dois grupos, observou-se melhor controle com o uso de furosemida, com queda média da PAS de 9,28 mmHg ($p=0,04$), como mostra a figura 4. Em Reyna-Villasmil et al. (2019), que utilizou o FAH metildopa, a monitorização também foi feita por meio da aferição da PA de 4 em 4 horas, exceto nas 4 primeiras horas, quando as aferições foram realizadas de 30 em 30 minutos (25).

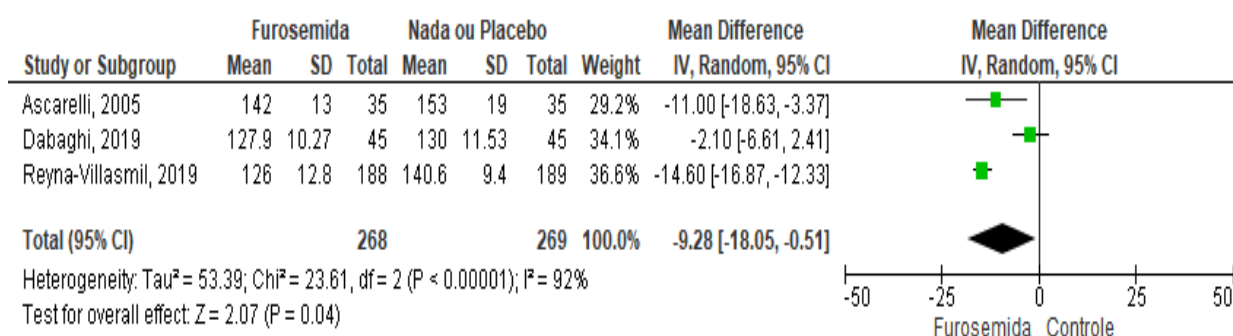


Figura 4 Gráfico de floresta da média de PAS (em mmHg) entre 48 e 72 horas de pós-parto comparando o uso de furosemida por 5 dias com grupo controle (nenhum FAH, ou FAH associado)

A heterogeneidade entre os estudos encontrada foi substancial (I^2 de 92%). Também nesta comparação, pela diferença metodológica entre os trabalhos, no estudo Ascarelli et al. (2005) (32) foi incluído apenas o grupo semelhante aos demais (pré-eclâmpsia grave - SPRE).

Os estudos Sharma et al. (2016) (39) e Arias-Hernandez et al. (2010) (23) compararam o uso de nifedipina a outro FAH (labetalol e diltiazem), como pode ser observado na figura 5.

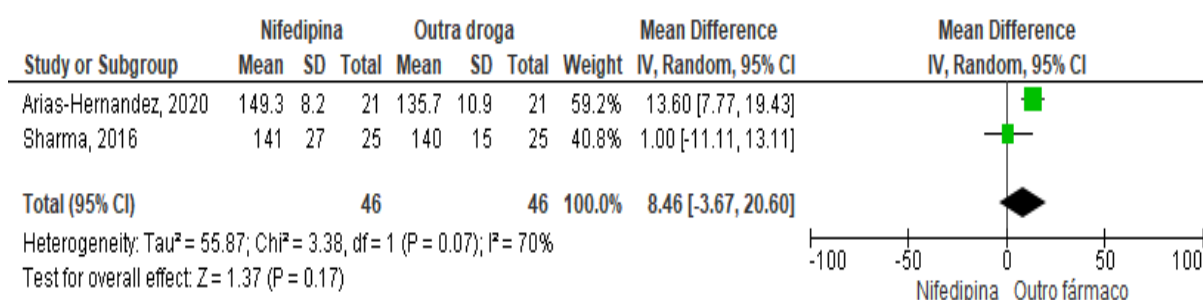


Figura 5 Gráfico de floresta da média de PAS (em mmHg) entre 48 e 72 horas pós-parto comparando nifedipina com controle (outros FAH)

Em Arias-Hernandez et al. (2020), a PA foi monitorizada continuamente através de cateter na artéria radial, por 48 horas, obtendo-se a média a partir daí (23). Em Sharma et al. (2016), a PA foi aferida de 12 em 12 horas, obtendo-se a média após 72 horas (39).

A heterogeneidade entre os estudos foi considerável (I^2 de 70%).

6.4.2 Média de PAD entre 48 e 72 horas de pós-parto

Os estudos que avaliaram a média de PAD no pós-parto com seus resultados estão listados na tabela 3.

Tabela 3 - Média de PAD (em mmHg) entre 48 e 72 horas de pós-parto nos grupos de intervenção e controle

| Estudo | Intervenção | Resultado | Controle | Resultado | Diferença |
|-----------------------|----------------------------|--------------|-----------------------|--------------|-----------|
| Ascarelli, 2005 | Furosemida | * | Nenhuma droga | * | p>0,05 |
| Dabaghi, 2019 | Furosemida | 82,84 ± 7,66 | Nenhuma droga | 82,57 ± 7,22 | p=0,86 |
| Reyna-Villasmil, 2019 | Furosemida+ Metildopa | 87,2 ± 11,8 | Somente Metildopa | 94,9 ± 7,8 | p<0,0001 |
| Veena, 2020 | Furosemida + Nifedipina | * | Somente Nifedipina | * | p=0,642 |
| Barton, 1990 | Nifedipina | * | Placebo | * | p>0,05 |
| Sharma, 2016 | Labetalol | 89 ± 4 | Nifedipina | 87 ± 13 | p=0,70 |
| Arias-Hernandez, 2020 | Diltiazem | 81,5 ± 8,5 | Nifedipina | 90,3 ± 5,1 | p<0,0001 |
| Fidler, 1982 | Timolol | 87,9 ± 1,6 | Metildopa | 88,4 ± 1,4 | p>0,05 |

*Os resultados não foram expressos numericamente nos estudos

Os critérios de exclusão para a metanálise foram os mesmos utilizados para o controle da PAS. Além dos estudos previamente excluídos, Ascarelli et al. (2005) também foi excluído por não apresentar os dados numéricos de média de PAD dos grupos (32). A recuperação desses dados foi tentada através dos contatos dos autores constantes nos estudos, porém, sem sucesso.

Assim, foi possível incluir na metanálise, 4 estudos divididos em 2 comparações (com parâmetros de monitorização descritos no item 6.4.1). A primeira, conforme mostra a figura 6, comparou 2 estudos, sendo um deles com o uso de furosemida comparado a controle de nenhum FAH – Dabaghi et al. (2019) - e o outro, com o uso

de furosemida associada a metildopa comparado a controle com apenas metildopa (Reyna-Villasmil et al. (2019) (22, 25).

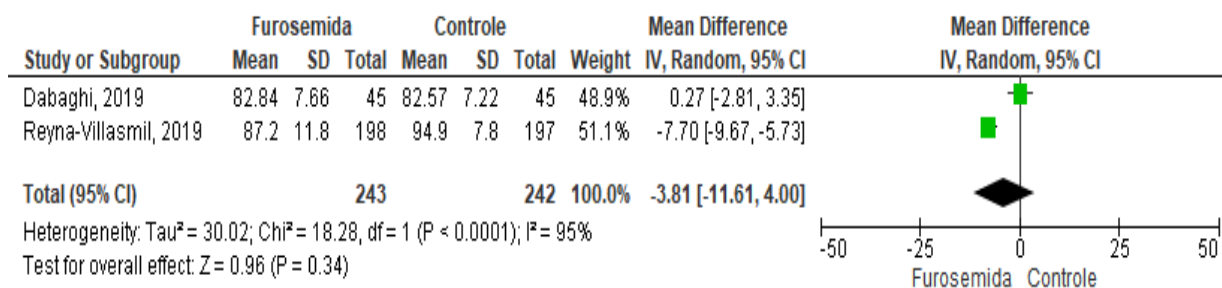


Figura 6 Gráfico de floresta da média de PAD (em mmHg) até 72 horas de pós-parto comparando uso de furosemida por 5 dias com grupo controle (nenhum FAH, ou FAH associado)

Embora tenha havido uma queda de média de 3,81 mmHg no grupo de intervenção, não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,34$). A heterogeneidade entre os estudos foi substancial (I^2 de 95%).

Na segunda comparação, foi possível observar o uso de nifedipina comparada a outros FAH (figura 7). Sharma, et al. (2016) utilizaram como comparação a metildopa e Arias-Hernandez et al. (2020), diltiazem (23, 39).

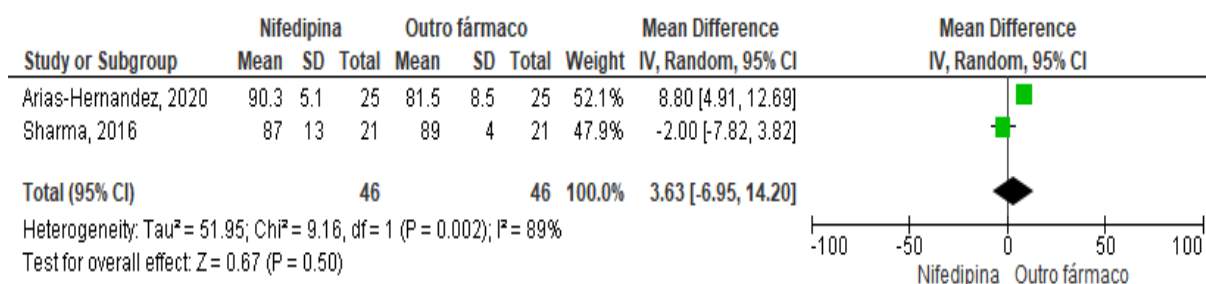


Figura 7 Gráfico de floresta da média de PAD (em mmHg) entre 48 e 72 horas de pós-parto comparando a nifedipina com grupo controle (outros FAH)

Observa-se que não houve diferença estatística significativa entre os grupos, com $p=0,50$.

6.4.3 Número de pacientes que apresentaram episódios de PA muito elevada na internação pós-parto

A tabela 4 mostra os resultados dos estudos que avaliaram o desfecho: número de pacientes que apresentaram PA muito elevada na internação pós-parto.

Tabela 4 - Número de pacientes que apresentaram episódio de PA muito elevada na internação pós-parto

| Estudo | Intervenção | Resultado n(%) | Controle | Resultado n(%) | Diferença |
|-----------------------|-------------|----------------|------------|----------------|---------------------------|
| Barton, 1990 | Nifedipina | * | Placebo | * | p>0,05 |
| Sharma, 2016 | Labetalol | 6 (24%) | Nifedipina | 9 (36%) | p=0,36 |
| Ainuddin, 2019 | Labetalol | 12 (19.4%) | Nifedipina | 10 (16.17%) | p=0,81 |
| Arias-Hernandez, 2020 | Diltiazem | 0 (0%) | Nifedipina | 7(33,3%) | p=0,01 |
| Vitteri, 2018 | Torseמידa | 7 (12%) | Placebo | 6 (10%) | RR=1,2, IC 95%= (0,4-3,3) |

*Os resultados não foram expressos numericamente no estudo

Cinco estudos foram incluídos na metanálise. Entretanto, 02 foram excluídos – Barton et al. (1990) e Viteri et al. (2018) - porque seus grupos não eram comparáveis com os dos demais estudos (33, 41).

Dois estudos – Ainuddin et al. (2019) e Sharma et al. (2016) compararam o uso de labetalol e nifedipina, conforme mostrado na figura 8 (26, 39). Não houve diferença significativa entre os grupos (p=0,81) e a heterogeneidade entre os trabalhos foi baixa (I² de 0%).

O estudo de Ainuddin et al. (2019) considerou como episódio de PA muito elevada PAS ≥ 160 e/ou PAD ≥ 110 mmHg (26). Já Sharma et al. (2016), o consideraram para esse desfecho, PAS ≥ 160 e/ou PAD ≥ 105 mmHg (39).

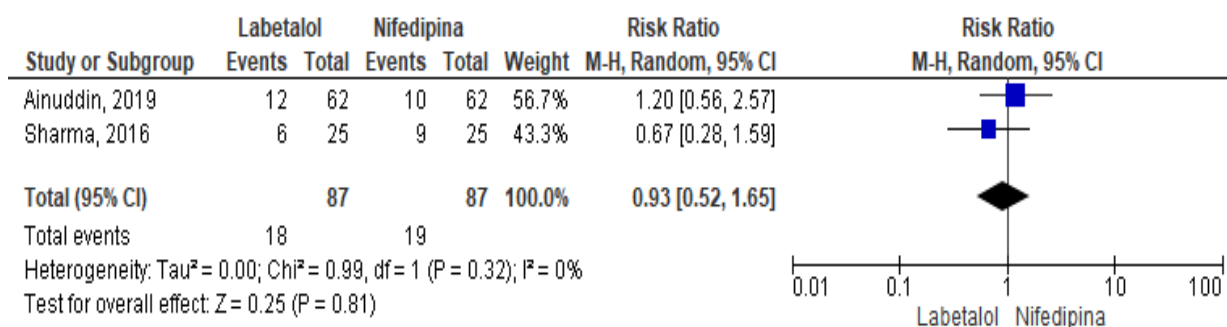


Figura 8 Gráfico de floresta do número de pacientes que apresentaram episódios com PA muito elevada na internação pós-parto com o uso de labetalol e nifedipina

Quando se ampliou a comparação da nifedipina com outros FAH, foi possível incluir mais um estudo - Arias-Hernandez et al (2020) - que usou o diltiazem (figura 9). Esse estudo considerou como episódio de PA muito elevada, PAS \geq 160 e/ou PAD \geq 110 mmHg (23).

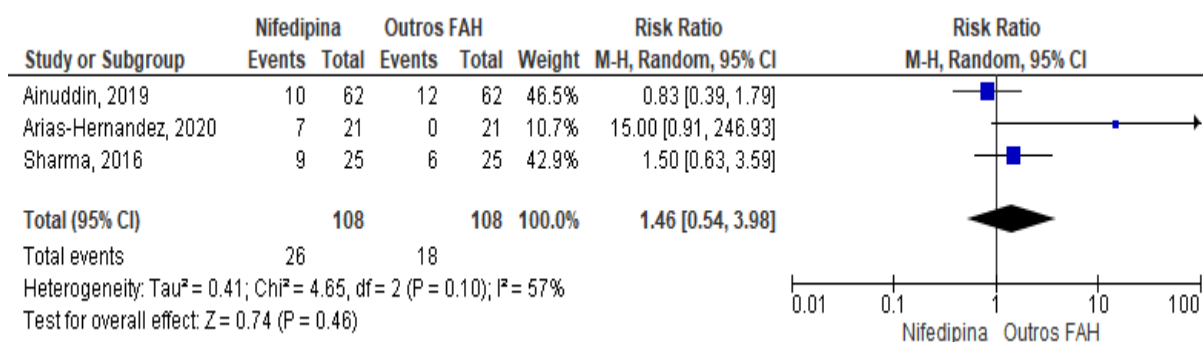


Figura 9 Gráfico de floresta do número de pacientes que apresentaram episódios com PA muito elevada na internação pós-parto com o uso de nifedipina e outros FAH

Observa-se que não houve diferença estatística significativa entre os grupos ($p=0,46$).

6.4.4 Necessidade de uso de FAH adicional durante a internação pós-parto

Na avaliação da necessidade de uso de FAH adicional na internação, 7 estudos investigaram esse desfecho, conforme demonstrado na tabela 5.

Tabela 5 - Necessidade de uso de FAH adicional na internação pós-parto

| Estudo | Intervenção | Resultado | Controle | Resultado | Diferença |
|------------------|----------------------------|------------|--------------------|------------|-----------|
| Ascarelli, 2005* | Furosemida | 5 (14%) | Nenhuma droga | 9 (26%) | p=1,000 |
| Dabaghi, 2019 | Furosemida | 12 (26.7%) | Nenhuma droga | 15 (33.3%) | p=0,64 |
| Veena, 2020 | Furosemida + Nifedipina | 4 (8%) | Somente Nifedipina | 13 (26%) | p=0,017 |
| Ainuddin, 2019 | Labetalol | 4 (6.4%) | Nifedipina | 3 (4.8%) | p=0.74 |
| Sayin, 2005 | Metildopa | 19 (46,3%) | Nifedipina | 11 (26,1%) | p=0,09 |
| Sharma, 2016 | Labetalol | 3 (12%) | Nifedipina | 2 (8%) | p=0,64 |
| Fidler, 1982 | Timolol | 1 (2,5%) | Metildopa | 3 (7,5%) | p>0,05 |

*Considerado apenas o grupo pré-eclâmpsia grave ou síndrome HELLP (SPRE) devido à diferença metodológica entre os estudos

Desses, Fidler et al. (1982) foi excluído da metanálise por não apresentar grupos comparáveis com os dos demais (34).

Dois estudos avaliaram o uso de furosemida comparado a nenhum outro FAH – Ascarelli et al. (2005) e Dabaghi et al. (2019) - ou a FAH associado nos dois grupos – Veena et al. (2020) - este sendo excluído da metanálise por já utilizar um FAH adicional, invalidando a comparação com os outros dois estudos (24, 32, 40).

Dois outros estudos – Ainnudin et al. (2019) e Sharma et al. (2016) - compararam o uso de labetalol e nifedipina quanto ao desfecho e um estudo comparou o uso de nifedipina a um outro FAH (metildopa) (26, 39).

A figura 10 mostra a comparação dos dois trabalhos que utilizaram a furosemida comparada a controle de nenhum outro FAH. Embora se observe uma tendência de melhor controle no grupo furosemida, não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,23$). A heterogeneidade entre os trabalhos foi nula.

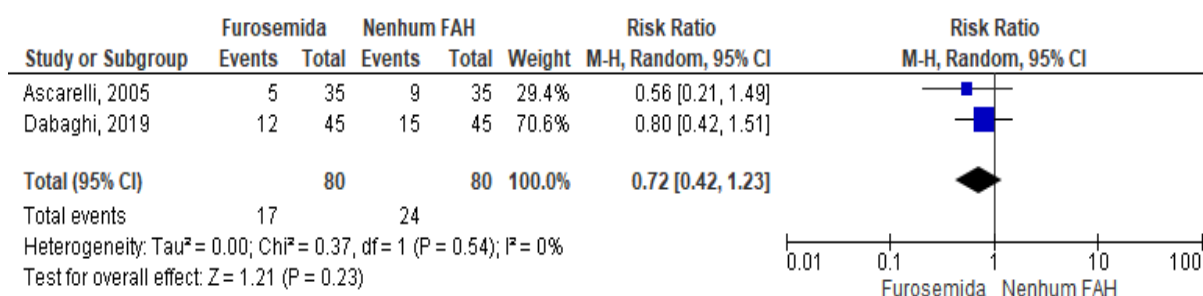


Figura 10 Gráfico de floresta da necessidade de FAH adicional durante a internação pós-parto comparando o uso de furosemida com grupo controle (nenhum outro FAH)

Em Ascarelli et al. (2005), o FAH adicional era iniciado no caso de PAS ≥ 150 e/ou PAD ≥ 100 mmHg em duas aferições com diferença de 4 horas (32). Já em Dabaghi et al. (2019), o FAH era iniciado se a paciente apresentasse uma aferição com PAS ≥ 160 e/ou PAD ≥ 110 mmHg (24).

Quando se comparou o mesmo desfecho com o uso de labetalol e nifedipina, não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,55$), com baixa heterogeneidade entre os estudos (I^2 de 0%), conforme mostra a figura 11.

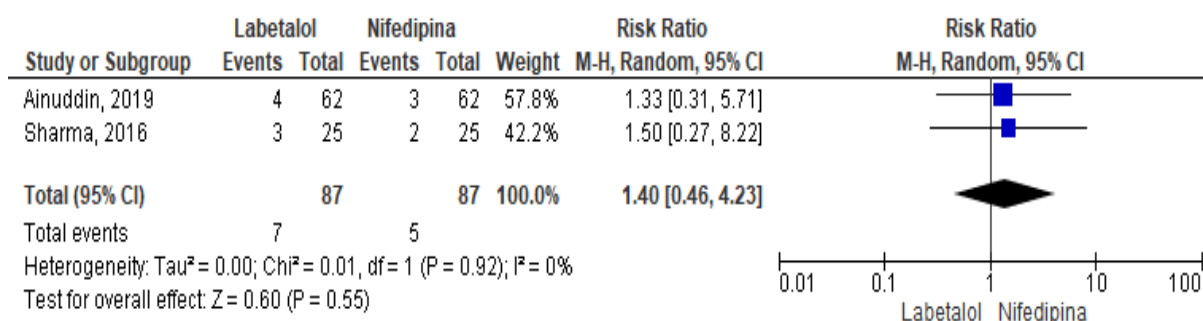


Figura 11 Gráfico de floresta da necessidade de uso de FAH adicional durante a internação com uso de labetalol comparando à nifedipina

Ainnudin et al. (2019) consideraram como controle adequado da PA, valores de PAS < 150 e de PAD entre 80 e 100 mmHg, iniciando (no caso de controle inadequado) com as doses de 100 mg de labetalol, aumentando para até 1200 mg ou 30 mg de nifedipina, aumentando para até 90 mg diários no caso de não se atingir a meta. Somente depois da dose máxima, era iniciado outro fármaco (26).

Sharma et al. (2016) consideraram como controle adequado a PAS < 150 e PAD < 100 mmHg, iniciando com doses de 200 mg de labetalol, aumentando para até 800 mg ou 30 mg de nifedipina, aumentando para até 90 mg diários no caso de não se atingir a meta. Somente após a dose máxima das medicações, outro fármaco era iniciado (39).

Quando se acresceu a essa comparação outro estudo que compara o uso de nifedipina e metildopa – Sayin et al. (2005) (38), observa-se que também não houve diferença estatística significativa entre os grupos ($p=0,06$), como mostra a figura 12.

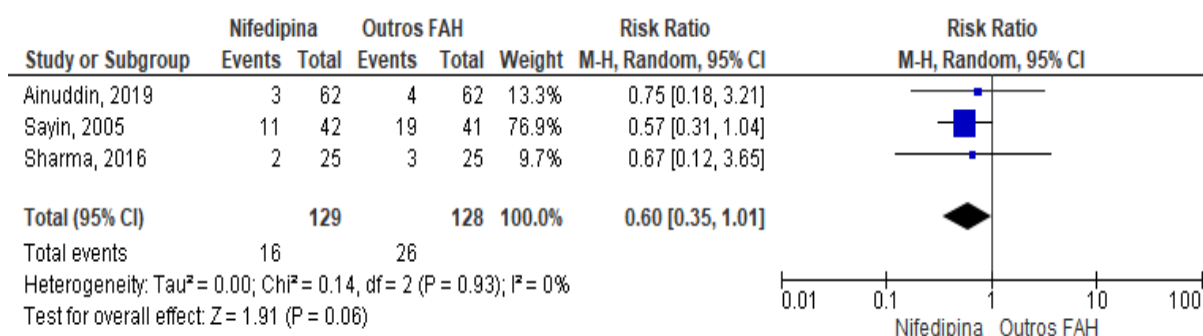


Figura 12 Gráfico de floresta da necessidade de uso de FAH adicional durante a internação comparando a Nifedipina a controle (outros FAH)

6.4.5 Necessidade de FAH no momento da alta

Quanto à necessidade de FAH no momento da alta, 5 estudos foram incluídos na revisão, conforme demonstra a tabela 6.

Um desses estudos – Sharma et al. (2016) foi excluído da avaliação quantitativa por utilizar um diferente FAH não permitindo a comparação com os demais estudos (39). Veena et al. (2020) também foi excluído por comparar, além da furosemida, a nifedipina nos grupos intervenção e controle, não sendo passível de comparação por já envolver uso de fármaco adicional (40).

Tabela 6 - Necessidade de uso de FAH após a alta hospitalar

| Estudo | Intervenção | Resultado | Controle | Resultado | Diferença |
|-----------------|----------------------------|------------|-----------------------|-----------|--------------------|
| Ascarelli, 2005 | Furosemida | 6 (17,1%) | Nenhuma droga | 9 (25,7%) | p=0,045 |
| Mathews, 1997 | Furosemida | 6 (60%) | Placebo | 4 (50%) | p>0,05 |
| Perdigão, 2020 | Furosemida | 25 (13%) | Placebo | 38 (20%) | RR=0,61, p=0,03 |
| Veena, 2020 | Furosemida + Nifedipina | 13 (26,3%) | Somente Nifedipina | 7 (14,3%) | p=0,203 |
| Sharma, 2016 | Labetalol | 16 (64%) | Nifedipina | 16 (64%) | p=1 |

A figura 13 mostra a comparação dos estudos que utilizaram a furosemida no grupo intervenção comparado a nenhum fármaco ou placebo.

Observa-se que houve menor necessidade de uso de FAH adicional no grupo furosemida, entretanto, sem diferença estatística significativa (p=0,11). Em Ascarelli et al. (2005) e Perdigão et al. (2020) não houve a especificação dos critérios de indicação para o uso de FAH após a alta (32, 37). Mathews et al. (2020) consideraram para tal, a hipertensão persistentemente elevada, com PAS \geq 140 e/ou PAD \geq 90 mmHg (36).

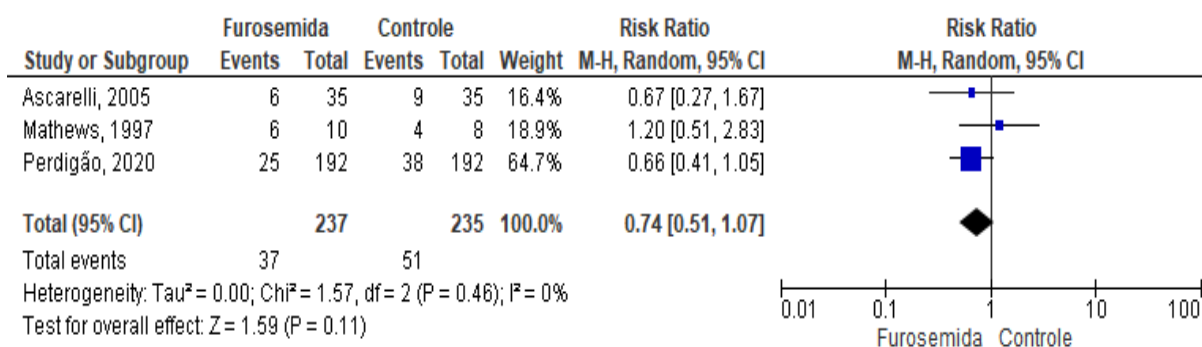


Figura 13 Gráfico de floresta da necessidade de uso de FAH após a alta hospitalar comparando o uso de furosemida a controle (nenhum FAH ou placebo)

6.4.6 Duração da internação pós-parto

Quanto à duração da internação pós-parto, 6 estudos foram incluídos na revisão, conforme mostra a tabela 7.

Tabela 7 - Tempo de internação pós-parto (expresso em dias)

| Estudo | Intervenção | Resultado | Controle | Resultado | Diferença |
|-----------------|----------------------------|-------------|--------------------|-------------|-----------|
| Ascarelli, 2005 | Furosemida | * | Nenhuma droga | * | p=0,429 |
| Dabaghi, 2019 | Furosemida | 5,04 ± 1,16 | Nenhuma droga | 5,07 ± 1,14 | p=0,93 |
| Mathews, 1997 | Furosemida | 7,3 | Placebo | 7,6 | p>0,05 |
| Veena, 2020 | Furosemida + Nifedipina | 7,9 | Somente Nifedipina | 6,56 | p=0,270 |
| Ainuddin, 2019 | Labetalol | 3,5 ± 1,3 | Nifedipina | 3,4 ± 1,5 | p=0,98 |
| Sharma, 2016 | Labetalol | 4,0 ± 1,5 | Nifedipina | 4,3 ± 2,3 | p=0,58 |

*Os dados não foram explicitados numericamente no estudo

Outro estudo – Viteri et al. (2018) - também avaliou esse desfecho, porém expressando seus resultados em horas, não podendo se comparar aos demais estudos (68 (52-94) versus 54 (47-77) horas, RR = 1,1 IC 95%: 1,0 -1,3) (41).

Dois dos estudos demonstrados na tabela 7 - Mathews et al. (1997) e Veena et al. (2020) - não explicitaram numericamente o desvio padrão da média para que pudessem entrar na comparação, levando à exclusão para a avaliação em metanálise, o que levou também à exclusão de um terceiro estudo por não restarem grupos comparáveis – Dabaghi et al. (2019) (24, 36, 40).

Um estudo não explicitou o resultado numericamente, também sendo excluído da metanálise – Ascarelli et al. (2005) (32). A recuperação desses dados foi tentada através dos contatos dos autores constantes nos estudos, porém, sem sucesso.

Dessa forma, 2 estudos que compararam o uso de labetalol ao de nifedipina foram avaliados em metanálise conforme mostra a figura 14. Observa-se que não houve diferença estatística significativa para o desfecho, com baixa heterogeneidade entre os estudos ($p = 0,89$, $I^2 = 0\%$).

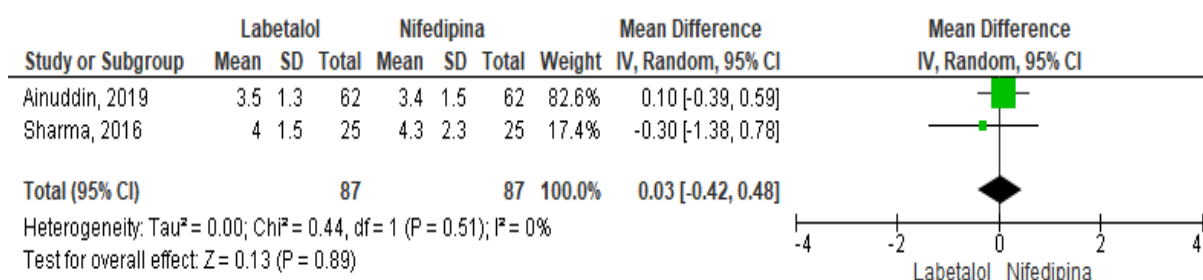


Figura 14 Gráfico de floresta da média de duração de internação pós-parto comparando labetalol com a nifedipina

6.4.7 Tempo de terapia pós-parto

Quando se avaliou o tempo necessário de terapia pós-parto com FAH, 2 estudos puderam ser incluídos na metanálise – Sayin et al. (2005) e Sharma et al. (2016), ambos comparando o uso de nifedipina com outros FAH (metildopa e labetalol), conforme mostra a figura 15 (38, 39). Observa-se que não há diferença significativa entre os grupos ($p=0,95$).

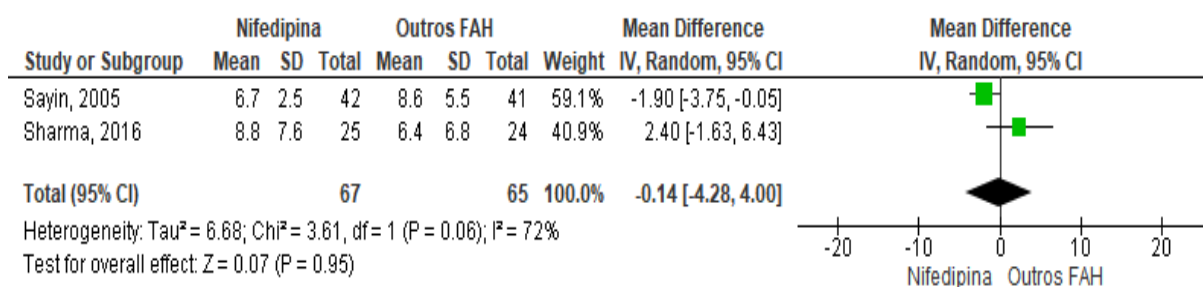


Figura 15 Gráfico de floresta da média de tempo de terapia pós-parto com FAH (em dias), comparação entre o uso de nifedipina e outros FAH

Em Sayin et al. (2005), o tratamento era interrompido 48 horas após serem mantidos níveis de PAS < 150 e PAD < 100 mmHg (38). Em Sharma et al. (2016), considerou-se a retirada a partir do controle (PAS ≤ 140 e PAD ≤ 90 mmHg) após o tempo considerado significativo a partir da meia-vida de cada fármaco utilizado (39 horas ± desvio padrão para o labetalol e 41,7 horas ± desvio padrão para a nifedipina) (39).

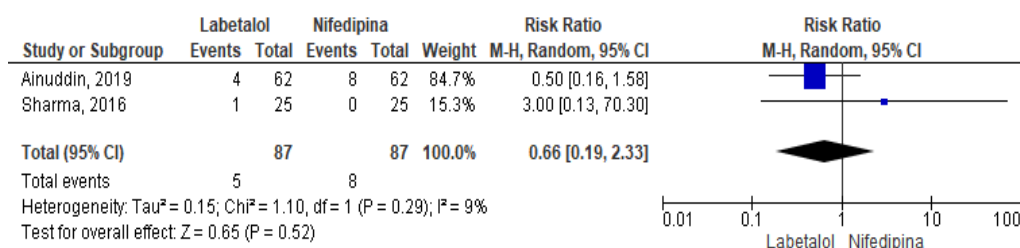
6.4.8 Efeitos adversos dos FAH

Dos 3 incluídos na revisão que avaliaram os efeitos adversos dos FAH utilizados, um deles – Viteri et al. (2018) - foi excluído da metanálise por apresentar grupos não comparáveis em relação aos dos demais estudos (41).

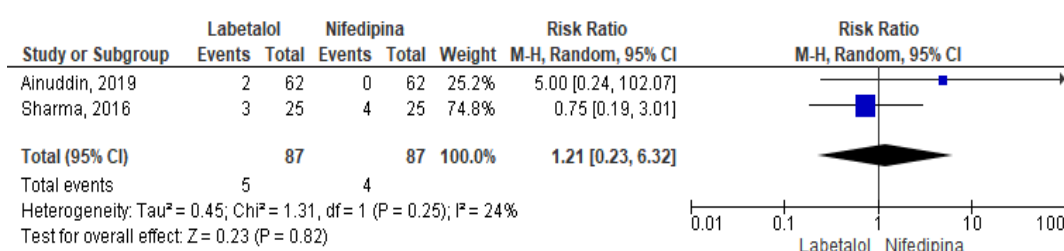
Os outros dois estudos – Ainuddin et al. (2019) e Sharma et al (2016) - compararam o uso de labetalol no grupo intervenção versus nifedipina no grupo controle (26, 39). Foi possível a comparação dos dois estudos na incidência de: diarreia, constipação intestinal, cefaleia e rubor facial.

A figura 16 mostra a metanálise dos dois estudos para cada efeito adverso avaliado. A ocorrência de todos os efeitos adversos comparados foi semelhante para os dois grupos e houve baixa heterogeneidade entre os estudos em todas as comparações.

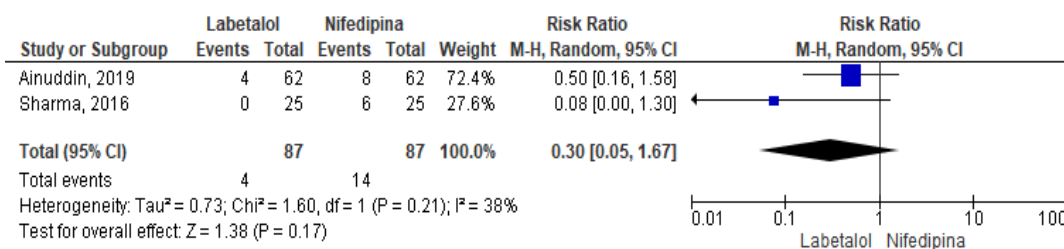
A) Diarreia



B) Constipação intestinal



C) Cefaleia



D) Rubor facial

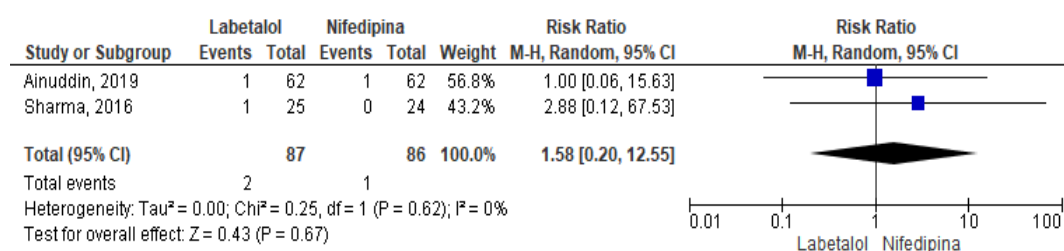


Figura 16 Gráfico de floresta dos efeitos adversos dos FAH comparando o uso de labetalol ao uso da nifedipina. A: Diarreia, B: Constipação intestinal, C: Cefaleia, D: rubor facial

6.4.9 Avaliação da qualidade do corpo de evidências

Foi realizada a avaliação da qualidade do corpo de evidências através do GRADE (30) para as três situações avaliadas na revisão.

A tabela 8 mostra o resultado da avaliação dos desfechos para a situação que comparou a furosemida por 5 dias de pós-parto ao uso de nenhum FAH ou placebo. A tabela 9, a comparação entre furosemida por 5 dias associada a outro FAH com controle de FAH. Já a tabela 10, a comparação entre a nifedipina a outros FAH.

Tabela 8 – Avaliação da qualidade do corpo de evidências na comparação entre a Furosemida por 5 dias no pós-parto e o uso de nenhum FAH ou placebo, utilizando o sistema GRADE

| AVALIAÇÃO DA QUALIDADE | | | | | | | | |
|--|---------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------------|--------------------|----------------------|------------------------------|-------------|
| Estudos | Delineamento | Limitações metodológicas | Inconsistência | Evidência Indireta | Imprecisão | Outras considerações | QUALIDADE ⁵ | IMPORTÂNCIA |
| MÉDIA DE PAS ENTRE 48 E 72 HORAS PÓS-PARTO | | | | | | | | |
| 2 | Ensaio randomizados | Grave ¹ | Sem inconsistência grave | Sem evidências indiretas importantes | Grave ³ | Nenhuma | AAOO ⁵ BAIXA | CRÍTICA |
| NECESSIDADE DE USO DE FÁRMACO ANTI-HIPERTENSIVO ADICIONAL DURANTE A INTERNAÇÃO | | | | | | | | |
| 2 | Ensaio randomizados | Grave ² | Sem inconsistência grave | Sem evidências indiretas importantes | Grave ⁴ | Nenhuma | AAOO ⁵ BAIXA | IMPORTANTE |
| NECESSIDADE DE USO DE FÁRMACO ANTI-HIPERTENSIVO ADICIONAL APÓS A ALTA HOSPITALAR | | | | | | | | |
| 3 | Ensaio randomizados | Sem limitações graves | Sem inconsistência grave | Sem evidências indiretas importantes | Grave ⁴ | Nenhuma | AAA ⁵ MODERADA | IMPORTANTE |

Legenda:

- 1 Ambos os estudos apresentaram alto risco global de viés, sendo que um deles apresentou alto risco em 03 domínios
- 2 Dois estudos apresentaram alto risco global de viés
- 3 Tamanho mínimo da informação menor que 400 participantes para variável contínua e o benefício não é significativo
- 4 Tamanho mínimo da informação menor que 300 eventos para variável dicotômica e o benefício não é significativo
- 5 Legenda para avaliação da qualidade: AAAA – alta; AAAO – moderada; AAOO – BAIXA; AOOO – muito baixa

Tabela 9 – Avaliação da qualidade do corpo de evidências na comparação entre a Furosemida por 5 dias no pós-parto (associada ou não a outro FAH) e o uso de nenhum FAH, ou placebo, ou FAH associado, utilizando o sistema GRADE

| AVALIAÇÃO DA QUALIDADE | | | | | | | | |
|--|---------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|---------------|-------------|
| Estudos | Delineamento | Limitações metodológicas | Inconsistência | Evidência Indireta | Imprecisão | Outras considerações | QUALIDADE | IMPORTÂNCIA |
| MÉDIA DE PAS ENTRE 48 E 72 HORAS PÓS-PARTO | | | | | | | | |
| 3 | Ensaio randomizados | Grave ¹ | Sem inconsistência grave | Sem evidências indiretas importantes | Sem imprecisão grave ³ | Nenhuma | AAAO MODERADA | CRÍTICA |
| MÉDIA DE PAD ENTRE 48 E 72 HORAS PÓS-PARTO | | | | | | | | |
| 2 | Ensaio randomizados | Grave ² | Sem inconsistência grave | Sem evidências indiretas importantes | Grave ⁴ | Nenhuma | AAOO BAIXA | CRÍTICA |

Legenda:

1 Todos os estudos apresentaram alto risco global de viés

2 Ambos os estudos apresentaram alto risco global de viés

3 Tamanho mínimo da informação adequado para variável contínua (537), o benefício foi significativo no grupo de intervenção

4 O benefício não é estatisticamente significativo para o grupo intervenção e há grande variação no IC

5 Legenda para avaliação da qualidade: AAAA – alta; AAAO – moderada; AAOO – BAIXA; AOOO – muito baixa

Tabela 10 – Avaliação da qualidade do corpo de evidências na comparação entre a nifedipina no pós-parto e o uso de outros FAH, utilizando o sistema GRADE

| Estudos | Delineamento | AVALIAÇÃO DA QUALIDADE | | | | | QUALIDADE (GRADE) | IMPORTÂNCIA |
|---|----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------------|--------------------|----------------------|-------------------|-------------|
| | | Limitações metodológicas | Inconsistência | Evidência Indireta | Imprecisão | Outras considerações | | |
| MÉDIA DE PAS ENTRE 48 E 72 HORAS PÓS-PARTO | | | | | | | | |
| 2 | Ensaios randomizados | Sem limitações graves | Sem inconsistência grave | Sem evidências indiretas importantes | Grave ² | Nenhuma | AAAO MODERADO | CRÍTICA |
| MÉDIA DE PAD ENTRE 48 E 72 HORAS PÓS-PARTO | | | | | | | | |
| 2 | Ensaios randomizados | Sem limitações graves | Sem inconsistência grave | Sem evidências indiretas importantes | Grave ³ | Nenhuma | AAAO MODERADO | CRÍTICA |
| NÚMERO DE PACIENTES QUE APRESENTARAM EPISÓDIOS DE PA MUITO ELEVADA | | | | | | | | |
| 3 | Ensaios randomizados | Grave ¹ | Sem inconsistência grave | Sem evidências indiretas importantes | Grave ³ | Nenhuma | AAAO BAIXO | CRÍTICA |
| NÚMERO DE PACIENTES QUE APRESENTARAM EPISÓDIOS DE PA MUITO ELEVADA (NIFEDIPINA X LABETALOL) | | | | | | | | |
| 2 | Ensaios randomizados | Grave ¹ | Sem inconsistência grave | Sem evidências indiretas importantes | Grave ³ | Nenhuma | AAAO BAIXO | CRÍTICA |
| NECESSIDADE DE USO DE FÁRMACO ANTI-HIPERTENSIVO ADICIONAL DURANTE A INTERNAÇÃO | | | | | | | | |
| 3 | Ensaios randomizados | Grave ¹ | Sem inconsistência grave | Sem evidências indiretas importantes | Grave ³ | Nenhuma | AAAO BAIXO | IMPORTANTE |

| NECESSIDADE DE USO DE FÁRMACO ANTI-HIPERTENSIVO ADICIONAL DURANTE A INTERNAÇÃO (NIFEDIPINA X LABETALOL) | | | | | | | | |
|---|-------------------------------------|--------------------|--------------------------------|--|--------------------|---------|---------------|---------------------|
| 2 | Ensaio ¹ randomizados | Grave ¹ | Sem inconsistência grave | Sem evidências indiretas importantes | Grave ³ | Nenhuma | AAOO BAIXO | IMPORTANTE |
| MÉDIA DE DURAÇÃO DA INTERNAÇÃO PÓS-PARTO | | | | | | | | |
| 2 | Ensaio randomizados | Grave ¹ | Sem inconsistência grave | Sem evidências indiretas importantes | Grave ³ | Nenhuma | AAOO BAIXO | IMPORTANTE |
| TEMPO DE TERAPIA PÓS-PARTO | | | | | | | | |
| 2 | Ensaio randomizados | Grave ¹ | Sem inconsistência grave | Sem evidências indiretas importantes | Grave ³ | Nenhuma | AAOO BAIXO | IMPORTANTE |
| EFEITOS ADVERSOS DOS FAH (CEFALEIA, DIARREIA, CONSTIPAÇÃO E RUBOR FACIAL) | | | | | | | | |
| 2 | Ensaio randomizados | Grave | Sem inconsistência grave | Sem evidências indiretas importantes | Grave ² | Nenhuma | AAOO BAIXO | POUCO IMPORTANTE |

1 Todos os estudos apresentaram alto risco global de viés.

2 Tamanho mínimo da informação com menos de 400 participantes para variável contínua e o benefício não foi significativo para o grupo de intervenção

3 Tamanho mínimo da informação com menos de 300 participantes para variável dicotômica e o benefício não foi significativo para o grupo de intervenção

4 Legenda para avaliação da qualidade: AAAA – alta; AAAO – moderada; AAOO – BAIXA; AOOO – muito baixa

6.4.10 Demais desfechos

Os demais desfechos avaliados propostos pela revisão não foram passíveis de serem avaliados quantitativamente por metanálises. O quadro 2 mostra os motivos para a exclusão dos estudos dessa avaliação.

Quadro 2 – Motivo da exclusão dos estudos da metanálise

| Desfechos avaliados | Estudos (primeiro autor, ano) | Motivo da exclusão da metanálise |
|---|--|--|
| Controle da PAM | Arias-Hernandez, 2020 Matthews, 1997 Veena, 2020 Magann, 1994 Barton, 1990 | Grupos não comparáveis aos dos demais trabalhos O estudo comparável não mostrou resultados numéricos Não mostrou resultados numéricos Não mostrou resultados numéricos exatos O estudo comparável não mostrou resultados numéricos |
| Débito urinário | Barton, 1990 Magann, 1994 | O estudo comparável não mostrou resultados numéricos Não mostrou resultados numéricos |
| Presença de PA persistentemente elevada até 7 dias de pós-parto | Perdigão, 2020 Viteri, 2018 Ainnudin, 2019 | Grupos não comparáveis aos dos demais estudos Grupos não comparáveis aos dos demais estudos Grupos não comparáveis aos dos demais estudos |
| Tempo para o controle da hipertensão | Ainuiddin, 2019 Sharma, 2016 Perdigão, 2020 | O estudo comparável não apresentou o DP da média Não apresentou o DP da média Grupos não comparáveis aos dos demais estudos |
| Taxa de re-hospitalização ou consulta na emergência | Mathews, 1997 Perdigão, 2020 Viteri, 2018 | Não apresentou o DP da média O estudo comparável não apresentou o DP da média Grupos não comparáveis aos dos demais estudos |
| Parâmetros laboratoriais | Reyna-Villasmil, 2019 Magann, 1994 Barton, 1990 | Grupos não comparáveis ao do outro estudo Não mostrou os resultados numéricos O estudo comparável não mostrou resultados numéricos |
| Necessidade de uso de Nitroprussiato de sódio | Barton, 1990 | Apenas este estudo avaliou este desfecho |
| Número de episódios de hipotensão | Arias-Hernandez, 2020 Ainnudin, 2019 Barton, 1990 | Grupos não comparáveis aos dos demais estudos Grupos não comparáveis aos dos demais estudos Grupos não comparáveis aos dos demais estudos |
| Tempo de internação em UTI | Arias-Hernandez, 2020 | Apenas este estudo avaliou este desfecho |
| Eventos adversos relacionados à hipertensão | Dabaghi, 2019 Reyna-Villasmil, 2019 Viteri, 2018 | Eventos não comparáveis aos dos demais estudos Eventos não comparáveis aos dos demais estudos Grupos não comparáveis aos dos demais estudos |

7 DISCUSSÃO

Na presente revisão, foi possível avaliar estudos que investigaram ou uso da furosemida em curso rápido no período pós-parto comparado ao controle de nenhum fármaco, ou placebo e seu impacto na PAS e PAD em 48 a 72 horas. Não houve diferença significativa entre os grupos intervenção e controle nas médias de PAS ($p=0,17$) e PAD ($p=0,34$) nesse período.

A furosemida é um diurético de alça que promove a natriurese levando à redução do débito cardíaco e da sobrecarga vascular. Um impacto positivo na pressão coloidosmótica também pode acontecer. Dada a fisiopatologia da pré-eclâmpsia que inclui o aumento da pressão capilar e da permeabilidade capilar pulmonar, complicadas pela redução na pressão coloidosmótica e frequente sobrecarga de líquidos secundária à infusão de fluidos por via intravenosa para hidratação e o uso de sulfato de magnésio, acredita-se que seu uso pode, teoricamente, trazer benefícios (42).

Entretanto, existem evidências frágeis de que há excreção de furosemida no leite materno, embora a biodisponibilidade testada em recém-nascidos seja muito baixa. Além disso, pode reduzir a produção de leite (18). Dessa forma, considera-se que deve ser reservada para cursos rápidos de tratamento, especialmente em pacientes com sobrecarga de volume (18).

O resultado encontrado quanto à média da PAS pode ter se dado devido ao pequeno número de estudos comparáveis quanto a tal quesito, o que limitou a comparação. Um dado que pode ajudar a ratificar essa informação foi mostrado quando se adicionou à comparação um outro estudo que usou a furosemida associada a outro FAH (metildopa) no grupo de intervenção, com apenas a metildopa no grupo controle. Nesse caso, houve um melhor controle observado no grupo de intervenção ($p=0,04$).

Uma possibilidade aventada para tal resultado seria a capacidade de a furosemida potencializar o efeito anti-hipertensivo de outros fármacos. Porém isso pode ser questionado pelo fato de um outro estudo incluído na revisão, porém excluído da metanálise (Veena, 2020) também ter investigado uma associação (com nifedipina) e não ter havido diferença significativa entre os grupos ($p=0,457$).

Outro fato para o qual se deve atentar é que, entre os 4 estudos que fizeram essa comparação (sendo um excluído da metanálise por não apresentar os resultados numéricos), os dois que avaliaram a média de PAS após 48 horas apresentaram médias significativamente mais baixas no grupo intervenção. Os outros dois, que avaliaram a média de PAS após 72 horas, não apresentaram diferença significativa entre os grupos de intervenção e controle. Isso poderia indicar uma tendência de o efeito da furosemida ser mais eficiente nas primeiras 48 horas de pós-parto, perdendo seu potencial benéfico após esse período.

Quanto à PAD, nos dois estudos comparáveis, não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,34$), embora também tenha havido uma tendência de melhor controle no grupo de intervenção, corroborando com a ideia de que há necessidade de novos estudos para melhor se elucidar tal hipótese.

Nesse caso, um outro fator limitador foi que a comparação em metanálise só foi possível com um estudo que utilizou a furosemida isoladamente e outro que a utilizou em associação com a metildopa (nos grupos intervenção e controle). Outros dois estudos que entraram na revisão, porém foram excluídos da metanálise por não apresentar os valores numéricos dos resultados, também não observaram diferença significativa entre os grupos ($p>0,05$) o que, hipoteticamente, concorda com o resultado encontrado na metanálise.

Outra limitante para a avaliação das médias de PAS e PAD (com o uso da furosemida) foi quanto ao risco de viés dos estudos comparados, pois em 2 deles, o risco global foi avaliado como alto, dois deles com alto risco quanto à medida dos desfechos, sendo que um deles também com alto risco nas perdas de dados de desfecho e relato de desfecho. Pode-se inferir daí um viés metodológico e isso pode ter contribuído para a heterogeneidade dos resultados.

Tal fato também contribuiu, conjuntamente com os outros domínios avaliados, para o rebaixamento da classificação GRADE para a qualidade da evidência gerada pelos ensaios randomizados, classificada como baixa ou moderada para esses desfechos, considerados como críticos.

As mudanças na hemodinâmica da mulher no período pós-parto justificam veementemente a necessidade de um bom controle pressórico no período do puerpério. Um aumento de 40 a 70% no débito cardíaco e na resistência vascular periférica ocorre rapidamente após o parto, na paciente sem pré-eclâmpsia. Para estas, alguns dados sugerem que esta mudança ocorra de forma mais brusca (43).

Hogg et al. (2020) recomendam o uso de furosemida rotineiramente nos casos de pacientes com PE grave para prevenção de complicações através do melhor controle pressórico e da melhor redistribuição dos líquidos (42). Tal premissa não pode ser demonstrada com a comparação dos estudos incluídos nessa revisão.

Sabe-se que, embora a maioria dos casos de PE e HG se resolvam em até 72 horas de pós-parto, alguns casos podem durar até 6 semanas depois dele. Devido às peculiaridades deste período, faz-se necessário, nos casos de descompensação, o uso de outros FAH para que se evite, em especial, complicações graves como insuficiência cardíaca e acidente vascular encefálico. Mesmo sem picos considerados como emergência hipertensiva, com PAS \geq 160 e/ou PAD \geq 110 mmHg, a hipertensão persistentemente elevada (PAS \geq 150 e/ou PAD \geq 100 mmHg) – critérios da ACOG, 2019 (7) – pode causar lesão endotelial, facilitando o desenvolvimento agudo de lesão de órgãos alvo devido à vulnerabilidade do momento (5).

Nesta revisão foi possível comparar se o curso de 5 dias de furosemida teve impacto no controle mais precoce da PA, levando a menor necessidade de uso de algum FAH adicional durante a internação. Nos dois trabalhos comparáveis, embora tenha havido tendência de menor necessidade no grupo de intervenção, não houve diferença significativa em relação ao controle ($p=0,23$).

Como houve a possibilidade de comparação de apenas 2 trabalhos, julga-se que há necessidade de mais estudos para que se possa afirmar se, de fato, há algum impacto, porque, ao se aumentar o n, a tendência pode adquirir significância estatística. Em ambos os estudos, o risco global de viés foi considerado como alto, limitando também os resultados encontrados e, além disso, a qualidade da evidência gerada para esse desfecho foi classificada como baixa.

A necessidade de FAH após a alta hospitalar por PA persistentemente elevada também foi passível de comparação em 3 estudos. Conforme observado nas comparações anteriores, houve uma tendência de menor necessidade no grupo furosemida, porém, também não houve diferença estatística significativa ($p = 0,11$).

Entretanto, dois desses estudos não explicitaram os critérios para manutenção ou suspensão dos FAH. Além disso, também em dois deles, o risco global de viés foi considerado como alto e a evidência gerada pela avaliação do desfecho foi classificada como moderada. Tudo isso leva ao julgamento de que há necessidade de mais trabalhos para que essa informação seja ratificada.

Uma revisão Cochrane de 2013 concluiu que havia evidência de benefícios no uso da furosemida no pós-parto (22). Outra revisão avaliou que não havia evidências suficientes para recomendar o seu uso (6). A presente revisão mostra que ainda não há evidências suficientes, porém, mais estudos são necessários para se chegar a conclusões mais assertivas.

Outros quatro trabalhos que entraram na revisão trouxeram a possibilidade de se avaliar alguns desfechos comparando-se o uso de nifedipina a outros FAH (labetalol, diltiazem e metildopa), sendo que em 2 deles, o fármaco utilizado na comparação foi o labetalol.

Peraçoli et. al (2020) recomendam a utilização de FAH já no puerpério imediato, principalmente nos casos de maior gravidade, devendo-se reduzir as doses ou retirar anti-hipertensivos se a PA se encontrar menor que 110 x 70 mmHg (10).

A nifedipina é o FAH mais amplamente estudado na gestação. É um bloqueador de canal de cálcio considerado seguro quanto à teratogenicidade e em relação à lactância (classe 1). Seu mecanismo de ação está no bloqueio ao influxo de cálcio extracelular pela membrana, evitando assim o potencial de ação, gerando secundariamente, vasodilatação (44).

Embora seja um fármaco de uso comum e eficaz, a introdução de alternativas a ele poderia ampliar as possibilidades para pacientes com alguma contraindicação ao mesmo (45).

Quanto às médias de PAS e PAD entre 48 e 72 horas de pós-parto, em 2 trabalhos houve a comparação da nifedipina com outros FAH. Em um deles, foi usado o labetalol e no outro, diltiazem. Nas 2 comparações, não houve diferença estatística significativa entre os grupos ($p=0,17$ para a PAS e $p=0,50$ para a PAD), mostrando que tais FAH poderiam ser considerados como alternativas à nifedipina.

Contudo, a monitorização da PA das pacientes foi diferente nos 2 estudos. Além disso, ambos tiveram risco de viés global considerado alto e a avaliação da qualidade da evidência foi classificada como moderada para os dois desfechos, o que pode comprometer essa inferência.

O labetalol é um beta-bloqueador de terceira geração não seletivo em sua ação nos adrenorreceptores beta-1 e beta-2. Também tem ação nos receptores alfa-1 causando vasodilatação, embora tenha maior afinidade pelos receptores beta-adrenérgicos (41). Para o aleitamento materno é considerado como classe 2, que significa que o fármaco foi testado em um número limitado de lactantes, não mostrando inicialmente efeitos adversos (46).

O diltiazem é um bloqueador de canal de cálcio mil vezes menos potente do que a nifedipina, que tem a propriedade de produzir vasodilatação seletiva do leito arterial. Assim, tem pouco efeito no retorno venoso e na função cardíaca, permitindo melhor perfusão celular do que a encontrada com a nifedipina (23).

A crise hipertensiva no pós-parto requer pronto reconhecimento, evolução e tratamento para prevenir lesões em órgãos-alvo, especialmente AVE. Constituem primeira linha na crise hipertensiva: o labetalol, a nifedipina e a hidralazina, porém não há consenso quanto à melhor medicação para a necessidade de seu uso fora do momento de crise (47). É considerada como crise de emergência hipertensiva, valores de PAS \geq 160 e/ou PAD \geq 110 mmHg, segundo a ACOG e a Rede Brasileira de Estudos sobre a Hipertensão na Gestação (10).

Quando se comparou a nifedipina com outros FAH (diltiazem e labetalol), não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,46$) quanto ao número de pacientes que apresentaram crise hipertensiva com PA muito elevada. Restringindo a comparação para nifedipina versus labetalol, 2 estudos foram mantidos, mas também não houve diferença significativa entre os dois fármacos ($p=0,81$).

Os três trabalhos apresentaram risco de viés global alto. A classificação da qualidade da evidência gerada foi baixa, o que também limita os achados.

Nesses dois últimos estudos (que compararam o uso de labetalol e nifedipina), também não houve diferença estatística significativa quanto à necessidade de uso de FAH adicional durante a internação ($p=0,55$) e quanto à duração da internação ($p=0,89$). Porém, também houve alto risco de viés global nos dois estudos e a qualidade da evidência gerada foi considerada como baixa para esses dois desfechos.

Quanto aos efeitos adversos dos dois fármacos, foi possível se comparar a incidência de diarreia, constipação intestinal, cefaleia e rubor facial. Não houve diferença estatisticamente significativa para nenhum dos efeitos adverso estudados. Dessa forma, embora haja poucos estudos com tal comparação, o labetalol mostra-se inicialmente como uma boa alternativa ao uso da nifedipina nesse quesito. Entretanto, a qualidade dessa evidência gerada também foi considerada como baixa.

No tempo de terapia pós-parto, dois trabalhos que compararam o uso de nifedipina e outros FAH (labetalol e metildopa) não mostraram diferença significativa entre os grupos ($p=0,95$).

A metildopa é um agonista dos receptores pré-sinápticos alfa-2-adrenérgicos e, portanto, inibidor da liberação de norepinefrina dos neurônios causando um bloqueio simpático. É um fármaco amplamente usado na gestação, porém, alguns estudos vêm mostrando sua associação com depressão pós-parto e *blues* puerperal (48).

Algumas diferenças metodológicas fragilizam esta última comparação. Uma delas é o parâmetro utilizado para a retirada da terapia, pois enquanto um estudo considerou 48 horas após o controle, o outro considerou um tempo calculado estatisticamente após a meia-vida de cada fármaco utilizado. Além disso, a heterogeneidade entre os resultados foi alta, o risco de viés global dos estudos considerado como alto e a qualidade da evidência gerada, baixa.

Embora as síndromes hipertensivas no puerpério constituam condição comum na prática clínica, existem poucos ensaios clínicos randomizados que avaliam os efeitos dos fármacos anti-hipertensivos nessa fase. Apenas 14 estudos puderam ser incluídos na revisão sistemática, com avaliação de sete fármacos diferentes (diltiazem, nifedipina, labetalol, timolol, torsemida, metildopa e furosemida).

O ensaio clínico randomizado é considerado o padrão ouro para o desenvolvimento de pesquisa em seres humanos e geração de evidências, porém este tipo de pesquisa é susceptível a diversos vieses, que podem comprometer seus resultados (49). Na avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, foi observado que em mais de 50% deles, o risco de viés global foi considerado alto. Os parâmetros que mais os desqualificaram foram a aferição dos desfechos e os desvios das intervenções pretendidas. Entretanto, houve uma avaliação muito positiva quanto ao processo de randomização, aos desvios das intervenções pretendidas, às perdas de dados de desfechos e ao relato dos desfechos, com mais de 50% dos trabalhos avaliados como de baixo risco de viés.

Um ponto forte da revisão foi o levantamento de estudos que englobavam todos os FAH e avaliavam vários desfechos diferentes, aumentando as possibilidades de se avaliar a superioridade de algum fármaco em relação aos outros.

Um fator limitador foi, justamente, a quantidade baixa de ensaios clínicos randomizados que avaliam os desfechos maternos relacionados à hipertensão no período puerperal, com métodos e comparações diversas entre si, não permitindo unir todos na metanálise. Dos 18 desfechos propostos, apenas 8 puderam ser comparados quantitativamente.

Além disso, a qualidade da evidência gerada por esses desfechos foi considerada como moderada ou baixa em todos eles. Os parâmetros que mais os desqualificaram foram as limitações metodológicas e a imprecisão, com especial destaque ao número pequeno de eventos encontrados ou ao “n” da população estudada.

Considera-se que a avaliação da qualidade da evidência é fundamental para a decisão em tratamentos de saúde, sendo o sistema GRADE (utilizado nessa revisão), uma ferramenta de fácil compreensão e aplicação, eficaz para tal avaliação (50).

Dessa forma, avalia-se que são necessários mais estudos com metodologias mais sistematizadas e em diferentes centros, para que se chegue a conclusões mais robustas sobre o efeito dos FAH usados no puerpério sobre os desfechos maternos.

8 CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática com metanálise permite concluir que o uso de furosemida por 5 dias, rotineiramente, para as pacientes que apresentam síndromes hipertensivas no puerpério, não parece ter efeito significativo quanto à redução na PAS, PAD e à necessidade de uso de FAH adicional durante a internação e após a alta.

Além disso, o labetalol parece ser uma alternativa ao uso da nifedipina por não apresentar diferença do ponto de vista de necessidade de uso de anti-hipertensivo adicional, tempo de internação e nem na frequência dos efeitos adversos. O diltiazem também parece ser uma alternativa viável.

Entretanto, destaca-se que o número de ensaios clínicos randomizados que abordou o tema é pequeno e que apresentam diferentes métodos e formas de avaliar os desfechos diversos entre si, o que limitou as possibilidades de comparação por metanálise, gerando evidências com qualidade baixa.

Assim, conclui-se que são necessários mais estudos para que essas informações sejam devidamente ratificadas.

REFERÊNCIAS

- (1) Méhats C, Miralles F, Vaiman D. New perspectives on preeclampsia. *Med Sci (Paris)* 2017 Dec; 33(12): 1079-88. doi: 10.1051/medsci/20173312015.
- (2) Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, et al. Screening for preeclampsia: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama* 2017 Apr; 317(16): 1661-67. doi: 10.1001/jama.2017.3439.
- (3) Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico número 20.vol: 51. Maio, 2020.
- (4) Fischer SC, Van Zutphen AR, Romitti PA, Browne ML. Maternal hypertension, antihypertensive medication: use, and small for gestational age births in the National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011. *Matern Child Health J* 2018 Feb; 22(02):237-46. doi: 10.1007/s10995-017-2395-8.
- (5) Hirshberg A, Levine LD, Srinivas SK. Clinical factors associated with readmission for postpartum hypertension in women with pregnancy-related hypertension: a nested case control study. *J Perinatol* 2016 May; 36(5): 405–9. doi: 10.1038/jp.2015.209.
- (6) Cairns AE, Pealing L, Duffy JMN, Roberts N, Tucker KL, Leeson P, et al. Postpartum Management of Hypertensive Disorders of pregnancy: a systematic review. *BMJ open* 2017 Nov 28; 7(11): e018696. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018696.
- (7) Phips E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 Jun 6; 11(6):1102-13. doi: 10.2215/CJN.12081115.
- (8) American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstet Gynecol* 2020 Jun; 135(6):1492-95. doi: 10.1097/AOG.0000000000003892.

- (9) Katsi V, Skalis G, Vamvakou G, Tousoulis D, Makris T. Postpartum hypertension. *Current Hypertension Reports* 2020; 22:58. doi: 10.1007/s11906-020-01058-w.
- (10) Peraçoli JC, Ramos JGL, Sass N, Martins-Costa SH, de Oliveira LG, Costa ML, et al. Pré-eclâmpsia/eclâmpsia – Protocolo no. 01. Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão e Gravidez (RBEHG) 2020. Disponível em: https://sogirgs.org.br/pdfs/pre_eclampsia_eclampsia_protocolo_rbehg_2020.pdf
- (11) Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1365–70. doi: 10.1016/s0002-9378(96)70056-x.
- (12) Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005; 308(5728):1592-4. doi: 10.1126/science.1111726.
- (13) Roberts JM, Hubel CA. The two stages model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta* 2009; 30 Suppl A:S32-7. doi: 10.1016/j.placenta.2008.11.009.
- (14) Lavie A, Ram M, Lev S, Blecher, Y, Amikam U, Shulman Y, et al. Maternal cardiovascular hemodynamics in normotensive versus preeclamptic pregnancies: a prospective longitudinal study using a noninvasive cardiac system (NICaS™). *BMC Pregnancy and Childbirth* 2018; 18:229. doi: 10.1186/s12884-018-1861-7.
- (15) Troiano N. Physiologic and hemodynamic changes during pregnancy. *Advanced Critical Care* 2018; 29(3):273-83. doi: 10.4037/aacnacc2018911.
- (16) Hauspurg A, Malamo E, Countouris ME, Catov JM. Hypertensive disorders of pregnancy and future maternal health: how can the evidence guide postpartum management? *Curr Hypertens Rep* 2020; 21(12): 96. doi:10.1007/s11906-019-0999-7.

- (17) Levine LD, Nkonde-Price C, Limaye M, Srinivast SK. Factors associated with postpartum follow-up and persistent hypertension among women with severe preeclampsia. *J Perinatol*. 2016 December; 36(12):1079–82. doi:10.1038/jp.2016.137.
- (18) Tatal Muñoz LM, Martínez Rodríguez JE, Ruiz Dorado LC, Erazo Moncayo LD, Ponce Ayala R, Cabezas YKC. Manejo farmacológico de la hipertensión materna durante la lactancia: un reto terapéutico. *Rev Peru Ginecol Obstet* 2019; 65(3):285-91. doi: 10.31403/rpgo.v66i2183.
- (19) Newton ER, Hale TH. Drugs in breast milk. *Clin Obst Gynecol* 2015 Dec; 58(4):868-84. doi: 10.1097/GRF.0000000000000142.
- (20) American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatric* 2001 Sep; 108(3):776-89. doi: 10.1542/peds.108.3.776.
- (21) World Health Organization. Breastfeeding counselling. A training courses. Participants' manual. Geneva: WHO, 2002.
- (22) Magee L, von Dadelszen P. Prevention and treatment of postpartum hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Apr 30; (4):CD004351. doi: 10.1002/14651858.CD004351.pub.3.
- (23) Arias-Hernandez G, Vargas-De-León C, Calzada-Mendoza CC, Ocharan-Hernandez E. Efficacy of diltiazem for the control of blood pressure in puerperal patients with severe preeclampsia: a randomized, single-blind, controlled trial. *Int J Hypertens*. 2020 Jul 23; 2020:5347918. doi: 10.1155/2020/ 5347918.
- (24) Dabaghi T, Shariati M, Luluha F, Mvahhed F, Barikani A. Efficacy of postpartum furosemide therapy on blood pressure recovery in patients with severe preeclampsia: a randomized clinical trial. *Bangladesh J of Med Sci* 2019 Jul; 18(3):636-40. doi: 10.3329/bjms.v18i3.416.
- (25) Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Torres-Cepeda D, Rondón-Tapia M, Fernández-Ramírez A, et al. Furosemida en el control de la

hipertensão arterial posparto em preeclâmplicas severas. Rev Chil Obstet Ginecol 2019; 84 (2): 112-21. doi: 10.4067/S0717-75262019000200112.

(26) Ainuddin J, Javed F, Kazi S. Oral labetalol versus oral nifedipine for the management of postpartum hypertension a randomized control trial. Pak J Med Sci 2019; 35(5):1428-1433. doi: 10.12669/pjms.35.5.812.

(27) Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021; 372:71. doi: 10.1136/bmj.n71.

(28) Eriksen MB, Frandsen TF. The impact of patient, intervention, comparison, outcome (PICO) as a search strategy tool on literature search quality: a systematic review. J Med Libr Assoc. 2018 Oct;106(4):420-431. doi: 10.5195/jmla.2018.345

(29) Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011. Disponível em: <http://www.cochrane-handbook.org>

(30) Grade Working Group. Disponível em <http://gradewordinggroup.org/society/intex.htm> acessado em: 10/12/2021

(31) Brasil. Ministério de Saúde. Diretrizes metodológicas sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília. 2014.

(32) Ascarelli MH, Johnson V, McCreary H, Cushman J, May WL, Martin Jr N. Postpartum preeclampsia management with furosemide: a randomized clinical trial. Obstet Gynecol 2005 Jan; 105(1):29-33. doi:10.1097/01.AOG.0000148270.53433.66.

(33) Barton JR, Hiatt AK, Conover WB. The use of nifedipine during the postpartum period in patients with severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1990; 162:788-92. doi: 10.1016/0002-9378(90)91011-z.

- (34) Fidler J, Smith V, De Swiet M. A randomized study comparing timolol and methyldopa in hospital treatment of puerperal hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1982 Dec; 89(12):1031-4. doi: 10.1111/j.1471-0528.1982.tb04659.x.
- (35) Magann EF, Bass JD, Chauhan SP, Perry Jr KG, Morrison JC, Martin Jr JN. Accelerated recovery from severe preeclampsia: uterine curettage versus nifedipine. *J Soc Gynecol Investig* 1994 Jul-Sep; 1(3):210-4. doi: 10.1177/107155769400100306.
- (36) Matthews G, Gornall R, Saunders NJ. A randomised placebo-controlled trial of loop diuretics in moderate/severe preeclampsia following delivery. *J Obstet Gynaecol* 1997 Jan; 17(1):30-2. doi: 10.1080/01443619750114040.
- (37) Perdigão JL, Lewey J, Hirshberg A, Koepler C, Srinivas SK, Elovitz M, et al. Furosemide for accelerated recovery of blood pressure postpartum: a randomized placebo-controlled trial (FoR BP). *Am J of Obst and Gynecol* 2020; 2020:759-60. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16133.
- (38) Sayin NC, Altunda G, Varol FG. Efficacy of α -methyldopa and nifedipine in the treatment of postpartum hypertension. *J Turkish German Gynecol Assoc* 2005; 6(2):118-22. doi: <https://www.researchgate.net/publication/285705999>
- (39) Sharma KJ, Greene N, Kilpatrick SJ. Oral labetalol compared to oral nifedipine for postpartum hypertension: a randomized controlled trial. *Hypertension in Pregnancy* 2017; 36(1): 44-7. doi: 10.1080/10641955.2016.1231317.
- (40) Veena P, Perivela L, Raghavan SS. Furosemide in postpartum management of severe preeclampsia: a randomized controlled trial. *Hypertension in Pregnancy* 2016; 36(1):84-9. doi: 10.1080/10641955.2016.1239735.
- (41) Viteri O, Alrais MA, Pedroza C, Hutchinson M, Chauhan SP, Blackwell SC, et al. Torsemide for prevention of persistent postpartum hypertension in women with preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2018 Nov; 132(5):1185-91. doi: 10.1097/AOG.0000000000002941.

- (42) Hogg JP, Szczepanski JL, Collier C, Martin Jr JN. Immediate postpartum management of patients with severe hypertensive disorders of pregnancy: pathophysiology guiding practice. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020 Jun 10; 1-11. doi: 10.1080/14767058.2020.1776251.
- (43) Morris R, Sunesara I, Rush L, Anderson B, Blake PG, Darby M, et al. Maternal hemodynamics by thoracic impedance cardiography for normal pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol* 2014 Feb; 123(2 Pt 1):318-24. doi: 10.1097/AOG.000000000000104.
- (44) Amro FH, Moussa HN, Ashimi OA, Sibai BM. Treatment options for hypertension in pregnancy and puerperium. *Expert Opin Drug Saf* 2016 Dec; 15(12):1635-42. doi: 10.1080/14740338.2016.1237500.
- (45) Sharma KJ, Kilpatrick SJ. Postpartum hypertension: etiology, diagnosis and management. *Obstet Gynecol Surv* 2017 Apr; 72(4):248-52. doi: 10.1097/OGX.0000000000000424.
- (46) Colaceci S, Giusti A, Chapin EM, Notarangelo M, De Angelis A, Vellone E, et al. The difficulties in antihypertensive drug prescription during lactation: is the information consistent? *Breastfeed Med* 2015 Dec; 10(10):468-73. doi: 10.1089/bfm.2015.0086.
- (47) Martínez RO, Rendón CA, Gallego CX, Chagüendo JE. Hipertensión/preeclampsia postparto, recomendaciones de manejo según escenarios clínicos, seguridade em la lactância materna, una revisión de la literatura. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2017. 82(2): 219-31. doi: 10.4067/S0717-75262017000200013.
- (48) Wicinski M, Malinowski B, Puk O, Socha M, Slupski M. Methyldopa as an inductor of postpartum depression and maternal blues: a review. *Biomed Pharmacother* 2020 Jul; 127:110-96. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110196.
- (49) Carvalho APV, Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Tratamento* 2013; 18(1):38-44. doi: 1413-9979/2013/v18n1/a3444.pdf.

(50) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coelho P, et al. GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008 Apr 26; 336(7650):924-26. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.

(51) Babu RR, Thanooja S, Sujatha Y. Role of postpartum curettage in the control of hypertension in severe preeclampsia. *JMSCR* 2017 Apr; 5(4):20433-38. doi: 10.18535/jmscrv5i14.113.

(52) Brown MA, Buddle ML, Farrel T, Davis GK. Efficacy and safety of nifedipine tablets for the acute treatment of severe hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Oct;187(4):1046-50. doi: 10.1067/mob.2002.126294.

(53) Egarter C, Meisner W, Kroboth K, Grunberger W. Effect of beta-receptor blockers on uterine contractility in a puerperal model. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68: 359-62. doi: 10.3109/00016348909028672.

(54) Fares H, DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Lavie CJ. Amlodipine in hypertension: a first-line agent with efficacy for improving blood pressure and patient outcomes. *Open Heart* 2016 Sep 28; 3(2):e000473. doi: 10.1136/openhrt-2016-000473.

(55) Gaisin IR, Iskchakova AS, Shilina LV. Indapamide in the management of postpartum hypertension: a randomized, case-control study. *Eur Heart J* 2017 Sep; 42(35):271. doi: 10.1093/eurheartj/ehz38.P1426.

(56) Griffis Jr KR, Martin Jr JN, Palmer SM, Martin RW, Morrison JC. Utilization of hydralazine or alpha-methyldopa for the management of early puerperal hypertension. *Am J Perinatol* 1989 Oct; 6(4):437-41. doi: 10.1055/s-2007-999634.

(57) O'Hare MF, Kinney CD, Murnaghan GA, McDevitt DG. Pharmacokinetics of propranolol during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 27(5):583-7. doi: 10.1007/BF00556896.

(58) Hong B, Ding X, lia H, Zhang J. Combination treatment of captopril and prazosin to treat patients with gestational hypertension. *Exp Ther Med* 2018 Oct; 16(4):3694-702. doi: 10.3892/etm.2018.6604.

(59) Jegasothy R, Paranthaman S. Sublingual nifedipine compared with intravenous hydrallazine in the acute treatment of severe hypertension in pregnancy: potential for use in rural practice. *J Obstet Gynaecol Res* 1996 Feb; 22(1):21-4. doi: 10.1111/j.1447-0756.1996.tb00930.x.

(60) Keiseb J, Moodley J, Connolly CA. Comparison of the efficacy of continuous furosemide and low-dose dopamine infusion in preeclampsia/eclampsia-related oliguria in the immediate postpartum period. *Hypertens Pregnancy* 2002; 21(3):225-34. doi: 10.1081/PRG-120016787.

(61) McLean G, Reyes O, Velarde R. Effects of postpartum uterine curettage in the recovery from preeclampsia/eclampsia. A randomized, controlled trial. *Pregnancy Hypertens*. 2017 Oct; 10:64-9. doi: 10.1016/j.preghy. 2017.06.001.

(62) Noronha Neto C, Maia SSB, Katz L, Coutinho CC, Souza AR, Amorim MM. Clonidine versus captopril for severe postpartum hypertension: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2017 Jan 26; 12(1):e0168124. doi: 10.1371/journal.pone.0168124.

(63) Ormesher L, Higson S, Luckie M, Roberts AS, Glossop H, Trafford A, et al. Postnatal enalapril to improve cardiovascular function following preterm preeclampsia (PICK-UP): a randomized double-Blind placebo-controlled feasibility trial. *Hypertension* 2020 Dec; 76(6):1828-1837. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15875.

(60) Vigil-De Gracia P, Ruiz E, López JC, Jaramillo IA, Vega-Maleck JC, Pinzón J. Management of severe hypertension in the postpartum period with intravenous hydralazine or labetalol: a randomized clinical trial. *Hypertens Pregnancy* 2007; 26(2):163-71. doi: 10.1080/10641950701204430.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 Estratégias de busca com as palavras-chave e termos apropriados para cada plataforma de busca

| BASE DE DADOS E DATA DA BUSCA | TERMOS UTILIZADOS |
|-------------------------------------|---|
| PUBMED 01 A 03/07/2021 | <p>#1: ("Period Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium") AND ("hypertension" OR "Blood Pressure, High" OR "High Blood Pressure" OR "High Blood Pressures")</p> <p>#2: ("Period Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium") AND ("hypertension" OR "Blood Pressure, High" OR "High Blood Pressure" OR "High Blood Pressures") AND ("Hypertension, Pregnancy Induced" OR "Pregnancy-Induced Hypertension" OR "Pregnancy Induced Hypertension" OR "Hypertensions, Pregnancy Induced" OR "Induced Hypertension, Pregnancy" OR "Induced Hypertensions, Pregnancy" OR "Gestational Hypertension" OR "Hypertension, Gestational" OR "Transient Hypertension, Pregnancy" OR "Hypertension, Pregnancy Transient" OR "Pregnancy Transient Hypertension")</p> <p>#3: ("Period Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium") AND ("hypertension" OR "Blood Pressure, High" OR "High Blood Pressure" OR "High Blood Pressures") AND ("Pre Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "Pregnancy Toxemias" OR "Pregnancy Toxemia" OR "Toxemia, Pregnancy" OR "Edema-Proteinuria-Hypertension Gestosis" OR "Edema Proteinuria Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Edema-Proteinuria-Hypertension" OR "Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis" OR "Gestosis, Hypertension-Edema-Proteinuria" OR "Hypertension Edema Proteinuria Gestosis" OR "Toxemia Of Pregnancy" OR "Of Pregnancies, Toxemia" OR "Of Pregnancy, Toxemia" OR "Pregnancies, Toxemia Of" OR "Pregnancy, Toxemia Of" OR "Toxemia Of Pregnancies" OR "EPH Complex" OR "EPH Toxemias" OR "EPH Toxemia" OR "Toxemia, EPH" OR "Toxemias, EPH" OR "EPH Gestosis" OR "Gestosis, EPH" OR "Toxemias, Pregnancy" OR "Preeclampsia Eclampsia 1" OR "1, Preeclampsia Eclampsia" OR "1s, Preeclampsia Eclampsia" OR "Eclampsia 1, Preeclampsia" OR "Eclampsia 1s, Preeclampsia" OR "Preeclampsia Eclampsia 1s" OR "Proteinuria-Edema-Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Proteinuria-Edema-Hypertension" OR "Proteinuria Edema Hypertension Gestosis")</p> <p>#4: ("Period Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium") AND ("Agents, Antihypertensive" OR "Antihypertensive Agent" OR "Agent, Antihypertensive" OR "Anti-Hypertensive Agent" OR "Agent, Anti-Hypertensive" OR "Anti Hypertensive Agent" OR "Anti-Hypertensive Drug" OR "Anti Hypertensive Drug" OR "Drug, Anti-Hypertensive" OR "Antihypertensive Drug" OR "Drug, Antihypertensive" OR "Antihypertensives" OR "Anti-Hypertensive Agents" OR "Agents, Anti-Hypertensive" OR "Anti Hypertensive Agents" OR "Anti-Hypertensive Drugs" OR "Anti Hypertensive Drugs" OR "Drugs, Anti-Hypertensive" OR "Anti-Hypertensives" OR "Anti Hypertensives" OR "Antihypertensive Drugs" OR "Drugs, Antihypertensive" OR "Anti-Hypertensive" OR "Anti Hypertensive" OR "Antihypertensive")</p> |

| | |
|------------------------------|--|
| <p>LILACS 04/07/2021</p> | <p>#1: ("Period Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium") AND ("hypertension" OR "Blood Pressure, High" OR "High Blood Pressure" OR "High Blood Pressures")</p> <p>#2: ("Period Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium") AND ("hypertension" OR "Blood Pressure, High" OR "High Blood Pressure" OR "High Blood Pressures") AND ("Hypertension, Pregnancy Induced" OR "Pregnancy-Induced Hypertension" OR "Pregnancy Induced Hypertension" OR "Hypertensions, Pregnancy Induced" OR "Induced Hypertension, Pregnancy" OR "Induced Hypertensions, Pregnancy" OR "Gestational Hypertension" OR "Hypertension, Gestational" OR "Transient Hypertension, Pregnancy" OR "Hypertension, Pregnancy Transient" OR "Pregnancy Transient Hypertension")</p> <p>#3: ("Period Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium") AND ("hypertension" OR "Blood Pressure, High" OR "High Blood Pressure" OR "High Blood Pressures") AND ("Pre Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "Pregnancy Toxemia" OR "Pregnancy Toxemia" OR "Toxemia, Pregnancy" OR "Edema-Proteinuria-Hypertension Gestosis" OR "Edema Proteinuria Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Edema-Proteinuria-Hypertension" OR "Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis" OR "Gestosis, Hypertension-Edema-Proteinuria" OR "Hypertension Edema Proteinuria Gestosis" OR "Toxemia Of Pregnancy" OR "Of Pregnancies, Toxemia" OR "Of Pregnancy, Toxemia" OR "Pregnancies, Toxemia Of" OR "Pregnancy, Toxemia Of" OR "Toxemia Of Pregnancies" OR "EPH Complex" OR "EPH Toxemias" OR "EPH Toxemia" OR "Toxemia, EPH" OR "Toxemias, EPH" OR "EPH Gestosis" OR "Gestosis, EPH" OR "Toxemias, Pregnancy" OR "Preeclampsia Eclampsia 1" OR "1, Preeclampsia Eclampsia" OR "1s, Preeclampsia Eclampsia" OR "Eclampsia 1, Preeclampsia" OR "Eclampsia 1s, Preeclampsia" OR "Preeclampsia Eclampsia 1s" OR "Proteinuria-Edema-Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Proteinuria-Edema-Hypertension" OR "Proteinuria Edema Hypertension Gestosis")</p> <p>#4: ("Period Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium") AND ("Agents, Antihypertensive" OR "Antihypertensive Agent" OR "Agent, Antihypertensive" OR "Anti-Hypertensive Agent" OR "Agent, Anti-Hypertensive" OR "Anti Hypertensive Agent" OR "Anti-Hypertensive Drug" OR "Anti Hypertensive Drug" OR "Drug, Anti-Hypertensive" OR "Antihypertensive Drug" OR "Drug, Antihypertensive" OR "Antihypertensives" OR "Anti-Hypertensive Agents" OR "Agents, Anti-Hypertensive" OR "Anti Hypertensive Agents" OR "Anti-Hypertensive Drugs" OR "Anti Hypertensive Drugs" OR "Drugs, Anti-Hypertensive" OR "Anti-Hypertensives" OR "Anti Hypertensives" OR "Antihypertensive Drugs" OR "Drugs, Antihypertensive" OR "Anti-Hypertensive" OR "Anti Hypertensive" OR "Antihypertensive")</p> |
| <p>SCIELO 05/07/2021</p> | <p>#1: ("Period Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium") AND ("hypertension" OR "Blood Pressure, High" OR "High Blood Pressure" OR "High Blood Pressures")</p> <p>#2: ("Period Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium") AND ("hypertension" OR "Blood Pressure, High" OR "High Blood Pressure" OR "High Blood Pressures") AND ("Hypertension, Pregnancy Induced" OR "Pregnancy-Induced Hypertension" OR "Pregnancy Induced Hypertension" OR "Hypertensions, Pregnancy Induced" OR "Induced Hypertension, Pregnancy" OR "Induced Hypertensions, Pregnancy" OR "Gestational Hypertension" OR "Hypertension, Gestational" OR "Transient Hypertension, Pregnancy" OR "Hypertension, Pregnancy Transient" OR "Pregnancy Transient Hypertension")</p> <p>#3: ("Period Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium") AND ("hypertension" OR "Blood Pressure, High" OR "High Blood Pressure" OR "High Blood Pressures")</p> |

| | |
|--------------------------------------|--|
| | <p>AND ("Pre Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "Pregnancy Toxemias" OR "Pregnancy Toxemia" OR "Toxemia, Pregnancy" OR "Edema-Proteinuria-Hypertension Gestosis" OR "Edema Proteinuria Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Edema-Proteinuria-Hypertension" OR "Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis" OR "Gestosis, Hypertension-Edema-Proteinuria" OR "Hypertension Edema Proteinuria Gestosis" OR "Toxemia Of Pregnancy" OR "Of Pregnancies, Toxemia" OR "Of Pregnancy, Toxemia" OR "Pregnancies, Toxemia Of" OR "Pregnancy, Toxemia Of" OR "Toxemia Of Pregnancies" OR "EPH Complex" OR "EPH Toxemias" OR "EPH Toxemia" OR "Toxemia, EPH" OR "Toxemias, EPH" OR "EPH Gestosis" OR "Gestosis, EPH" OR "Toxemias, Pregnancy" OR "Preeclampsia Eclampsia 1" OR "1, Preeclampsia Eclampsia" OR "1s, Preeclampsia Eclampsia" OR "Eclampsia 1, Preeclampsia" OR "Eclampsia 1s, Preeclampsia" OR "Preeclampsia Eclampsia 1s" OR "Proteinuria-Edema-Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Proteinuria-Edema-Hypertension" OR "Proteinuria Edema Hypertension Gestosis")</p> <p>#4: ("Period Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium") AND ("Agents, Antihypertensive" OR "Antihypertensive Agent" OR "Agent, Antihypertensive" OR "Anti-Hypertensive Agent" OR "Agent, Anti-Hypertensive" OR "Anti Hypertensive Agent" OR "Anti-Hypertensive Drug" OR "Anti Hypertensive Drug" OR "Drug, Anti-Hypertensive" OR "Antihypertensive Drug" OR "Drug, Antihypertensive" OR "Antihypertensives" OR "Anti-Hypertensive Agents" OR "Agents, Anti-Hypertensive" OR "Anti Hypertensive Agents" OR "Anti-Hypertensive Drugs" OR "Anti Hypertensive Drugs" OR "Drugs, Anti-Hypertensive" OR "Anti-Hypertensives" OR "Anti Hypertensives" OR "Antihypertensive Drugs" OR "Drugs, Antihypertensive" OR "Anti-Hypertensive" OR "Antihypertensive")</p> |
| <p>WEB OF SCIENCE 06/07/2021</p> | <p>#1: ("Period Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium") AND ("hypertension" OR "Blood Pressure, High" OR "High Blood Pressure" OR "High Blood Pressures")</p> <p>#2: ("Period Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium") AND ("hypertension" OR "Blood Pressure, High" OR "High Blood Pressure" OR "High Blood Pressures") AND ("Hypertension, Pregnancy Induced" OR "Pregnancy-Induced Hypertension" OR "Pregnancy Induced Hypertension" OR "Hypertensions, Pregnancy Induced" OR "Induced Hypertension, Pregnancy" OR "Induced Hypertensions, Pregnancy" OR "Gestational Hypertension" OR "Hypertension, Gestational" OR "Transient Hypertension, Pregnancy" OR "Hypertension, Pregnancy Transient" OR "Pregnancy Transient Hypertension")</p> <p>#3: ("Period Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium") AND ("hypertension" OR "Blood Pressure, High" OR "High Blood Pressure" OR "High Blood Pressures") AND ("Pre Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "Pregnancy Toxemias" OR "Pregnancy Toxemia" OR "Toxemia, Pregnancy" OR "Edema-Proteinuria-Hypertension Gestosis" OR "Edema Proteinuria Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Edema-Proteinuria-Hypertension" OR "Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis" OR "Gestosis, Hypertension-Edema-Proteinuria" OR "Hypertension Edema Proteinuria Gestosis" OR "Toxemia Of Pregnancy" OR "Of Pregnancies, Toxemia" OR "Of Pregnancy, Toxemia" OR "Pregnancies, Toxemia Of" OR "Pregnancy, Toxemia Of" OR "Toxemia Of Pregnancies" OR "EPH Complex" OR "EPH Toxemias" OR "EPH Toxemia" OR "Toxemia, EPH" OR "Toxemias, EPH" OR "EPH Gestosis" OR "Gestosis, EPH" OR "Toxemias, Pregnancy" OR "Preeclampsia Eclampsia 1" OR "1, Preeclampsia Eclampsia" OR "1s, Preeclampsia Eclampsia" OR "Eclampsia 1, Preeclampsia" OR "Eclampsia 1s, Preeclampsia" OR "Preeclampsia Eclampsia 1s" OR "Proteinuria-Edema-Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Proteinuria-Edema-Hypertension" OR "Proteinuria Edema Hypertension Gestosis")</p> |

| | |
|--------------------------------|--|
| | <p>#4: ("Period Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium") AND ("Agents, Antihypertensive" OR "Antihypertensive Agent" OR "Agent, Antihypertensive" OR "Anti-Hypertensive Agent" OR "Agent, Anti-Hypertensive" OR "Anti Hypertensive Agent" OR "Anti-Hypertensive Drug" OR "Anti Hypertensive Drug" OR "Drug, Anti-Hypertensive" OR "Antihypertensive Drug" OR "Drug, Antihypertensive" OR "Antihypertensives" OR "Anti-Hypertensive Agents" OR "Agents, Anti-Hypertensive" OR "Anti Hypertensive Agents" OR "Anti-Hypertensive Drugs" OR "Anti Hypertensive Drugs" OR "Drugs, Anti-Hypertensive" OR "Anti-Hypertensives" OR "Anti Hypertensives" OR "Antihypertensive Drugs" OR "Drugs, Antihypertensive" OR "Anti-Hypertensive" OR "Anti Hypertensive" OR "Antihypertensive")</p> |
| <p>COCHRANE 08/07/2021</p> | <p>#1: ("Period Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium") AND ("hypertension" OR "Blood Pressure, High" OR "High Blood Pressure" OR "High Blood Pressures")</p> <p>#2: ("Period Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium") AND ("hypertension" OR "Blood Pressure, High" OR "High Blood Pressure" OR "High Blood Pressures") AND ("Hypertension, Pregnancy Induced" OR "Pregnancy-Induced Hypertension" OR "Pregnancy Induced Hypertension" OR "Hypertensions, Pregnancy Induced" OR "Induced Hypertension, Pregnancy" OR "Induced Hypertensions, Pregnancy" OR "Gestational Hypertension" OR "Hypertension, Gestational" OR "Transient Hypertension, Pregnancy" OR "Hypertension, Pregnancy Transient" OR "Pregnancy Transient Hypertension")</p> <p>#3: ("Period Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium") AND ("hypertension" OR "Blood Pressure, High" OR "High Blood Pressure" OR "High Blood Pressures") AND ("Pre Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "Pregnancy Toxemias" OR "Pregnancy Toxemia" OR "Toxemia, Pregnancy" OR "Edema-Proteinuria-Hypertension Gestosis" OR "Edema Proteinuria Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Edema-Proteinuria-Hypertension" OR "Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis" OR "Gestosis, Hypertension-Edema-Proteinuria" OR "Hypertension Edema Proteinuria Gestosis" OR "Toxemia Of Pregnancy" OR "Of Pregnancies, Toxemia" OR "Of Pregnancy, Toxemia" OR "Pregnancies, Toxemia Of" OR "Pregnancy, Toxemia Of" OR "Toxemia Of Pregnancies" OR "EPH Complex" OR "EPH Toxemias" OR "EPH Toxemia" OR "Toxemia, EPH" OR "Toxemias, EPH" OR "EPH Gestosis" OR "Gestosis, EPH" OR "Toxemias, Pregnancy" OR "Preeclampsia Eclampsia 1" OR "1, Preeclampsia Eclampsia" OR "1s, Preeclampsia Eclampsia" OR "Eclampsia 1, Preeclampsia" OR "Eclampsia 1s, Preeclampsia" OR "Preeclampsia Eclampsia 1s" OR "Proteinuria-Edema-Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Proteinuria-Edema-Hypertension" OR "Proteinuria Edema Hypertension Gestosis")</p> |
| <p>EMBASE 09/07/2021</p> | <p>#1: ("Period Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium") AND ("hypertension" OR "Blood Pressure, High" OR "High Blood Pressure" OR "High Blood Pressures")</p> <p>#2: ("Period Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium") AND ("hypertension" OR "Blood Pressure, High" OR "High Blood Pressure" OR "High Blood Pressures") AND ("Hypertension, Pregnancy Induced" OR "Pregnancy-Induced Hypertension" OR "Pregnancy Induced Hypertension" OR "Hypertensions, Pregnancy Induced" OR "Induced Hypertension, Pregnancy" OR "Induced Hypertensions, Pregnancy" OR "Gestational Hypertension" OR "Hypertension, Gestational" OR "Transient Hypertension, Pregnancy" OR "Hypertension, Pregnancy Transient" OR "Pregnancy Transient Hypertension")</p> <p>#3: ("Period Postpartum" OR "Postpartum" OR "Postpartum Women" OR "Women, Postpartum" OR "Puerperium") AND ("hypertension" OR "Blood Pressure, High" OR "High Blood Pressure" OR "High Blood Pressures")</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>AND ("Pre Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "Pregnancy Toxemias" OR "Pregnancy Toxemia" OR "Toxemia, Pregnancy" OR "Edema-Proteinuria-Hypertension Gestosis" OR "Edema Proteinuria Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Edema-Proteinuria-Hypertension" OR "Hypertension-Edema-Proteinuria Gestosis" OR "Gestosis, Hypertension-Edema-Proteinuria" OR "Hypertension Edema Proteinuria Gestosis" OR "Toxemia Of Pregnancy" OR "Of Pregnancies, Toxemia" OR "Of Pregnancy, Toxemia" OR "Pregnancies, Toxemia Of" OR "Pregnancy, Toxemia Of" OR "Toxemia Of Pregnancies" OR "EPH Complex" OR "EPH Toxemias" OR "EPH Toxemia" OR "Toxemia, EPH" OR "Toxemias, EPH" OR "EPH Gestosis" OR "Gestosis, EPH" OR "Toxemias, Pregnancy" OR "Preeclampsia Eclampsia 1" OR "1, Preeclampsia Eclampsia" OR "1s, Preeclampsia Eclampsia" OR "Eclampsia 1, Preeclampsia" OR "Eclampsia 1s, Preeclampsia" OR "Preeclampsia Eclampsia 1s" OR "Proteinuria-Edema-Hypertension Gestosis" OR "Gestosis, Proteinuria-Edema-Hypertension" OR "Proteinuria Edema Hypertension Gestosis")</p> |
| <p>GOOGLE SCHOLAR 19/07/2021</p> | <p>antihypertensive drugs/agents in postpartum/puerperium, preeclampsia in postpartum/puerperium, hypertension in postpartum/puerperium)</p> |

APÊNDICE 2 Motivo da exclusão dos estudos da revisão sistemática após a leitura do texto completo

| Primeiro autor, ano, país | Motivo de exclusão do estudo |
|-------------------------------------|---|
| Babu, 2017, Índia (51) | Avaliou curetagem, não FAH |
| Brown, 2002, Austrália (52) | Avaliou apenas FAH usados na crise de hipertensão com PA muito elevada |
| Egarter, 1989, Áustria (53) | Avaliou o efeito de FAH na contratilidade uterina |
| Fares, 2016, EUA (54) | Artigo de revisão |
| Gaisin, 2017, Rússia (55) | Os desfechos estudados não eram os mesmos avaliados pela revisão |
| Griffis, 1989, EUA (56) | Avaliou apenas FAH usados na crise de hipertensão com PA muito elevada |
| O'Hare, 1984, Irlanda do Norte (57) | Os desfechos estudados não eram os mesmos avaliados pela revisão |
| Hong, 2018, China (58) | Não avaliou os FAH no período puerperal, mas gestacional |
| Jegasothy, 1996, Malásia (59) | Avaliou apenas FAH usados na crise de hipertensão com PA muito elevada |
| Keiseb, 2002, África do Sul (60) | O grupo controle avaliou o uso de um fármaco que não era anti-hipertensivo para o controle do débito urinário |
| McLean, 2017, Panamá (61) | Avaliou curetagem, não FAH |
| Noronha-Neto, 2017, Brasil (62) | Avaliou apenas FAH usados na crise de hipertensão com PA muito elevada |
| Ormescher, 2020, Reino Unido (63) | Os desfechos estudados não eram os mesmos avaliados pela revisão |
| Vigil-De-Gracia, 2007, Panamá (64) | Avaliou apenas FAH usados na crise de hipertensão com PA muito elevada |

APÊNDICE 3 Sumário do risco de viés dos estudos incluídos na revisão

| | Randomisation Process | Deviations from intended interventions | Missing outcome data | Measurement of the outcome | Selection of the reported result | Overall bias |
|-----------------------|-----------------------|--|----------------------|----------------------------|----------------------------------|--------------|
| Ainuddin, 2019 | + | - | + | + | + | - |
| Arias-Hernandez, 2020 | + | + | + | - | ? | - |
| Ascarelli, 2005 | + | + | - | - | - | - |
| Barton, 1990 | + | + | + | + | + | + |
| Dabaghi, 2019 | + | + | + | - | + | - |
| Filder, 1982 | ? | - | - | - | + | - |
| Magann, 2004 | + | - | + | - | + | - |
| Mathews, 1997 | + | + | + | + | + | + |
| Perdigão, 2020 | + | + | + | - | + | - |
| Reyna-Villasmil, 2019 | + | + | + | + | + | + |
| Sayin, 2005 | ? | - | - | - | + | - |
| Sharma, 2016 | - | + | + | - | + | - |
| Veena, 2020 | ? | + | + | + | + | ? |
| Viteri, 2018 | + | + | + | + | ? | + |

Legenda:

Círculo verde: baixo risco de viés

Círculo amarelo: risco de viés incerto

Círculo vermelho: alto risco de viés

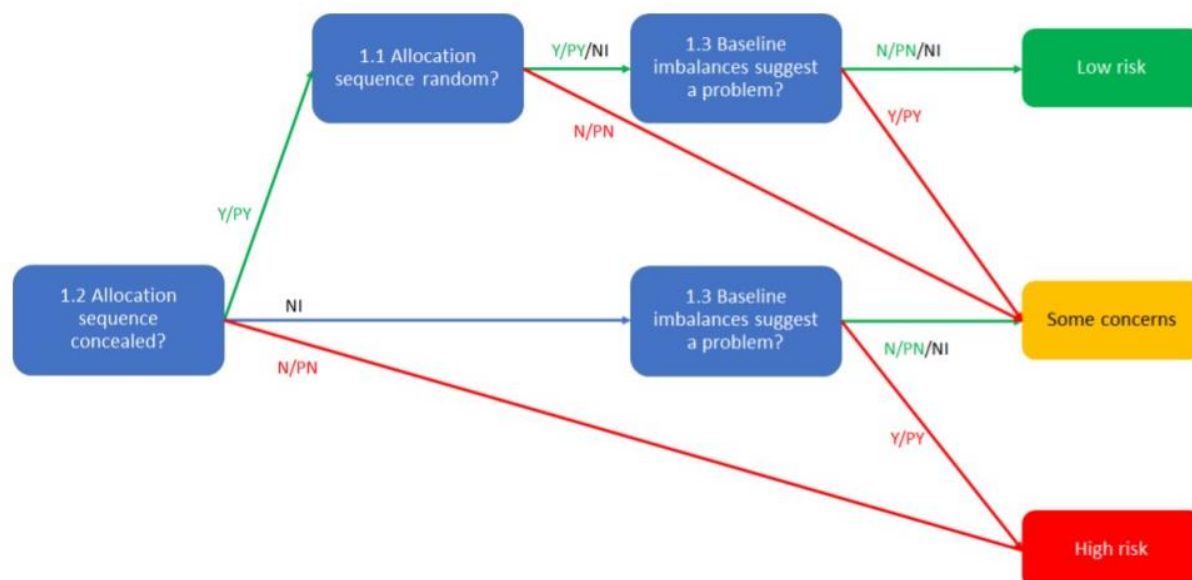
ANEXOS

ANEXO 1 Ferramenta de colaboração Cochrane (Rob-2) para a avaliação do risco de viés em ensaios clínicos randomizados

| | |
|---|---|
| Study design | |
| <input type="checkbox"/> | Individually-randomized parallel-group trial |
| <input type="checkbox"/> | Cluster-randomized parallel-group trial |
| <input type="checkbox"/> | Individually randomized cross-over (or other matched) trial |
| For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as | |
| : Experimental: | Comparator: |
| Specify which outcome is being assessed for risk of bias | |
| Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed. | |
| Is the review team's aim for this result...? | |
| <input type="checkbox"/> | to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect) |
| <input type="checkbox"/> | to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect) |
| If the aim is to assess the effect of <i>adhering to intervention</i>, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked): | |
| <input type="checkbox"/> | occurrence of non-protocol interventions |
| <input type="checkbox"/> | failures in implementing the intervention that could have affected the outcome |
| <input type="checkbox"/> | non-adherence to their assigned intervention by trial participants |
| Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply) | |
| <input type="checkbox"/> | Journal article(s) |
| <input type="checkbox"/> | Trial protocol |
| <input type="checkbox"/> | Statistical analysis plan (SAP) |
| <input type="checkbox"/> | Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record) |
| <input type="checkbox"/> | Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record) |
| <input type="checkbox"/> | 'Grey literature' (e.g. unpublished thesis) |
| <input type="checkbox"/> | Conference abstract(s) about the trial |
| <input type="checkbox"/> | Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package) |
| <input type="checkbox"/> | Research ethics application |
| <input type="checkbox"/> | Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research) |
| <input type="checkbox"/> | Personal communication with trialist |
| <input type="checkbox"/> | Personal communication with the sponsor |

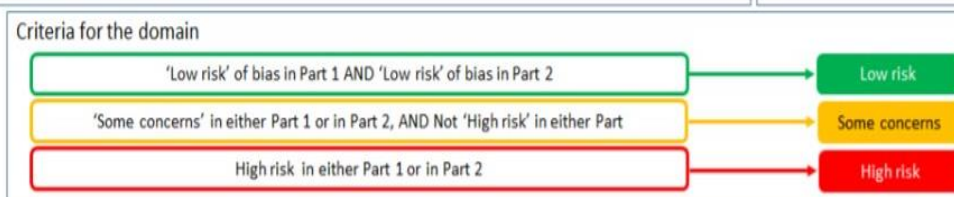
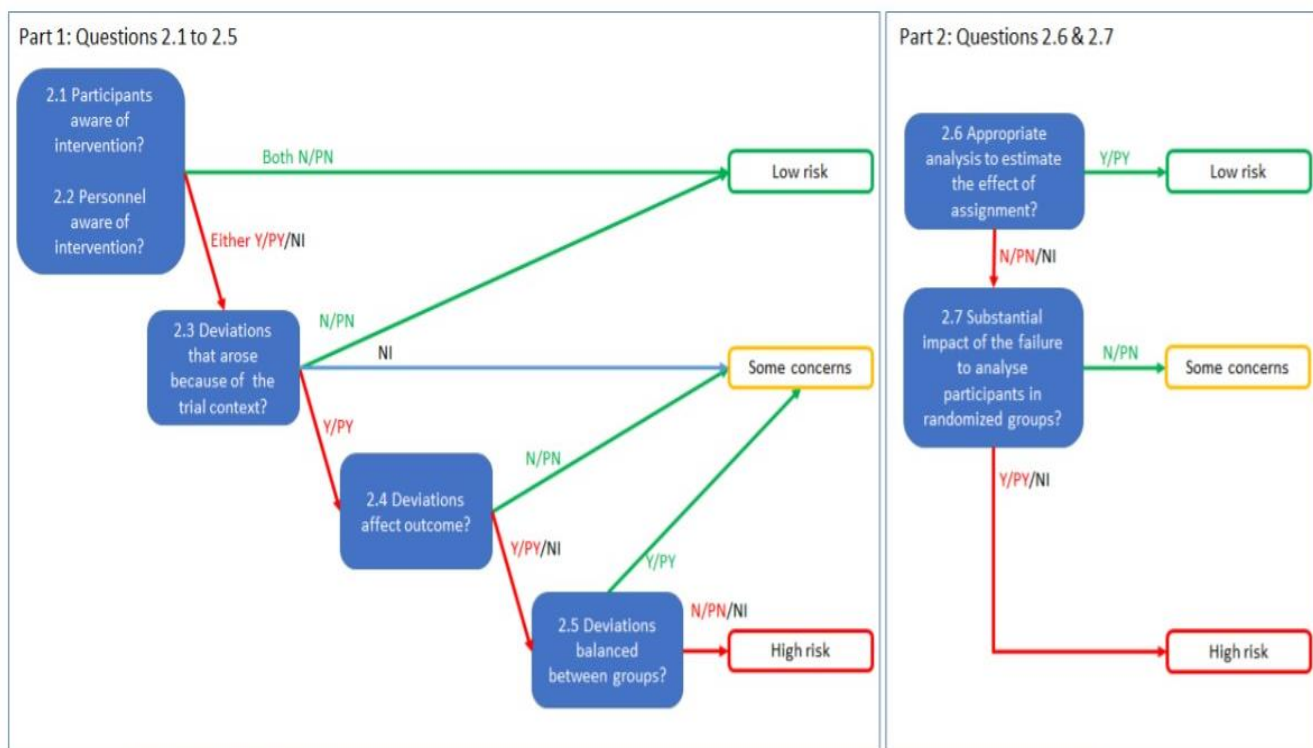
| Signalling questions | Elaboration | Response options |
|---|---|------------------|
| 1.1 Was the allocation sequence random? | <p>Answer 'Yes' if a random component was used in the sequence generation process. Examples include computer-generated random numbers; reference to a random number table; coin tossing; shuffling cards or envelopes; throwing dice; or drawing lots. Minimization is generally implemented with a random element (at least when the scores are equal), so an allocation sequence that is generated using minimization should generally be considered to be random.</p> <p>Answer 'No' if no random element was used in generating the allocation sequence or the sequence is predictable. Examples include alternation; methods based on dates (of birth or admission); patient record numbers; allocation decisions made by clinicians or participants; allocation based on the availability of the intervention; or any other systematic or haphazard method.</p> <p>Answer 'No information' if the only information about randomization methods is a statement that the study is randomized.</p> <p>In some situations a judgement may be made to answer 'Probably no' or 'Probably yes'. For example, in the context of a large trial run by an experienced clinical trials unit, absence of specific information about generation of the randomization sequence, in a paper published in a journal with rigorously enforced word count limits, is likely to result in a response of 'Probably yes' rather than 'No information'. Alternatively, if other (contemporary) trials by the same investigator team have clearly used non-random sequences, it might be reasonable to assume that the current study was done using similar methods.</p> | Y/PY/PN/N/NI |
| 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions? | <p>Answer 'Yes' if the trial used any form of remote or centrally administered method to allocate interventions to participants, where the process of allocation is controlled by an external unit or organization, independent of the enrolment personnel (e.g. independent central pharmacy, telephone or internet-based randomization service providers).</p> <p>Answer 'Yes' if envelopes or drug containers were used appropriately. Envelopes should be opaque, sequentially numbered, sealed with a tamper-proof seal and opened only after the envelope has been irreversibly assigned to the participant. Drug containers should be sequentially numbered and of identical appearance, and dispensed or administered only after they have been irreversibly assigned to the participant. This level of detail is rarely provided in reports, and a judgement may be required to justify an answer of 'Probably yes' or 'Probably no'.</p> <p>Answer 'No' if there is reason to suspect that the enrolling investigator or the participant had knowledge of the forthcoming allocation.</p> | Y/PY/PN/N/NI |
| 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process? | <p><i>Note that differences that are compatible with chance do not lead to a risk of bias. A small number of differences identified as 'statistically significant' at the conventional 0.05 threshold should usually be considered to be compatible with chance.</i></p> <p>Answer 'No' if no imbalances are apparent or if any observed imbalances are compatible with chance.</p> <p>Answer 'Yes' if there are imbalances that indicate problems with the randomization process, including:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) substantial differences between intervention group sizes, compared with the intended allocation ratio; or (2) a substantial excess in statistically significant differences in baseline characteristics between intervention groups, beyond that expected by chance; or | Y/PY/PN/N/NI |

| | | |
|---|--|--|
| | <p>(3) imbalance in one or more key prognostic factors, or baseline measures of outcome variables, that is very unlikely to be due to chance and for which the between-group difference is big enough to result in bias in the intervention effect estimate.</p> <p>Also answer 'Yes' if there are other reasons to suspect that the randomization process was problematic:</p> <ol style="list-style-type: none"> (4) excessive similarity in baseline characteristics that is not compatible with chance. <p>Answer 'No information' when there is no <i>useful</i> baseline information available (e.g. abstracts, or studies that reported only baseline characteristics of participants in the final analysis).</p> <p>The answer to this question should not influence answers to questions 1.1 or 1.2. For example, if the trial has large baseline imbalances, but authors report adequate randomization methods, questions 1.1 and 1.2 should still be answered on the basis of the reported adequate methods, and any concerns about the imbalance should be raised in the answer to the question 1.3 and reflected in the domain-level risk-of-bias judgement.</p> <p>Trialists may undertake analyses that attempt to deal with flawed randomization by controlling for imbalances in prognostic factors at baseline. To remove the risk of bias caused by problems in the randomization process, it would be necessary to know, and measure, all the prognostic factors that were imbalanced at baseline. It is unlikely that all important prognostic factors are known and measured, so such analyses will at best reduce the risk of bias. If review authors wish to assess the risk of bias in a trial that controlled for baseline imbalances in order to mitigate failures of randomization, the study should be assessed using the ROBINS-I tool.</p> | |
| Risk-of-bias judgement | See Table 3, Table 4 and Figure 1. | Low / High / Some concerns |
| Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process? | If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions. | NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable |



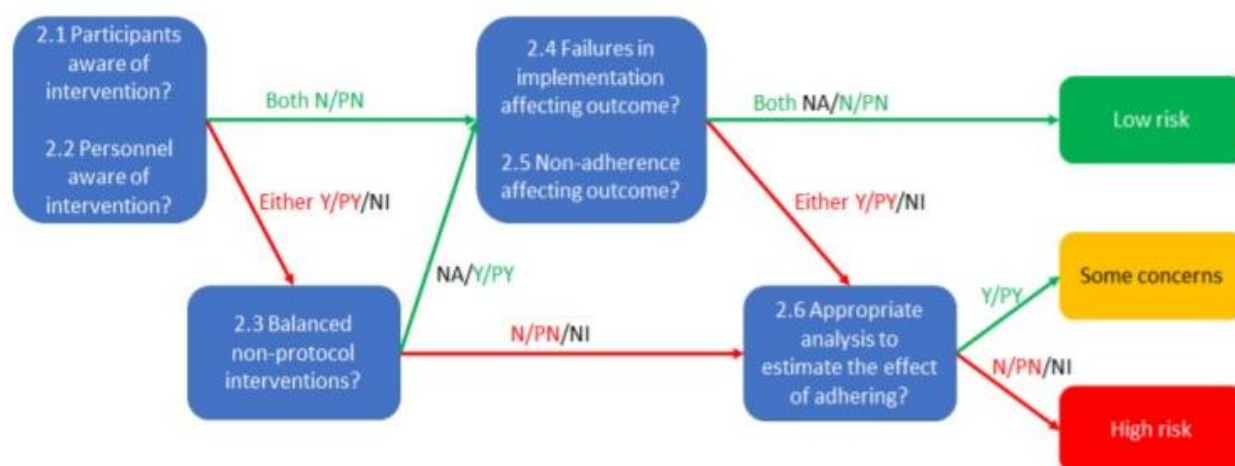
| Signalling questions | Elaboration | Response options |
|--|--|------------------|
| 2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial? | If participants are aware of their assigned intervention it is more likely that health-related behaviours will differ between the intervention groups. Blinding participants, most commonly through use of a placebo or sham intervention, may prevent such differences. If participants experienced side effects or toxicities that they knew to be specific to one of the interventions, answer this question 'Yes' or 'Probably yes'. | Y/PY/PN/N/NI |
| 2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial? | If carers or people delivering the interventions are aware of the assigned intervention then its implementation, or administration of non-protocol interventions, may differ between the intervention groups. Blinding may prevent such differences. If participants experienced side effects or toxicities that carers or people delivering the interventions knew to be specific to one of the interventions, answer question 'Yes' or 'Probably yes'. If randomized allocation was not concealed, then it is likely that carers and people delivering the interventions were aware of participants' assigned intervention during the trial. | Y/PY/PN/N/NI |
| 2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context? | <p>For the effect of assignment to intervention, this domain assesses problems that arise when changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol arose because of the trial context. We use the term trial context to refer to effects of recruitment and engagement activities on trial participants and when trial personnel (carers or people delivering the interventions) undermine the implementation of the trial protocol in ways that would not happen outside the trial. For example, the process of securing informed consent may lead participants subsequently assigned to the comparator group to feel unlucky and therefore seek the experimental intervention, or other interventions that improve their prognosis.</p> <p>Answer 'Yes' or 'Probably yes' only if there is evidence, or strong reason to believe, that the trial context led to failure to implement the protocol interventions or to implementation of interventions not allowed by the protocol.</p> <p>Answer 'No' or 'Probably no' if there were changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol, such as non-adherence to intervention, but these are consistent with what could occur outside the trial context.</p> <p>Answer 'No' or 'Probably no' for changes to intervention that are consistent with the trial protocol, for example cessation of a drug intervention because of acute toxicity or use of additional interventions whose aim is to treat consequences of one of the intended interventions.</p> <p>If blinding is compromised because participants report side effects or toxicities that are specific to one of the interventions, answer 'Yes' or 'Probably yes' only if there were changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol and arose because of the trial context.</p> <p>The answer 'No information' may be appropriate, because trialists do not always report whether deviations arose because of the trial context.</p> | NA/Y/PY/PN/N/NI |
| 2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome? | Changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol and arose because of the trial context will impact on the intervention effect estimate if they affect the outcome, but not otherwise. | NA/Y/PY/PN/N/NI |

| | | |
|--|--|---|
| <p>2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?</p> | <p>Changes from assigned intervention that are inconsistent with the trial protocol and arose because of the trial context are more likely to impact on intervention effect estimate if they are not balanced between the intervention groups.</p> | <p>NA/Y/PY/PN/N/NI</p> |
| <p>2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?</p> | <p>Both intention-to-treat (ITT) analyses and modified intention-to-treat (mITT) analyses excluding participants with missing outcome data should be considered appropriate. Both naïve 'per-protocol' analyses (excluding trial participants who did not receive their assigned intervention) and 'as treated' analyses (in which trial participants are grouped according to the intervention that they received, rather than according to their assigned intervention) should be considered inappropriate. Analyses excluding eligible trial participants post-randomization should also be considered inappropriate, but post-randomization exclusions of ineligible participants (when eligibility was not confirmed until after randomization, and could not have been influenced by intervention group assignment) can be considered appropriate.</p> | <p>Y/PY/PN/N/NI</p> |
| <p>2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?</p> | <p>This question addresses whether the number of participants who were analysed in the wrong intervention group, or excluded from the analysis, was sufficient that there could have been a substantial impact on the result. It is not possible to specify a precise rule: there may be potential for substantial impact even if fewer than 5% of participants were analysed in the wrong group or excluded, if the outcome is rare or if exclusions are strongly related to prognostic factors.</p> | <p>NA/Y/PY/PN/N/NI</p> |
| <p>Risk-of-bias judgement</p> | <p>See Table 5, Table 6 and Figure 2.</p> | <p>Low / High / Some concerns</p> |
| <p>Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?</p> | <p>If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.</p> | <p>NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable</p> |



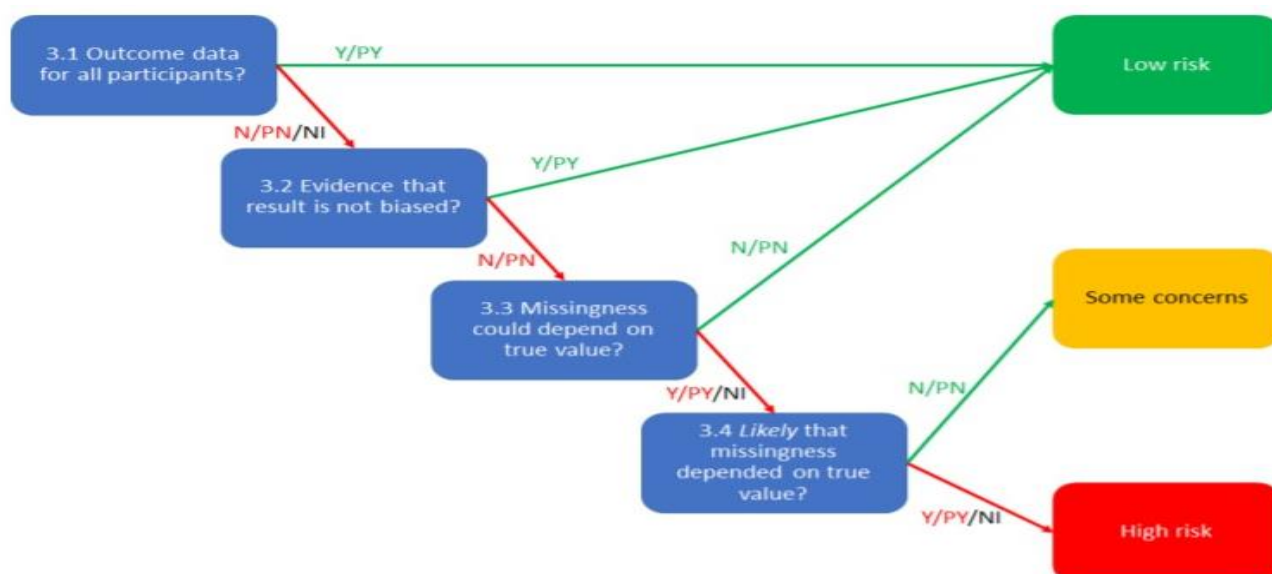
| Signalling questions | Elaboration | Response options |
|--|---|------------------|
| 2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial? | If participants are aware of their assigned intervention it is more likely that health-related behaviours will differ between the intervention groups. Blinding participants, most commonly through use of a placebo or sham intervention, may prevent such differences. If participants experienced side effects or toxicities that they knew to be specific to one of the interventions, answer this question 'Yes' or 'Probably yes'. | Y/PY/PN/N/NI |
| 2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial? | If carers or people delivering the interventions are aware of the assigned intervention then its implementation, or administration of non-protocol interventions, may differ between the intervention groups. Blinding may prevent such differences. If participants experienced side effects or toxicities that carers or people delivering the interventions knew to be specific to one of the interventions, answer 'Yes' or 'Probably yes'. If randomized allocation was not concealed, then it is likely that carers and people delivering the interventions were aware of participants' assigned intervention during the trial. | Y/PY/PN/N/NI |
| 2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups? | This question is asked only if the preliminary considerations specify that the assessment will address imbalance of important non-protocol interventions between intervention groups. Important non-protocol interventions are the additional interventions or exposures that: (1) are inconsistent with the trial protocol; (2) trial participants might receive with or after starting their assigned intervention; and (3) are prognostic for the outcome. Risk of bias will be higher if there is imbalance in such interventions between the intervention groups. | NA/Y/PY/PN/N/NI |
| 2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome? | This question is asked only if the preliminary considerations specify that the assessment will address failures in implementing the intervention that could have affected the outcome. Risk of bias will be higher if the intervention was not implemented as intended by, for example, the health care professionals delivering care. Answer 'No' or 'Probably no' if implementation of the intervention was successful for most participants. | NA/Y/PY/PN/N/NI |
| 2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes? | This question is asked only if the preliminary considerations specify that the assessment will address non-adherence that could have affected participants' outcomes. Non-adherence includes imperfect compliance with a sustained intervention, cessation of intervention, crossovers to the comparator intervention and switches to another active intervention. Consider available information on the proportion of study participants who continued with their assigned intervention throughout follow up, and answer 'Yes' or 'Probably yes' if the proportion who did not adhere is high enough to raise concerns. Answer 'No' for studies of interventions that are administered once, so that imperfect adherence is not possible, and all or most participants received the assigned intervention. | NA/Y/PY/PN/N/NI |
| 2.6. If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of | Both 'naïve 'per-protocol' analyses (excluding trial participants who did not receive their allocated intervention) and 'as treated' analyses (comparing trial participants according to the intervention they actually received) will usually be inappropriate for estimating the effect of adhering to intervention (the 'per-protocol' effect). However, it is possible to use data from a randomized trial to derive an unbiased estimate of the effect of adhering to intervention. Examples of appropriate methods include: (1) instrumental variable analyses to estimate the effect of receiving the assigned intervention | NA/Y/PY/PN/N/NI |

| | | |
|--|--|--|
| adhering to intervention? | <p>in trials in which a single intervention, administered only at baseline and with all-or-nothing adherence, is compared with standard care; and (2) inverse probability weighting to adjust for censoring of participants who cease adherence to their assigned intervention, in trials of sustained treatment strategies. These methods depend on strong assumptions, which should be appropriate and justified if the answer to this question is 'Yes' or 'Probably yes'. It is possible that a paper reports an analysis based on such methods without reporting information on the deviations from intended intervention, but it would be hard to judge such an analysis to be appropriate in the absence of such information.</p> <p>If an important non-protocol intervention was administered to all participants in one intervention group, adjustments cannot be made to overcome this.</p> <p>Some examples of analysis strategies that would not be appropriate to estimate the effect of adhering to intervention are (i) 'Intention to treat (ITT) analysis', (ii) 'per protocol analysis', (iii) 'as-treated analysis', (iv) 'analysis by treatment received'.</p> | |
| Risk-of-bias judgement | See Table 7, Table 8 and Figure 3 | Low / High / Some concerns |
| Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions? | If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions. | NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable |

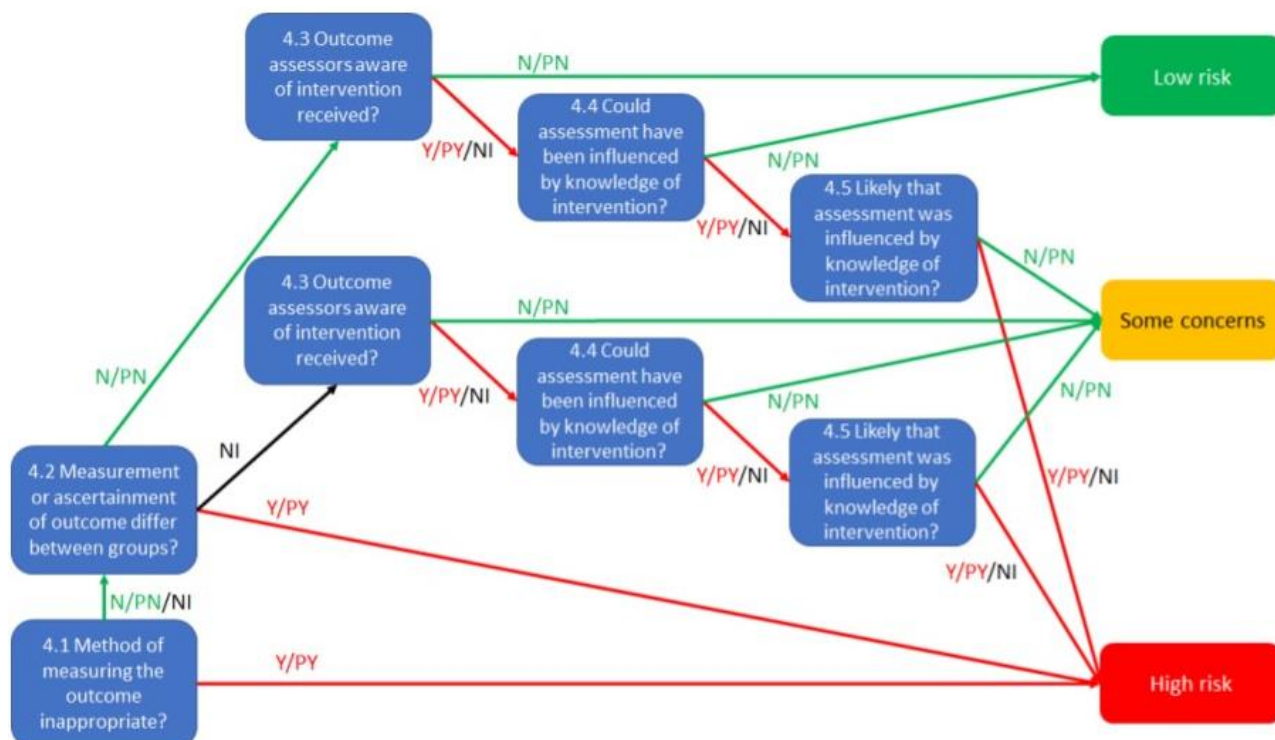


| Signalling questions | Elaboration | Response options |
|--|---|---|
| 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized? | <p>The appropriate study population for an analysis of the intention to treat effect is all randomized participants.</p> <p>“Nearly all” should be interpreted as that the number of participants with missing outcome data is sufficiently small that their outcomes, whatever they were, could have made no important difference to the estimated effect of intervention.</p> <p>For continuous outcomes, availability of data from 95% of the participants will often be sufficient. For dichotomous outcomes, the proportion required is directly linked to the risk of the event. If the observed number of events is much greater than the number of participants with missing outcome data, the bias would necessarily be small.</p> <p>Only answer ‘No information’ if the trial report provides no information about the extent of missing outcome data. This situation will usually lead to a judgement that there is a high risk of bias due to missing outcome data.</p> <p>Note that imputed data should be regarded as missing data, and not considered as ‘outcome data’ in the context of this question.</p> | <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / <u>NI</u> |
| 3.2 If <u>N/PN/NI</u> to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data? | <p>Evidence that the result was not biased by missing outcome data may come from: (1) analysis methods that correct for bias; or (2) sensitivity analyses showing that results are little changed under a range of plausible assumptions about the relationship between missingness in the outcome and its true value. However, imputing the outcome variable, either through methods such as ‘last-observation-carried-forward’ or via multiple imputation based only on intervention group, should not be assumed to correct for bias due to missing outcome data.</p> | <u>NA</u> / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> |
| 3.3 If <u>N/PN</u> to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value? | <p>If loss to follow up, or withdrawal from the study, could be related to participants’ health status, then it is possible that missingness in the outcome was influenced by its true value. However, if all missing outcome data occurred for documented reasons that are unrelated to the outcome then the risk of bias due to missing outcome data will be low (for example, failure of a measuring device or interruptions to routine data collection).</p> <p>In time-to-event analyses, participants censored during trial follow-up, for example because they withdrew from the study, should be regarded as having missing outcome data, even though some of their follow up is included in the analysis. Note that such participants may be shown as included in analyses in CONSORT flow diagrams.</p> | <u>NA</u> / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / <u>NI</u> |
| 3.4 If <u>Y/PY/NI</u> to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value? | <p>This question distinguishes between situations in which (i) missingness in the outcome could depend on its true value (assessed as ‘Some concerns’) from those in which (ii) it is likely that missingness in the outcome depended on its true value (assessed as ‘High risk of bias’). Five reasons for answering ‘Yes’ are:</p> <ol style="list-style-type: none"> Differences between intervention groups in the proportions of missing outcome data. If there is a difference between the effects of the experimental and comparator interventions on the outcome, and the missingness in the outcome is influenced by its true value, then the proportions of missing outcome data are likely to differ between intervention groups. Such a difference suggests a risk of bias due to missing outcome data, because the trial result will be sensitive to missingness in the outcome being related to its true value. For time-to-event-data, the analogue is that rates of censoring (loss to follow-up) differ between the intervention groups. Reported reasons for missing outcome data provide evidence that missingness in the outcome depends on its true value; | <u>NA</u> / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / <u>NI</u> |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>3. Reported reasons for missing outcome data differ between the intervention groups;</p> <p>4. The circumstances of the trial make it likely that missingness in the outcome depends on its true value. For example, in trials of interventions to treat schizophrenia it is widely understood that continuing symptoms make drop out more likely.</p> <p>5. In time-to-event analyses, participants' follow up is censored when they stop or change their assigned intervention, for example because of drug toxicity or, in cancer trials, when participants switch to second-line chemotherapy.</p> <p>Answer 'No' if the analysis accounted for participant characteristics that are likely to explain the relationship between missingness in the outcome and its true value.</p> | |
| Risk-of-bias judgement | See Table 9, Table 10 and Figure 4. | Low / High / Some concerns |
| Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data? | If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions. | NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable |



| Signalling questions | Elaboration | Response options |
|---|--|--|
| 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate? | <p>This question aims to identify methods of outcome measurement (data collection) that are unsuitable for the outcome they are intended to evaluate. The question <i>does not</i> aim to assess whether the choice of outcome being evaluated was sensible (e.g. because it is a surrogate or proxy for the main outcome of interest). In most circumstances, for pre-specified outcomes, the answer to this question will be 'No' or 'Probably no'.</p> <p>Answer 'Yes' or 'Probably yes' if the method of measuring the outcome is inappropriate, for example because:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) it is unlikely to be sensitive to plausible intervention effects (e.g. important ranges of outcome values fall outside levels that are detectable using the measurement method); or (2) the measurement instrument has been demonstrated to have poor validity. | Y/PY/PN/N/NI |
| 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups? | Comparable methods of outcome measurement (data collection) involve the same measurement methods and thresholds, used at comparable time points. Differences between intervention groups may arise because of 'diagnostic detection bias' in the context of passive collection of outcome data, or if an intervention involves additional visits to a healthcare provider, leading to additional opportunities for outcome events to be identified. | Y/PY/PN/N/NI |
| 4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants? | Answer 'No' if outcome assessors were blinded to intervention status. For participant-reported outcomes, the outcome assessor is the study participant. | NA/Y/PY/PN/N/NI |
| 4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received? | Knowledge of the assigned intervention could influence participant-reported outcomes (such as level of pain), observer-reported outcomes involving some judgement, and intervention provider decision outcomes. They are unlikely to influence observer-reported outcomes that do not involve judgement, for example all-cause mortality. | NA/Y/PY/PN/N/NI |
| 4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received? | This question distinguishes between situations in which (i) knowledge of intervention status could have influenced outcome assessment but there is no reason to believe that it did (assessed as 'Some concerns') from those in which (ii) knowledge of intervention status was likely to influence outcome assessment (assessed as 'High'). When there are strong levels of belief in either beneficial or harmful effects of the intervention, it is more likely that the outcome was influenced by knowledge of the intervention received. Examples may include patient-reported symptoms in trials of homeopathy, or assessments of recovery of function by a physiotherapist who delivered the intervention. | NA/Y/PY/PN/N/NI |
| Risk-of-bias judgement | See Table 11, Table 12 and Figure 5. | Low / High / Some concerns |
| Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome? | If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions. | NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable |



| Signalling questions | Elaboration | Response options |
|---|---|------------------|
| 5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | <p>If the researchers' pre-specified intentions are available in sufficient detail, then planned outcome measurements and analyses can be compared with those presented in the published report(s). To avoid the possibility of selection of the reported result, finalization of the analysis intentions must precede availability of unblinded outcome data to the trial investigators.</p> <p>Changes to analysis plans that were made before unblinded outcome data were available, or that were clearly unrelated to the results (e.g. due to a broken machine making data collection impossible) do not raise concerns about bias in selection of the reported result.</p> | Y/PY/PN/N/NI |
| Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from... | | |
| 5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain? | <p>A particular outcome domain (i.e. a true state or endpoint of interest) may be measured in multiple ways. For example, the domain pain may be measured using multiple scales (e.g. a visual analogue scale and the McGill Pain Questionnaire), each at multiple time points (e.g. 3, 6 and 12 weeks post-treatment). If multiple measurements were made, but only one or a subset is reported on the basis of the results (e.g. statistical significance), there is a high risk of bias in the fully reported result. Attention should be restricted to outcome measurements that are eligible for consideration by the RoB 2 tool user. For example, if only a result using a specific measurement scale is eligible for inclusion in a meta-analysis (e.g. Hamilton Depression Rating Scale), and this is reported by the trial, then there would not be an issue of selection even if this result was reported (on the basis of the results) in preference to the result from a different measurement scale (e.g. Beck Depression Inventory).</p> <p>Answer 'Yes' or 'Probably yes' if:</p> <p>There is clear evidence (usually through examination of a trial protocol or statistical analysis plan) that a domain was measured in multiple eligible ways, but data for only one or a subset of measures is fully reported (without justification), and the fully reported result is likely to have been selected on the basis of the results. Selection on the basis of the results can arise from a desire for findings to be newsworthy, sufficiently noteworthy to merit publication, or to confirm a prior hypothesis. For example, trialists who have a preconception, or vested interest in showing, that an experimental intervention is beneficial may be inclined to report outcome measurements selectively that are favourable to the experimental intervention.</p> <p>Answer 'No' or 'Probably no' if:</p> <p>There is clear evidence (usually through examination of a trial protocol or statistical analysis plan) that all eligible reported results for the outcome domain correspond to all intended outcome measurements.</p> | Y/PY/PN/N/NI |

| | | |
|--|---|--------------|
| | <p>or</p> <p>There is only one possible way in which the outcome domain can be measured (hence there is no opportunity to select from multiple measures).</p> <p>or</p> <p>Outcome measurements are inconsistent across different reports on the same trial, but the trialists have provided the reason for the inconsistency and it is not related to the nature of the results.</p> <p>Answer 'No information' if:</p> <p>Analysis intentions are not available, or the analysis intentions are not reported in sufficient detail to enable an assessment, and there is more than one way in which the outcome domain could have been measured.</p> | |
| 5.3 ... multiple eligible analyses of the data? | <p>A particular outcome measurement may be analysed in multiple ways. Examples include: unadjusted and adjusted models; final value vs change from baseline vs analysis of covariance; transformations of variables; different definitions of composite outcomes (e.g. 'major adverse event'); conversion of continuously scaled outcome to categorical data with different cut-points; different sets of covariates for adjustment; and different strategies for dealing with missing data. Application of multiple methods generates multiple effect estimates for a specific outcome measurement. If multiple estimates are generated but only one or a subset is reported on the basis of the results (e.g. statistical significance), there is a high risk of bias in the fully reported result. Attention should be restricted to analyses that are eligible for consideration by the RoB 2 tool user. For example, if only the result from an analysis of post-intervention values is eligible for inclusion in a meta-analysis (e.g. at 12 weeks after randomization), and this is reported by the trial, then there would not be an issue of selection even if this result was reported (on the basis of the results) in preference to the result from an analysis of changes from baseline.</p> <p>Answer 'Yes' or 'Probably yes' if:</p> <p>There is clear evidence (usually through examination of a trial protocol or statistical analysis plan) that a measurement was analysed in multiple eligible ways, but data for only one or a subset of analyses is fully reported (without justification), and the fully reported result is likely to have been selected on the basis of the results. Selection on the basis of the results arises from a desire for findings to be newsworthy, sufficiently noteworthy to merit publication, or to confirm a prior hypothesis. For example, trialists who have a preconception or vested interest in showing that an experimental intervention is beneficial may be inclined to selectively report analyses that are favourable to the experimental intervention.</p> <p>Answer 'No' or 'Probably no' if:</p> <p>There is clear evidence (usually through examination of a trial protocol or statistical analysis plan) that all eligible reported results for the outcome measurement correspond to all intended analyses.</p> <p>or</p> | Y/PY/PN/N/NI |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>There is only one possible way in which the outcome measurement can be analysed (hence there is no opportunity to select from multiple analyses).</p> <p>or</p> <p>Analyses are inconsistent across different reports on the same trial, but the trialists have provided the reason for the inconsistency and it is not related to the nature of the results.</p> <p>Answer 'No information' if:</p> <p>Analysis intentions are not available, or the analysis intentions are not reported in sufficient detail to enable an assessment, and there is more than one way in which the outcome measurement could have been analysed.</p> | |
| Risk-of-bias judgement | See Table 13, Table 14 and Figure 7. | Low / High / Some concerns |
| Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result? | If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions. | NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable |

