



Padrão prescritivo de medicamentos para hipertensão arterial sistêmica na atenção primária em saúde: revisão sistemática e meta-análise

Pattern prescription drugs for systemic hypertension in primary health care: systematic review and meta-analysis

Edilson Almeida de Oliveira¹, Iris Heloísa Pereira Guerra², Débora Canassa Volpato², Rogério Toshiro Passos Okawa³, Kesia Palma-Rigo⁴, Thaís da Silva Santos², Jorge Juarez Vieira Teixeira^{5*}

¹ Doutor pelo Programa de Pós-graduação em Biociências e Fisiopatologia (PBF) da Universidade Estadual de Maringá (UEM). Farmacêutico da Policlínica Dr Primo Marcelo Monteschio, UBS Zona Sul, SMS, PMM, Maringá (PR), Brasil. ² Mestre pelo Programa de Pós-graduação em Biociências e Fisiopatologia (PBF) da Universidade Estadual de Maringá (UEM), Maringá (PR), Brasil. ³ Professor do Departamento de Medicina, Universidade Estadual de Maringá (UEM), Maringá (PR), Brasil. ⁴ Collaborating professor in Postgraduate Program in Biosciences and Pathophysiology (PBF), State University of Maringá (UEM), Maringá (PR), Brazil. ⁵ Professor permanente do Programa de Pós-graduação em Biociências e Fisiopatologia (PBF) da Universidade Estadual de Maringá (UEM), Maringá (PR), Brasil.

*Autor correspondente: Jorge Juarez Vieira Teixeira - E-mail: jjvteixeira@gmail.com

RESUMO

Investigamos publicações científicas sobre o padrão prescritivo de medicamentos para hipertensão arterial sistêmica e uso de diretrizes na atenção primária em saúde por revisão sistemática e meta-análise. Os artigos foram selecionados nas bases de dados *PubMed*, *Web of Science* e *LILACS*, de acordo com as declarações PRISMA, de 2004 a 2020. A revisão sistemática mostrou um padrão de prescrição superior para terapia combinada (52,9%). A metanálise confirmou a superioridade para a terapia combinada (OR 1,76; IC 1,29 - 2,41). Foi observada maior prevalência de monoterapia no estudo Sueco (98%) e terapia combinada no Nigeriano (98%). Maior frequência prescritiva de inibidores da enzima de conversão da angiotensina em Trinidad (64%); diuréticos (64%), betabloqueadores (63%) e bloqueadores dos canais de cálcio (53%) na Nigéria; e bloqueadores dos receptores da angiotensina (43%) em Portugal. Quanto ao uso das diretrizes, 53% dos estudos relataram a sua utilização na prescrição de anti-hipertensivos na atenção primária em saúde.

Palavras-chave: Atenção primária em saúde. Diretrizes para prática. Hipertensão arterial sistêmica. Prescrição de medicamentos. Revisão sistemática.

ABSTRACT

We investigated scientific publications on the prescription pattern of systemic hypertension drugs and use of guidelines in primary health care by systematic review and meta-analysis. Articles were selected in the *PubMed*, *Web of Science* and *LILACS* databases, according to the PRISMA statements, from 2004 to 2020. The systematic review showed a higher prescription pattern for combination therapy (52,9%). The meta-analysis confirmed the superiority of prescription for combination therapy (OR 1.76, CI 1.29 - 2.41). Was observed higher monotherapy prevalence in the Swedish study (98%) and combined therapy in Nigerian (98%). Higher frequency prescriptive of angiotensin-converting enzyme inhibitors in Trinidad (64%); diuretics (64%), beta blockers (63%), and calcium channel blockers (53%) in Nigeria; and angiotensin-receptor blockers (43%) in Portugal. Regarding the use of guidelines, 50% of the studies reported their use for the prescription of antihypertensive in primary health care.

Keywords: Prescription of drugs. Primary health care. Practice guideline. Systemic hypertension. Systematic review.

Recebido em: Outubro 05, 2019

Aceito em: Julho 08, 2020

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica é uma doença comum que afeta múltiplos órgãos-alvo, tais como o sistema cardiovascular e rins, com maior morbimortalidade,¹⁻⁴ sendo um importante fator de risco para doença cardiovascular.^{3,5} A incidência e prevalência de hipertensão arterial estão alcançando proporções epidêmicas em todo o mundo. Embora tenham sido feitos progressos consideráveis no tratamento da hipertensão arterial sistêmica, as evidências mostram que mais de 43% dos pacientes não atingiram a meta de controle da pressão arterial (PA) elevada nas últimas duas décadas.⁶

Os desafios contínuos no tratamento da hipertensão ainda necessitam de uma atenção especial. É importante destacar que a barreira específica e as ações necessárias para promover a aplicação das diretrizes de hipertensão variam a cada ação clínica.⁷ Para ser implementável no cenário clínico cotidiano, é essencial que as diretrizes se harmonizem com as realidades da prática clínica.⁸ Muitas diretrizes nacionais e internacionais para o manejo da hipertensão foram publicadas, destacando a terapia mono ou combinada, de acordo com os níveis de PA e comorbidade associada.⁹

A conscientização da importância das diretrizes de hipertensão por médicos da atenção primária está associada a um melhor tratamento da hipertensão. Consequentemente, a educação continuada de clínicos gerais para o cuidado da hipertensão é essencial para se conectar a realidade e também uma necessidade para o enfrentamento do tratamento da hipertensão.¹⁰

A implementação de diretrizes clínicas, mesmo com consenso sustentado, como no caso do tratamento da hipertensão, pode ocasionar numa adesão muito baixa dos profissionais de saúde.¹¹ Paralelamente, estudo desenvolvido na região Italiana mostra que um grau suficiente de conscientização das diretrizes está presente numa minoria de médicos de atenção primária.¹² A não adesão às diretrizes é comum e pode afetar a validade das leituras obtidas tanto no consultório como em casa, com efeitos

significativos e potencialmente prejudiciais nas decisões de tratamento.¹³

Publicações escassas envolvendo modelos de prescrição dos anti-hipertensivos na atenção primária em saúde combinada com o uso de diretrizes são descritas na literatura. Nesse sentido, este estudo teve como objetivo responder às duas suposições: A) A publicação de estudos sobre prescrição anti-hipertensiva na atenção primária em saúde segue o padrão de monoterapia ou terapia combinada? B) O padrão prescritivo segue as principais diretrizes nacionais ou internacionais? Para responder a essas perguntas, investigamos as publicações científicas sobre padrões de prescrição dos anti-hipertensivos em pacientes com hipertensão arterial sistêmica na atenção primária em saúde por revisão sistemática e meta-análise.

MÉTODOS

FONTE DE DADOS E PESQUISA

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, de acordo com as declarações, PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises).¹⁴ (S-1. Arquivo suplementar). As bases de dados utilizadas foram *PubMed*, *Web of Science* e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), com publicações de 30 de novembro de 2004 a 15 de junho de 2020. A estratégia empregada para a organização deste estudo está representada no fluxograma da Figura 1.

Três pesquisadores independentes (EAO, IHPG e DCV - Grupo 1) realizaram pesquisas específicas para definir os *MeSH terms* (*Medical Subject Headings*) os mais adequados, para propiciar alta sensibilidade às publicações científicas (S-2. Arquivo suplementar). As discrepâncias ou desacordos foram resolvidos por consenso, com o apoio e a validação de um especialista (JJVT). Na primeira fase do estudo, os três pesquisadores do Grupo 1 realizaram a pesquisa com a exibição de títulos e resumos dos registros encontrados. Para a seleção dos artigos na base de dados PubMed, os *MeSH terms* foram organizados em três blocos: Bloco 1, composto por 4 *MeSH terms*: “Hipertensão” ou “Pressão arterial”

ou “Pressão sanguínea” ou “Doença coronariana”; e Bloco 2, composto por 08 *MeSH terms*: “Agentes anti-hipertensivos” ou “terapia medicamentosa” ou “combinação medicamentosa” ou “adesão às diretrizes” ou “agentes cardiovasculares” ou “utilização

de medicamentos” ou “medicamentos prescritos” ou “uso terapêutico” e Bloco 3: “Atenção primária em saúde.”. Para o banco de dados Web of Knowledge, foram utilizados a estratégia de busca de artigos por tópico, propiciando considerável sensibilidade à pesquisa.

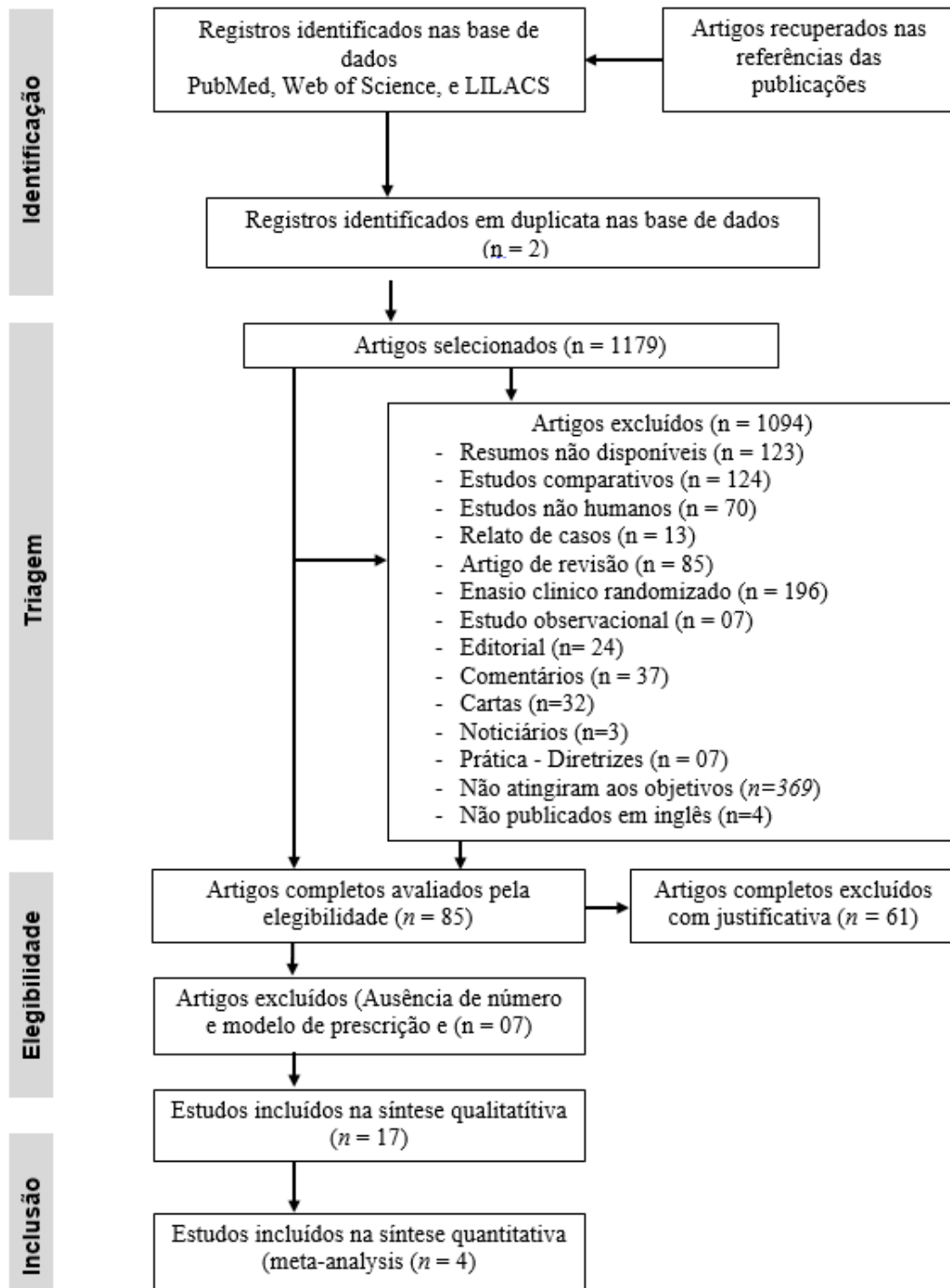


Figure 1. Flow diagram of studies included in the systematic review and meta-analysis.

SELEÇÃO DE ARTIGOS

Inicialmente, todas as publicações que relataram a prescrição de medicamentos anti-hipertensivos na atenção primária em saúde, independentemente do idioma, foram incluídas no estudo. Com o uso dos filtros dos bancos de dados e a verificação manual dos resumos, as publicações foram selecionadas e validadas. Foram mantidas apenas pesquisas originais realizadas na atenção primária em saúde, publicadas no período previamente determinado e que apresentavam seu resumo disponível no banco de dados (S-3. Arquivo suplementar). Todos os artigos publicados no formato de estudos de revisão, comparações, relatos de casos, ensaios clínicos, editoriais, comentários ao editor, cartas, notícias, diretrizes e aqueles realizados com animais foram excluídos. Com base nos títulos e resumos dos artigos, foram excluídos aqueles que não discutiam o tema, hipertensão arterial sistêmica ou que não abordassem a prescrição de medicamentos anti-hipertensivos na atenção primária em saúde em seus resumos (S-4. Arquivo suplementar). Para desenvolver a meta-análise, foram consideradas apenas as publicações que descreviam os valores da PA e o uso das diretrizes.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Na segunda fase, os artigos selecionados foram recuperados em formato completo e distribuídos aleatoriamente para três pesquisadores independentes (EAO, IHPG e DCV - Grupo 1) e, de modo a evitar vieses, as divergências foram resolvidas por consenso. Posteriormente, para aumentar a sensibilidade da revisão sistemática, foi realizada uma nova investigação para identificar artigos originais nas referências das publicações selecionadas na síntese qualitativa.

Na terceira fase, os artigos selecionados foram aleatorizados e distribuídos a dois juizes independentes (RTPO e JJVT - Grupo 2). Essa etapa é crítica, pois, permite garantir, ou não, a validação dos artigos selecionados pelos pesquisadores do Grupo 1. Os artigos em que o método estatístico foi

utilizado para análise dos dados e que descreviam a prevalência das principais classes de anti-hipertensivos permaneceram na amostra, alinhada com o objetivo desta revisão. A declaração *STROBE* (Subsídios para a Comunicação de Estudos Observacionais) (S-5. Arquivo suplementar) foi aplicada para avaliar o risco de viés nas publicações selecionadas, de acordo com os 22 itens do instrumento (lista de verificação *STROBE*)¹⁵, compostos por dois cortes ($\geq 75\%$, $< 75\%$), respectivamente, viés de alto e baixo risco^{16,17}.

EXTRAÇÃO DE DADOS

A quarta fase consistiu na extração de dados por três pesquisadores do Grupo 1 (EAO, IHPG e DCV), com o apoio de dois especialistas (RTPO e JJVT). A organização das variáveis para composição das tabelas foi realizada da seguinte forma: tabela 1, características dos pacientes envolvidos nos estudos (fonte, idade média/anos, sexo (%), raça/etnia, tipo de terapia (monoterapia ou terapia combinada), PA sistólica (mmHg), PA diastólica (mmHg), diretrizes utilizadas). Tabela 2, características dos estudos que compuseram a revisão sistemática (autor/ano, país, objetivo, delineamento, amostra (n), análise estatística, classes de anti-hipertensivos prescritos). Os artigos foram novamente distribuídos aleatoriamente entre os pesquisadores do grupo 1 para revisão das tabelas. Esta etapa permite garantir uma boa fidelidade dos resultados. Posteriormente, o grupo 1 preencheu as tabelas e as disponibilizou aos pesquisadores do grupo 2 para validar os resultados dos artigos selecionados na forma de tabelas.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as análises estatísticas para a metanálise foram desenvolvidas no *software Stata 9.0®* (Stata Corporation, College Station, TX, EUA), utilizando o Comando *Metan*, com significância para $p < 0,05$ com abordagem bicaudal. Os dados extraídos das publicações para a elaboração do gráfico em floresta estão descritos em arquivo suplementar (S-6. Arquivo suplementar). A medida do efeito estimado agrupada

para a variabilidade entre os grupos das variáveis dicotômicas foi realizada pelo *Odds Ratio* (OR), com intervalo de confiança de 95%. Modelos de efeitos fixos e modelos de efeitos aleatórios foram testados inicialmente. A divisão entre as porcentagens de monoterapia e terapia combinada dos subgrupos foi calculada para cada estudo para determinar a consistência dos resultados. As publicações selecionadas diferem em variáveis, desenho do estudo, faixa etária, raça/etnia e tipo de terapia. A análise agrupada das prevalências para construção do modelo de prescrição anti-hipertensiva foi realizada de acordo com as proporções entre monoterapia e terapia combinada, por meio do efeito aleatório¹⁸, com intervalo de confiança de 95%.

ANÁLISE DE SUBGRUPOS

Os subgrupos foram analisados de acordo com o modelo de tratamento para pacientes hipertensos (monoterapia ou terapia combinada).

HETEROGENEIDADE E VIÉS DE PUBLICAÇÃO

A heterogeneidade entre os estudos foi realizada utilizando o teste estatístico *Cochran's Q* ($p < 0,10$) como indicativo de significância. Para avaliação do viés de publicação, foram utilizados os métodos de *Begg's*¹⁹ e *Egger's*²⁰, bem como gráficos de funil, com significância $p < 0,05$, para análise de simetria. A análise da inconsistência dos achados das publicações foi realizada pela estatística de Higgins and Thompson I^2 , de acordo com a seguinte classificação: baixa (25%), moderada (50%) e alta (75%)²¹.

RESULTADOS

A revisão sistemática permitiu a seleção de 1.171 publicações nos bancos de dados. Nas referências das publicações selecionadas, foram identificadas outras 10 publicações, duas das quais estavam repetidas, totalizando 1.179 resumos. Houve exclusão de 1094 registros no processo de triagem, de acordo com os critérios de exclusão. Assim,

permaneceram 85 artigos que tiveram os seus títulos e resumos analisados por três revisores independentes. Quanto ao critério de elegibilidade, 68 artigos completos foram excluídos por não descreverem as principais classes dos anti-hipertensivos no tratamento da hipertensão arterial sistêmica na atenção primária em saúde e também não atenderam aos objetivos do estudo. Portanto, 17 artigos²²⁻³⁸ foram selecionados, pois, atendiam os critérios de inclusão nesta revisão (Figura 1).

O tamanho da amostra (n), considerando os 17 estudos incluídos na qualidade da síntese, foi de 141.920 pacientes com hipertensão. A idade média dos pacientes envolvidos nos estudos variou entre 45-99 anos e a maioria era do sexo feminino. Todos os estudos apresentaram análises estatísticas e relataram a prevalência de prescrição das principais classes de medicamentos anti-hipertensivos utilizados no tratamento farmacoterapêutico da hipertensão arterial sistêmica, exceto um artigo.²⁴ Oito estudos^{24,27,28,30-32,35,37} descreveram e analisaram a prescrição de medicamentos anti-hipertensivos em pacientes com hipertensão arterial sistêmica na atenção primária em saúde e nove apresentaram delineamento transversal^{24,27,28,30-32,35-37} e são provenientes de países da Europa^{23,25,29-33} e Ásia^{26,27,36,38}.

A monoterapia com anti-hipertensivos^{25-28,33-35,37} teve uma prevalência de 47,1%, enquanto a terapia combinada^{23,24,29-32,36,38} foi de 52,9%. Monoterapia atingiu 98,0% na Suécia²⁵, 93,4% no estudo Turco³⁴ e 75,7% na Euro-Ásia³⁵, seguida pela pesquisa da Malásia, com 69,7%²⁶. Quanto à terapia combinada, a prevalência foi de 97,5% na Nigéria²⁴, 78,4% na Espanha²³ e 69,4% na Alemanha³⁰. A maioria dos estudos não apresentou dados da PA sistólica e diastólica (64,7%)^{22,23,26-28,30,33-37} e, dentre os que relataram esse parâmetro, a PA sistólica média variou de 130,6 a 166,4 mmHg, enquanto a diastólica de 79 a 93,6 mmHg. Quanto ao uso das diretrizes, 52,9% dos estudos relataram seu uso^{23,24,28,29,31,34,37,38}, sendo que o sétimo relatório do comitê nacional conjunto de prevenção e tratamento da hipertensão arterial dos Estados Unidos (*JNC 7*) foi utilizado em 25% das vezes (Tabela 1).

Tabela 1. Características dos pacientes da revisão sistemática e metanálise sobre hipertensão arterial sistêmica na atenção primária em saúde (2004 - 2020)

Fonte	Idade Média/Anos (DP)	Gênero		Raça ou Etnia	Padrão de Terapia		PA Sistólica (mmHg)	PA Diastólica (mmHg)	Diretrizes Utilizadas
		Feminino (%)	Masculino (%)		Monoterapia (%)	Terapia Combinada (%)			
Novello et al ²²	45 to 99	69.0	31.0	Brasileira	34.6	65.4	NR	NR	VI Diretrizes Brasileiras
Ponte Márquez et al ²³	85.0	56.6	43.4	Espanhola	21.6	78.4	NR	NR	Padrão Europeu
Bakare et al ²⁴	58.4(± 12.7)	65.0	35.0	Nigeriana	2.5	97.5	130,6 (± 17.3)	80.0 (± 12.3)	JNC7
Qvarnström et al ²⁵	61.5(± 12.5)	55.1	44.9	Sueca	98.0	2.0	166.4 (± 19.6)	93.6 (± 11.6)	NR
Cheong et al ²⁶	53.7(± 16.2)	52.8	47.2	Chinesa, Malaia Indiana	69.7	5.1	NR	NR	NR
Limet et al ²⁷	68.6(± 6.4)	56.6	42.4	Chinesa, Malaia Indiana	53.1	46.9	NR	NR	NR
Clement et al ²⁸	62.0(± 11)	71.1	29.9	Descendência indiana asiática (54.1%)	54.8	39.3	NR	NR	JNC7 CHRC
Chmiel et al ²⁹	64.0	50.0	50.0	Suíça	41.8	46.7	157.3 (± 15.3)	91.9 (± 11.1)	Padrão Suíço e ESH/ESC
Kuehlein et al ³⁰	64.5	58.4	41.6	Alemã	30.6	69.4	NR	NR	NR
Buckley et al ³¹	64.7(± 11.9)	53.8	46.2	Irlandesa	40.5	59.5	139.4 (± 17.5)	81.1 (± 10.0)	BHS, ESH/ESC, JNC7
Cortez-Dias et al ³²	58.1(± 15.1)	61.3	38.7	Portuguesa	47.6	52.4	136.0 (± 19.0)	79.0 (± 11.0)	NR
Jeschke et al ³³	64.2(± 14.5)	63.5	36.5	Alemã	64.0	36.0	NR	NR	NR
Akici et al ³⁴	61.5(± 10.5)	60.6	39.4	Turca	93.4	6.6	NR	NR	OMS (1999)
Abaci et al ³⁵	60.0(± 11.0)	60.2	39.8	Euro-Asiática (Turca)	75.7	24.3	NR	NR	NR
Chiang et al ³⁶	64.7	56.7	43.3	Taiwanesa	47,1	52.9	NR	NR	NR
Igho-Pemu et al ³⁷	47.0(± 13.0)	68.0	32.0	Afro-Americana (≥30%)	58.0	42.0	NR	NR	JNC7
Al Khaja et al ³⁸	67.3(± 5.9)	33.1	66.9	Asiática	47.4	48.8	151 (± 19.0)	85 (± 8.5)	OMS/ISH

BHS, *British Hypertension Society*; CHRC, *Caribbean Health Research Council*; DP, Desvio Padrão; ESH/ESC, *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology*; ISH, *International Society of Hypertension*; JNC7, *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*; NR, Não Reportado; OMS, Organização Mundial da Saúde.

A prescrição dos inibidores da enzima conversora da angiotensina foi mais prevalente em Trinidad (63,6%)²⁸ e no Brasil (57,8%)²², seguida por Espanha e Barém (ambos com 41%)^{23,38}, com menor prevalência prescritiva na Malásia (14,9%)²⁷. Os bloqueadores dos receptores da angiotensina apresentaram maior prevalência prescritiva em

Portugal (43,0%)³², Espanha (29,7%)²³ e Suíça (29,4%)²⁹, e menor em Trinidad (2,3%)²⁸, porém, sem relatado na Malásia²⁶, na Turquia³⁴ e no Barém³⁸. O uso de beta bloqueadores foi maior na Nigéria (63,0%)²⁴ e no Barém (50,4%)³⁸, e menor na Turquia (7,5%)³⁴ (Tabela 2).

Tabela 2. Características dos estudos da revisão sistemática e metanálise sobre hipertensão arterial sistêmica na atenção primária em saúde (2004 - 2020)

Autor/ano	País	Objetivo	Delimitação	Amostra (n)	Estatística	Classes anti-hipertensivas (%)					
						Diuréticos	BB	BCC	IECA	BRA	Outros
Novello et al, 2017 ²²	Brasil	Avaliar o grau de conformidade das prescrições anti-hipertensivas com as VI Diretrizes Brasileiras.	Transversal	332	Sim	63.0	26.8	25.3	57.8	18.4	4.2
Ponte Márquez et al, 2016 ²³	Espanha	Descrever a prescrição de anti-hipertensivos, classificando-os em cinco grupos farmacológicos. Avaliar se elas estão apropriadas para pacientes idosos.	Observacional prospectivo multicêntrico	532	Sim	53.5	29.7	32.2	41.0	29.7	-
Bakare et al, 2016 ²⁴	Nigéria	Identificar os medicamentos anti-hipertensivos mais prescritos e seus padrões de prescrição, comorbidades, custo dos medicamentos e investigações laboratoriais.	Transversal	200	Não	64.0	63.0	53.0	51.5	16.5	1.0
Qvarnström et al, 2015 ²⁵	Suécia	Estudar padrões de alternância entre as classes de anti-hipertensivos e determinar os fatores associados a baixa constância	Coorte	4.997	Sim	27,5	21.2	7.8	37.5	4.1	-
Cheong et al, 2015 ²⁶	Malásia	Analisar a duração do primeiro controle da PA após o diagnóstico de hipertensão	Coorte, retrospectiva	195	Sim	33.8	9.6	25.0	31.6	-	-
Lim et al, 2012 ²⁷	Malásia	Determinar a tendência da prescrição anti-hipertensiva em pacientes idosos	Transversal	21.868	Sim	23.3	25.5	27.1	14.9	6.3	2.9
Clement et al, 2012 ²⁸	Trinidade	Descrever a prescrição de medicamentos anti-hipertensivos na atenção primária em saúde	Transversal	442	Sim	25.8	29.2	12.0	63.6	2.3	6.8
Chmiel et al, 2011 ²⁹	Suíça	Avaliar as características de pacientes com hipertensão arterial sistêmica não controlada e determinantes associados	Transversal, prospectivo	122	Sim	9.8	17.7	6.9	39.2	29.4	-
Kuehleln et al, 2009 ³⁰	Alemanha	Contribuir, através da prática clínica, para a discussão acadêmica sobre os diuréticos como terapia de 1ª escolha	Transversal	58.825	Sim	8.6	41.0	8.6	31.7	9.5	-
Buckley et al, 2009 ³¹	Irlanda	Determinar a proporção de pacientes hipertensos que não atingem a PA alvo	Transversal	1.534	Sim	29.7	39.8	27.9	32.2	22.0	-
Cortez-Dias et al, 2009 ³²	Portugal	Verificar a prevalência e o tratamento da hipertensão arterial sistêmica na atenção primária em saúde	Transversal	9.964	Sim	47.4	16.2	18.9	39.2	43.0	-
Jeschke et al, 2007 ³³	Germany	Investigate the strategies of treatment of systemic hypertension in complementary and alternative medicine, comparing them with the guidelines	Multicenter, Observational	1.320	Yes	15.7	30.7	16.7	24.0	11.7	1.2
Akici et al, 2007 ³⁴	Turkey	Analyze the prescription of antihypertensive drugs in health centers	Intervention	297	Yes	16.2	7.5	28.8	31.7	-	15.8
Abaci et al, 2007 ³⁵	Turkey	Investigate the practice of prescribed medications antihypertensive drugs at primary health care	Cross-sectional	12.897	Yes	15.4	20.6	17.9	30.1	14	2.0
Chiang et al, 2007 ³⁶	Taiwan	Analyze trends in antihypertensive drug-use by diabetic patients comparing them with the guidelines	Cross-sectional	27.460	Yes	9.5	16.7	16.9	19.6	13.7	3.2
Igho-Pemu et al, 2005 ³⁷	USA	Identify the prescription antihypertensive drugs, barriers at the care and, also, opportunities of intervention in the control of systemic hypertension	Descriptive epidemiological	710	Yes	43.0	20.4	28.0	24.6	15.9	-
Al Khaja et al, 2004 ³⁸	Bahrain	Determine the adherence of physicians to guidelines for the drug management of hypertension	Multicenter	225	Yes	31.8	50.4	30.2	41.1	-	3.2

BB, Beta bloqueadores; BCC, Bloqueadores dos canais de cálcio; BRA, Bloqueadores dos receptores de angiotensina; IECA, Inibidores da enzima de conversão da angiotensina; PA, Pressão arterial.

Os bloqueadores dos canais de cálcio foram mais utilizados no tratamento anti-hipertensivo na Nigéria (53%)²⁴, seguidos pela Espanha (32,2%)^{23,38}, e menos na Suíça (6,9%)²⁹ e na Suécia (7,8%)²⁵. Quanto aos medicamentos diuréticos, os países que apresentaram maior prescrição foram Nigéria (64,0%)²⁴, Brasil (63,0%)²², Espanha (53,5%)²³ e Portugal (47,4%)³², enquanto os países que os utilizaram menos foram a Alemanha (8,6%)³⁰ e Taiwan (9,5%)³⁶. A prescrição de outros anti-hipertensivos, parâmetro relatado apenas na metade dos estudos (52,9%)^{22,24,27,28,33-36,38}, apresentou maior prevalência na Turquia (15,8%)³¹ e Trinidad (6,8%)²⁸ (Tabela 2).

ANÁLISE DE SUBGRUPOS E VIÉS DE PUBLICAÇÕES

Apenas quatro publicações atenderam os critérios para a realização da metanálise^{24,29,31,38} e foram consideradas. Os dados agrupados pelo modelo de efeito aleatório mostram o resumo OR de 1,76 (IC 1,29-2,41), com alta prevalência para o padrão de terapia combinada. Analisamos a heterogeneidade entre as 4 publicações com teste estatístico qui-quadrado. O teste estatístico I^2 mostrou uma heterogeneidade consistente das publicações ($I^2 = 93,9\%$, $p < 0,001$) (S-6. Arquivo suplementar). O teste de correlação de classificação de *Begg's* foi utilizado para identificar distorções nos estudos e não mostrou evidência significativa de publicação com viés ($p=1,00$), enquanto o teste de *Egger's* ($p=0,026$) confirmou a presença de viés de publicação (S-7. Arquivo suplementar).

A lista de verificação do STROBE apresentou as seguintes concordâncias para as publicações selecionadas: título e resumo (87,3%), introdução (100,0%), métodos (60,5%), resultados (23,5%), discussão (60,3%) e outras informações (68,8%). Apenas 6 (35,3%) dos estudos selecionados^{22,23,25-27,32} concordaram com 75% ou mais da lista de verificação e 11 (64,7%)^{24,28-31,33-38} apresentaram percentual inferior a de 75,0%. A pontuação média na lista de verificação do STROBE foi de 68,4% (variação de 17,5 a 100,0%) e a concordância entre os pesquisadores foi de 98,2% (S5. Arquivo suplementar). Outro ponto relevante foi que nenhum dos autores relatou o emprego da declaração STROBE em publicações individuais.

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão sistemática mostraram proporções mais altas para padrões de terapia combinada para hipertensão arterial sistêmica na atenção primária em saúde. A meta-análise confirmou os achados da revisão sistemática por meio de valores mais elevados ao efeito agrupado para o padrão de terapia combinada em comparação à monoterapia. Os resultados também destacaram que, na maioria dos estudos, não há relato do uso de diretrizes pelos prescritores para a prescrição de anti-hipertensivos na atenção primária em saúde. Esta revisão incluiu inúmeras publicações e aproximadamente 150,000 pacientes com hipertensão arterial sistêmica, de vários países, principalmente euro-asiáticos, mostrando a existência de uma grande variabilidade na prescrição de medicamentos anti-hipertensivos para hipertensão arterial sistêmica na atenção primária em saúde. Observamos uma grande predominância do sexo feminino para hipertensão arterial sistêmica, uma vez que em 15 dos estudos 17 as mulheres eram mais frequentes. Esses achados contradizem os dados da atualização de 2013 sobre hipertensão nos Estados Unidos, que apontou que, entre as mulheres de 20 anos ou mais, houve menor prevalência de hipertensão, variando de 30,7% para as mulheres brancas não hispânicas e de 47,0% para mulheres negras não hispânicas³⁹. Estudos mostraram diferentes prevalências para hipertensão arterial entre os sexos, como maior prevalência para o sexo masculino^{40,41} e prevalência semelhante para ambos os sexos⁴². Apesar da noção imediatamente plausível de que as pessoas são diferentes, as diretrizes contemporâneas de hipertensão não recomendam estratégias de tratamento específicas por sexo⁴³.

Estudos clínicos observacionais demonstraram que apenas 30-40% dos pacientes com hipertensão arterial sistêmica atingiram a meta recomendada de PA $\leq 140/90$ mmHg⁴⁴. Esses dados indicam a necessidade de ação para melhor controle dessa doença, como a aplicação de procedimentos padronizados, definidos nas diretrizes, o que poderia orientar para resultados mais efetivos. No entanto, em muitas situações, isso parece não ocorrer, pois, nosso estudo detectou a falta da utilização de diretrizes pelos

prescritores na maioria dos estudos. Paralelamente, pesquisa realizada no Reino Unido relatou que 36-53% dos pacientes com risco cardiovascular conhecido ou calculado não estão sendo tratados de acordo com as diretrizes nacionais⁴⁵.

Walther et al. relatam que vários desafios práticos surgem no alinhamento da farmacoterapia às diretrizes. As diretrizes diferem em todo o mundo e várias diretrizes influenciam potencialmente os profissionais em um determinado país. Mesmo em uma diretriz, recomendações conflitantes podem ser aplicadas ao mesmo indivíduo. Além disso, a escolha do medicamento é influenciada pela eficácia, tolerância, segurança e preço⁴⁶. Paralelamente, Labeit et al. relatam que a seleção de medicamentos é influenciada por muitos fatores de risco, como socioeconômico, cardiovascular, doenças coexistentes, resposta do paciente, interações e força da evidência⁴⁷. Um diagnóstico falso-positivo da hipertensão expõe os pacientes e o sistema de saúde aos custos desnecessários dos medicamentos anti-hipertensivos e às visitas ao consultório⁴⁸. O grau de aderência no cenário clínico às diretrizes para a medição da PA no consultório médico e em casa é desconhecido¹³.

Pesquisas sobre o controle da PA e os padrões de farmacoterapia nos EUA indicaram que o controle da PA está progredindo, não apenas em aspectos globais, mas também em pacientes com diabetes mellitus. No entanto, a necessidade de melhoria ainda é significativa. Evidências também sugerem que houve uma tendência consistente e significativa em direção a um maior controle da PA e formas mais agressivas de tratamento⁴⁹.

Embora existam diferenças entre os países em termos da classe anti-hipertensiva mais utilizada, pode-se discernir uma tendência internacional na escolha de grupos de medicamentos⁵⁰. Análise da prescrição de medicamentos anti-hipertensivos realizada em um ambulatório de um hospital terciário em Bangalore, na Índia, revelaram que a monoterapia era consistentemente mais recomendada nos estágios iniciais da hipertensão para atingir os objetivos da PA, e os bloqueadores dos canais de cálcio eram os medicamentos escolhidos para pacientes hipertensos como terapia medicamentosa única e para uso geral⁵¹.

Paralelamente, pesquisa realizada em 3.362 unidades de saúde primárias na China mostrou uma frequência mais alta para o modelo prescritivo de monoterapia e de bloqueadores dos canais de cálcio para o controle da PA⁵².

A alta taxa de monoterapia e a diminuição do ganho incremental sobre o controle da PA quando mais agentes anti-hipertensivos são utilizados destacam a importância do tratamento farmacológico adequado, bem como do controle dos fatores de risco²⁹. Esta revisão, portanto, destaca a necessidade de melhora no controle da PA sistêmica na atenção primária em saúde, ausente na maioria dos estudos, e também de maior uso das diretrizes, que não foram descritas em grande parte dos artigos.

Entre os grupos farmacológicos, os diuréticos estão entre os medicamentos mais comumente prescritos, e sua eficácia na redução da PA e na prevenção de eventos adversos cardiovasculares em pacientes com hipertensão varia consideravelmente entre suas classes⁵³. Apesar disso, o percentual de prescrição de diuréticos em nosso estudo foi de 16% ou menos em 6 dos 16 artigos incluídos. Isso reforça a falta de uso de diuréticos, contrariando as recomendações do sétimo relatório do comitê nacional conjunto sobre prevenção e tratamento da PA alta (JNC 7), a diretriz norte americana mais citada (25%) nos estudos incluídos nesta revisão. Essa diretriz indica o uso de diuréticos como o medicamento de primeira escolha para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica.

Pacientes hipertensos com fatores de risco são mais propensos a receber medicamentos anti-hipertensivos e uma taxa mais alta de controle adequado da PA foi obtida em pacientes com obesidade e doença arterial coronariana, mas não naqueles pacientes com diabetes mellitus ou dislipidemia⁵⁴. Resultados de um estudo realizado em um Hospital Universitário indicam que muitos pacientes hipertensos tratados não alcançam o controle de sua PA e, apenas 37% dos pacientes hipertensos, tiveram sua PA controlada⁵⁵. Mais preocupante, porém, é o controle extremamente baixo da PA por pacientes hipertensos com diabetes mellitus ou renais crônicos, ou seja, o controle da PA é pior entre os pacientes de maior risco⁴⁶. No entanto, verificou-se neste estudo que o controle da PA não

era um objetivo consensual nos estudos, uma vez que os parâmetros de PA sistólica e diastólica não foram mensurados na maioria deles (64,7%).

Existem evidências moderadas para apoiar o início do tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio ou diuréticos na população hipertensa branca, incluindo aqueles com diabetes mellitus. Na população hipertensa negra, incluindo diabéticos, bloqueadores dos canais de cálcio ou diuréticos são recomendados como terapia inicial. No entanto, essas recomendações não substituem o julgamento clínico e as decisões sobre o tratamento da hipertensão que devem considerar e incorporar as características e circunstâncias clínicas de cada paciente². Em parte, o julgamento clínico e as decisões sobre o atendimento aos pacientes realizados pelo médico podem contribuir para justificar a grande variabilidade na prescrição de anti-hipertensivos encontrados aqui. Entretanto, o uso de bloqueadores dos canais de cálcio nos estudos incluídos nesta revisão sistemática é inferior ao das outras classes anti-hipertensivas na maioria dos estudos, com menor prescrição quando comparado aos inibidores da enzima conversora da angiotensina em 14 dos 16 estudos (82,4%). Isso realça o baixo uso de bloqueadores dos canais de cálcio, apesar de sua relevância na farmacoterapia da hipertensão arterial sistêmica. Neste estudo, há maior tendência para a prescrição de inibidores da enzima conversora da angiotensina, seguida de diuréticos, betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio.

A meta-análise foi avaliada pelo modelo de efeito aleatório, com heterogeneidade significativa, e os resultados relevaram simultaneamente a falta e a presença de viés de publicação, conforme os testes (*Begg's e Egger's*). Paralelamente, a revisão sistemática e a meta-análise sobre terapia combinada de primeira linha contra monoterapia de primeira linha para hipertensão primária, envolvendo apenas ensaios clínicos publicados até 15 de junho de 2020, mostraram que os dados não foram suficientes para uma conclusão sobre o tema⁵⁶. É relevante destacar que a terapia combinada com dois anti-hipertensivos

seguiu as diretrizes internacionais para o manejo adequado da hipertensão².

PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Nossa revisão sistemática e meta-análise têm vários pontos fortes. Primeiro, é uma ampla revisão realizada em três bases de dados eletrônicas (PubMed, Web of Science e LILACS). Segundo, várias pesquisas independentes com os *MeSH terms* e estratégias de pesquisa foram realizadas e acordadas por consenso. Os achados disponíveis pelos artigos selecionados foram organizados e detalhados em tabelas, mantendo uma representação consistente e correta dos resultados. Terceiro, a revisão sistemática mostrou um padrão de prescrição mais alto para terapia combinada para hipertensão arterial sistêmica na atenção primária em saúde. A meta-análise confirmou a evidência de revisão sistemática indicando a superioridade da prescrição para o padrão de terapia combinada. Os resultados também destacaram que, na maioria dos estudos, não há relato sobre o uso das diretrizes por parte dos prescritores para a prescrição de anti-hipertensivos na atenção primária em saúde. Várias publicações não apresentaram os valores médios e o desvio padrão da PA. A alta heterogeneidade entre publicações científicas e o pequeno número de citações incluídas na meta-análise foram outras limitações do estudo. Embora a meta-análise facilite a mensuração dos dados agrupados, se os estudos envolvem distorções presentes, ela não permite sua correção. Os estudos epidemiológicos observacionais analisados nesta revisão evidenciaram pouca concordância com a declaração *STROBE*, com 1/3 das publicações em sintonia com os 22 itens da lista de verificação. Assim, tanto as limitações quanto os vieses dos estudos não foram suficientemente valorizados pelos autores dos trabalhos selecionados e incluídos em nosso estudo. Publicações científicas concisas e transparentes ajudam clínicos e pesquisadores na validação das evidências⁵⁷. Os estudos incluídos nesta pesquisa foram diferentes quanto ao delineamento; apesar disso, a maioria deles era do tipo transversal. Além disso, muitos deles não relataram os parâmetros da PA sistólica e diastólica, nem fizeram referências às

diretrizes/recomendações utilizadas no tratamento da hipertensão arterial sistêmica.

CONCLUSÕES

Em síntese, a revisão sistemática e a meta-análise identificaram um padrão de prescrição mais alto para terapia combinada para hipertensão arterial sistêmica na atenção primária em saúde. Os resultados também destacaram que, na maioria dos estudos, não há relato do uso de diretrizes pelos prescritores para a prescrição de anti-hipertensivos na atenção primária em saúde. Outra evidência mostrada neste estudo foi a alta frequência da prescrição de inibidores da enzima conversora da angiotensina, seguida por diuréticos, betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio. Portanto, são necessários mais estudos, especialmente os ensaios clínicos multicêntricos, aleatorizados e controlados.

REFERÊNCIAS

- Roditi G. MR in hypertension. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34(5):989-1006.
- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama*. 2014;311(5):507-20
- Ram CV, Giles TD. The evolving definition of systemic arterial hypertension. *Curr Atheroscler Rep*. 2010;12(3):155-8.
- Ram CV. Fixed-dose triple-combination treatments in the management of hypertension. *Manag Care*. 2013;22(12):45-55.
- Castano-Guerra R, Medina-Gonzalez Mdel C, de la Rosa-Rincon RL, Loria-Castellanos J. [Clinical guideline for diagnosis and treatment of high blood pressure]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011;49(3):315-24.
- Wu KC, Gerstenblith G. Update on newer antihypertensive medicines and interventions. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2010;15(3):257-67.
- Heneghan C, Perera R, Mant D, Glasziou P. Hypertension guideline recommendations in general practice: awareness, agreement, adoption, and adherence. *Br J Gen Pract*. 2007;57(545):948-52.
- Petursson H, Getz L, Sigurdsson JA, Hetlevik I. Current European guidelines for management of arterial hypertension: are they adequate for use in primary care? Modelling study based on the Norwegian HUNT 2 population. *BMC Fam Pract*. 2009;10:70.
- Jarari N, Rao N, Peela JR, et al. A review on prescribing patterns of antihypertensive drugs. *Clin Hypertens*. 2015;22:7.
- Ale O, Braimoh RW. Awareness of hypertension guidelines and the diagnosis and evaluation of hypertension by primary care physicians in Nigeria. *Cardiovasc J Afr*. 2017;28(2):72-6.
- Lima SML, Portela MC, Koster I, et al. Utilização de diretrizes clínicas e resultados na atenção básica à hipertensão arterial. *Cadernos de Saúde Pública*. 2009;25:2001-11.
- Cuspidi C, Michev I, Meani S, et al. Awareness of hypertension guidelines in primary care: results of a regionwide survey in Italy. *J Hum Hypertens*. 2003;17(8):541-7.
- Levy J, Gerber LM, Wu X, Mann SJ. Nonadherence to Recommended Guidelines for Blood Pressure Measurement. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(11):1157-61.
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4:1.
- Bastuji-Garin S, Sbidian E, Gaudy-Marqueste C, et al. Impact of STROBE statement publication on quality of observational study reporting: interrupted time series versus before-after analysis. *PLoS One*. 2013;8(8):e64733.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344-9.
- Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic re-

- view and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(4):e5641.
18. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-88.
 19. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994;50(4):1088-1101.
 20. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj*. 1997;315(7109):629-34.
 21. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*. 2003;327(7414):557-60.
 22. Novello MF, Rosa MLG, Ferreira RT et al. Compliance with the Prescription of Antihypertensive Medications and Blood Pressure Control in Primary Care. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(2):135-42.
 23. Marquez PHP, Torres OH, San-Jose A, et al. Potentially Inappropriate Antihypertensive Prescriptions to Elderly Patients: Results of a Prospective, Observational Study. *Drugs Aging*. 2017;34(6):453-66.
 24. Bakare OQ, Akinyinka MR, Goodman O, et al. Antihypertensive use, prescription patterns, and cost of medications in a Teaching Hospital in Lagos, Nigeria. *Niger J Clin Pract*. 2016;19(5):668-72.
 25. Qvarnstrom M, Kahan T, Kieler H, et al. Persistence to antihypertensive drug classes: A cohort study using the Swedish Primary Care Cardiovascular Database (SPCCD). *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(40):e4908.
 26. Cheong AT, Mohd Said S, Muksan N. Time to achieve first blood pressure control after diagnosis among hypertensive patients at primary health care clinics: a preliminary study. *Asia Pac J Public Health*. 2015;27(2):Np485-94.
 27. Lim KK, Sivasampu S, Khoo EM. Antihypertensive drugs for elderly patients: a cross-sectional study. *Singapore Med J*. 2015;56(5):291-97.
 28. Clement YN, Ali S, Harripaulsingh S, et al. Drug prescribing for hypertension at primary health care facilities in Trinidad. *West Indian Med J*. 2012;61(1):43-8.
 29. Chmiel C, Wang M, Senn O, et al. Uncontrolled arterial hypertension in primary care--patient characteristics and associated factors. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13693.
 30. Kuehlein T, Laux G, Gutscher A, et al. Diuretics for hypertension--an inconsistency in primary care prescribing behaviour. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(3):497-02.
 31. Buckley B, Shanahan E, Colwell N, Turgonyi E, Bramlage P, Perry IJ. Blood pressure control in hypertensive patients in Irish primary care practices. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11(8):432-40.
 32. Cortez-Dias N, Martins S, Belo A, Fiuza M. Prevalence and management of hypertension in primary care in Portugal. Insights from the VALSIM study. *Rev Port Cardiol*. 2009;28(5):499-523.
 33. Jeschke E, Ostermann T, Vollmar HC, et al. Evaluation of prescribing patterns in a German network of CAM physicians for the treatment of patients with hypertension: a prospective observational study. *BMC Fam Pract*. 2009;10:78.
 34. Akici A, Kalaca S, Ugurlu U, Toklu HZ, Oktay S. Antihypertensive drug utilization at health centres in a district of Istanbul. *Pharm World Sci*. 2007;29(3):116-21.
 35. Abaci A, Kozan O, Oguz A, et al. Prescribing pattern of antihypertensive drugs in primary care units in Turkey: results from the TURKSAHA study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(4):397-402.
 36. Chiang CW, Chen CY, Chiu HF, Wu HL, Yang CY. Trends in the use of antihypertensive drugs by outpatients with diabetes in Taiwan, 1997-2003. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(4):412-21.
 37. Igho-Pemu P, Quarshie A, Oduwole A, et al. Morehouse Community Physicians Network (CPN) hypertension registry: patterns of care and opportunities for targeted medical education. *Ethn Dis*. 2005;15(4 Suppl 5):S5-120-3.
 38. Al Khaja KA, Sequeira RP, Damanhori AH. Pharmacotherapy and blood pressure control in elderly hypertensives in a primary care setting in Bahrain. *Aging Clin Exp Res*. 2004;16(4):319-25.

39. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):e6-e245.
40. Varakantham V, Kurakula Sailoo AK, Bharatraj DK. Antihypertensive Prescription Pattern and Compliance to JNC 7 and JNC 8 at Tertiary Care Government Hospital, Hyderabad, India: A Cross-sectional Retrospective Study. *Hosp Pharm*. 2018;53(2):107-12.
41. Khubchandani J, Price JH. Association of Job Insecurity with Health Risk Factors and Poorer Health in American Workers. *J Community Health*. 2017;42(2):242-51.
42. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Infections in Adults and Children. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(3):E18-E55.
43. Delles C, Currie G. Sex differences in hypertension and other cardiovascular diseases. *J Hypertens*. 2018;36(4):768-70.
44. Volpe M, Rosei EA, Ambrosioni E, et al. 2012 consensus document of the Italian Society of Hypertension (SIIA): strategies to improve blood pressure control in Italy: from global cardiovascular risk stratification to combination therapy. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2013;20(1):45-52.
45. Sheppard JP, Fletcher K, McManus RJ, Mant J. Missed opportunities in prevention of cardiovascular disease in primary care: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract*. 2014;64(618):e38-46.
46. Walther D, Curjuric I, Dratva J, et al. High blood pressure: prevalence and adherence to guidelines in a population-based cohort. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14323.
47. Labeit AM, Klotsche J, Pieper L, et al. Changes in the prevalence, treatment and control of hypertension in Germany? A clinical-epidemiological study of 50.000 primary care patients. *PLoS One*. 2012;7(12):e52229.
48. Woolsey S, Brown B, Ralls B, Friedrichs M, Stults B. Diagnosing Hypertension in Primary Care Clinics According to Current Guidelines. *J Am Board Fam Med*. 2017;30(2):170-7.
49. Jackson JH, Sobolski J, Krienke R, Wong KS, Frech-Tamas F, Nightengale B. Blood pressure control and pharmacotherapy patterns in the United States before and after the release of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) guidelines. *J Am Board Fam Med*. 2008;21(6):512-21.
50. Wenzel UO, Benndorf R, Lange S. Treatment of arterial hypertension in obese patients. *Semin Nephrol*. 2013;33(1):66-74.
51. Pr R, Hv A, Shivamurthy M. Anti hypertensive prescribing patterns and cost analysis for primary hypertension: a retrospective study. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(9):Hc19-22.
52. Su M, Zhang Q, Bai X, et al. Availability, cost, and prescription patterns of antihypertensive medications in primary health care in China: a nationwide cross-sectional survey. *Lancet*. 2017;390(10112):2559-68.
53. Al Badarin FJ, Abuannadi MA, Lavie CJ, O'Keefe JH. Evidence-based diuretic therapy for improving cardiovascular prognosis in systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2011;107(8):1178-84.
54. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16(11 Pt 1):925-30.
55. Morgado MP, Rolo SA, Pereira L, Castelo-Branco M. Blood pressure control and antihypertensive pharmacotherapy patterns in a hypertensive population of Eastern Central Region of Portugal. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:349.
56. Garjon J, Saiz LC, Azparren A, et al. First-line combination therapy versus first-line monotherapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:Cd010316.
57. Hendriksma M, Joosten MH, Peters JP, Grolman W, Stegeman I. Evaluation of the Quality of Reporting of Observational Studies in Otorhinolaryngology - Based on the STROBE Statement. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169316.