



Brasília, DF | maio de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº 823

Clortalidona

para adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado da pressão arterial

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Rosa Camila Lucchetta – UATS/HAOC

Vinícius Lins Ferreira – UATS/HAOC

Wendel Mombaque dos Santos – UATS/HAOC

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Thaís Araújo Borges – CMTS/DGITS/ SECTICS /MS

Ana Carolina de Freitas Lopes – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do Paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS

Adriana Prates - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Lista de tabelas

Tabela 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia avaliada.	17
Tabela 2. Custos dos medicamentos avaliados.	18
Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.....	21
Tabela 4. Análise de custo-efetividade (caso-base): CLO versus ATE	23
Tabela 5. Análise de custo-efetividade (caso-base): CLO versus HCTZ.....	24
Tabela 6. Análise de custo-efetividade (caso-base): CLO versus NIF	25
Tabela 7. Análise de custo-efetividade (caso-base): CLO versus CAP + HCTZ.....	25
Tabela 8. Análise de custo-efetividade (caso-base): CLO versus ANL.....	26
Tabela 9. Análise de custo-efetividade (caso-base): CLO versus ESP	27
Tabela 10. Parâmetros e população utilizados no modelo de impacto orçamentário.	28
Tabela 11. Custos utilizados na análise de impacto orçamentário	29
Tabela 12. Resultado do Impacto orçamentário (caso base) – Market share, cenário proposto conservador.....	29
Tabela 13. Resultado do Impacto orçamentário (caso base) – Market share, cenário proposto agressivo	29
Tabela 14. Estratégia de busca da overview	33
Tabela 15. Resumo dos estudos incluídos na overview	42
Tabela 16. Market share do cenário atual utilizado na AIO	50
Tabela 17. Market share do cenário alternativo conservador utilizado na AIO.....	50
Tabela 18. Market share do cenário alternativo agressivo utilizado na AIO	50
Tabela 19. População elegível.....	51
Tabela 20. Custos utilizados na análise de impacto orçamentário	51
Tabela 21. Resultados do cenário alternativo e da análise de sensibilidade (market share proposto conservador)	51
Tabela 22. Resultados do cenário alternativo da análise de sensibilidade (market share proposto agressivo).....	52
Tabela 23. Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e outcomes [desfechos]).	60
Tabela 24. Estratégia de busca nas plataformas consultadas em abril de 2022.	62
Tabela 25. Estudos selecionados na revisão sistemática.....	67
Tabela 26. Resultados dos desfechos primários e secundários	69
Tabela 27. Avaliação do risco de viés dos ECR.....	73
Tabela 28. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.....	77
Tabela 29. Características do modelo de análise de custo-efetividade.....	101
Tabela 30. Probabilidades de incidência e mortalidade utilizados no modelo.	103
Tabela 31. Parâmetros utilizados no modelo.	104
Tabela 32. Redução da pressão arterial sistólica para cada comparação	104
Tabela 33. Custos utilizados no modelo por estado e ciclo.....	105
Tabela 34. Análise de custo-efetividade (caso-base): CLO versus ATE	106
Tabela 35. Análise de custo-efetividade (caso-base): CLO versus HCTZ	107
Tabela 36. Análise de custo-efetividade (caso-base): CLO versus NIF	108
Tabela 37. Análise de custo-efetividade (caso-base): CLO versus CAP + HCTZ.....	109
Tabela 38. Análise de custo-efetividade (caso-base): CLO versus ANL.....	110
Tabela 39. Análise de custo-efetividade (caso-base): CLO versus ESP	111
Tabela 40. Market share de mercado do cenário atual utilizado na AIO.	117
Tabela 41. Market share do cenário proposto conservador utilizado na AIO	117



Tabela 42. Market share do cenário proposto conservador utilizado na AIO	117
Tabela 43. Parâmetros e população utilizados no modelo de impacto orçamentário.	118
Tabela 44. Custos utilizados na análise de impacto orçamentário	118
Tabela 45. Resultado do Impacto orçamentário (caso base) – Market share, cenário proposto conservador.....	119
Tabela 46. Resultado do Impacto orçamentário (caso base) – Market share, cenário proposto agressivo	120
Tabela 47. Resultados da análise de sensibilidade probabilística (Market share, cenário proposto conservador)	120
Tabela 48. Resultados da análise de sensibilidade probabilística (Market share, cenário proposto agressivo).....	120
Tabela 49. Resultado do Impacto orçamentário – análise de cenário, Market share cenário proposto conservador	121
Tabela 50. Resultado do Impacto orçamentário – análise de cenário, Market share cenário proposto agressivo.....	121

Lista de figuras

Figura 1. Prevalência de hipertensão em (A) mulheres e (B) homens no ano de 2019. Fonte: adaptado de (3).....	12
Figura 2. Classificação da pressão arterial de acordo com a medição no consultório a partir de 18 anos de idade (4).....	13
Figura 3. Início de tratamento anti-hipertensivo (tratamento não medicamentoso e medicamentoso) em diferentes níveis de pressão arterial de consultório.....	14
Figura 4. Algoritmo de tratamento medicamentoso anti-hipertensivo segundo ausência ou presença de comorbidades (parte 1).	15
Figura 5. Algoritmo de tratamento medicamentoso anti-hipertensivo segundo ausência ou presença de comorbidades (parte 2).	16
Figura 6. Gráfico de dispersão considerando os diferentes horizontes temporais: CLO versus ATE	24
Figura 7. Gráfico de dispersão considerando os diferentes horizontes temporais: CLO versus HCTZ	24
Figura 8. Gráfico de dispersão considerando os diferentes horizontes temporais: CLO versus NIF	25
Figura 9. Gráfico de dispersão considerando os diferentes horizontes temporais: CLO versus CAP + HCTZ.....	26
Figura 10. Gráfico de dispersão considerando os diferentes horizontes temporais: CLO versus ANL	26
Figura 11. Gráfico de dispersão considerando os diferentes horizontes temporais: CLO versus ESP	27
Figura 12. Proporção de estudos que demonstram diferenças na adesão, persistência, alcance da meta de pressão arterial (PA) e reduções de PA em pacientes recebendo terapia de combinação fixa ou livre	34
Figura 13. Metanálises comparando combinações fixas versus livres	35
Figura 14. Metanálise de aderência.	35
Figura 15. Tamanhos de efeito agrupados relatados e diferenças médias absolutas agrupadas relatadas nas taxas de adesão, por categoria de intervenção	37
Figura 16. Fluxograma de seleção dos estudos.	66
Figura 17. Modelo de Markov.....	103
Figura 18. Plano de custo-efetividade (caso-base): CLO versus ATE	106
Figura 19. Gráfico de dispersão considerando os diferentes horizontes temporais: CLO versus ATE	107
Figura 20. Plano de custo-efetividade (caso-base): CLO versus HCTZ.....	107
Figura 21. Gráfico de dispersão considerando os diferentes horizontes temporais: CLO versus HCTZ.....	108
Figura 22. Plano de custo-efetividade (caso-base): CLO versus NIF	108
Figura 23. Gráfico de dispersão considerando os diferentes horizontes temporais: CLO versus NIF	109
Figura 24. Plano de custo-efetividade (caso-base): CLO versus CAP + HCTZ	109
Figura 25. Gráfico de dispersão considerando os diferentes horizontes temporais: CLO versus CAP + HCTZ.....	110
Figura 26. Plano de custo-efetividade (caso-base): CLO versus ANL	110



Figura 27. Gráfico de dispersão considerando os diferentes horizontes temporais: CLO versus ANL 111

Figura 28. Plano de custo-efetividade (caso-base): CLO versus ESP 111

Figura 29. Gráfico de dispersão considerando os diferentes horizontes temporais: CLO versus ESP 112

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	8
2.	CONFLITO DE INTERESSES	8
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	9
4.	INTRODUÇÃO.....	12
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	17
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	18
6.1	Efeitos desejáveis da tecnologia	18
6.2	Efeitos indesejáveis da tecnologia	20
6.3	Qualidade geral das evidências (GRADE)	21
6.4	Balanco entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	22
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	23
7.1	Avaliação econômica.....	23
7.2	Impacto orçamentário	27
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	30
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	30
10.	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	31
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	31
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	32
13.	CONSULTA PÚBLICA	32
13.1	Contribuições técnico-científicas e de experiências	32
13.2	Informações complementares.....	33
14.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	52
15.	DECISÃO	53
16.	REFERÊNCIAS	54
	MATERIAL SUPLEMENTAR 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	57
1.	APRESENTAÇÃO	58
2.	CONFLITO DE INTERESSES	58
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	59
4.	CONTEXTO	60
4.1	Objetivo do parecer técnico-científico	60
5.	PERGUNTA DE PESQUISA	60
5.1	População	61
5.2	Intervenção.....	61
6.	BUSCA POR EVIDÊNCIAS.....	62
7.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA	73
8.	SÍNTESE DOS RESULTADOS.....	74
9.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	76
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	79
	MATERIAL SUPLEMENTAR 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	99
1.	APRESENTAÇÃO	100
2.	CONFLITO DE INTERESSES	100
3.	INTRODUÇÃO	101
4.	MÉTODOS	102
4.1	População-alvo.....	102
4.2	Perspectiva.....	102
4.3	Comparador	102
4.4	Horizonte temporal	102

4.5 Taxa de desconto	102
4.6 Modelo econômico	102
4.7 Desfechos de saúde.....	103
4.8 Estimativa de recursos e custos	105
4.9 Análise de sensibilidade.....	105
4.10 Premissas do modelo.....	105
5. RESULTADOS	106
6. LIMITAÇÕES	112
REFERÊNCIAS	112
MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	114
1. APRESENTAÇÃO	115
2. CONFLITO DE INTERESSES.....	115
3. INTRODUÇÃO.....	116
4. MÉTODOS.....	116
4.1 Perspectiva	116
4.2 Horizonte temporal	116
4.3 Cenário e comparadores.....	116
4.4 Market share.....	116
4.5 População elegível.....	117
4.6 Custos de tratamento.....	118
5. RESULTADOS	119

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação de incorporação do clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Hipertensão Arterial Sistêmica. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). O objetivo do presente relatório é de avaliar a eficácia, a efetividade, a segurança, a custo-efetividade e o impacto orçamentário do clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado com monoterapia.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Clortalidona.

Indicação proposta: Adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado com monoterapia prévia em qualquer dose

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS).

Introdução: A hipertensão arterial sistêmica (HAS), uma doença crônica, é um grave problema de saúde pública, caracterizada por níveis elevados e persistentes da pressão sanguínea, medidos em geral como uma razão da pressão arterial sistólica e diastólica (respectivamente maior ou igual a 140 mmHg; e/ou maior ou igual a 90 mmHg). Esta é uma doença altamente prevalente em todo o mundo. No Brasil, os números podem variar de acordo com a metodologia utilizada. Reportou-se na Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, cujos dados são obtidos por autorrelato, a prevalência de hipertensão em 21% dos pacientes, mas ao considerar a aferição da pressão arterial e uso de medicamentos, o percentual de adultos com pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg foi de 32%. Sabe-se que a falta de controle da pressão arterial pode elevar o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, doenças renais, entre outros. Isso conseqüentemente pode causar problemas crônicos que reduzem a qualidade de vida do indivíduo, e até mesmo o óbito. Além de toda carga da doença gerada ao paciente, a HAS ainda está relacionada a uma carga econômica.

Pergunta: Clortalidona é eficaz e segura para adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado com monoterapia?

Evidências científicas: Foram realizadas buscas nas plataformas PubMed, Embase e Cochrane Library, considerando revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados avaliando o uso de clortalidona em comparação com alternativas disponíveis no SUS. Os registros selecionados tiveram os dados extraídos segundo características dos estudos e dos participantes, desfechos e resultados. A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (ECR) foi conduzida utilizando-se os critérios de risco de viés sugeridos pela *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0). A avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações do GRADE. Foram encontradas 2400 publicações após a remoção de duplicatas, sendo incluídos 13 ensaios clínicos randomizados após o processo de triagem. Esses estudos apresentaram, no geral, um risco de viés alto. A maioria dos estudos comparou o uso de clortalidona versus atenolol ou hidroclorotiazida, enquanto outros compararam versus nifedipino, captopril + hidroclorotiazida, anlodipino e espironolactona. A partir dos resultados individuais dos estudos, e da síntese qualitativa, foi possível observar, no geral, um desempenho de eficácia similar na comparação de clortalidona versus os comparadores (meta terapêutica para pressão arterial, variação da pressão arterial, entre outros). Apenas em dois estudos foi reportado maior eficácia dos comparadores em questão (nifedipino e anlodipino), e indicaram a maior eficácia destes em relação a variação da pressão arterial. Em relação aos desfechos de segurança mensurados (eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos) no geral não foi indicado uma diferença na comparação entre clortalidona e os demais comparadores.

Avaliação de Custo-Efetividade: Um modelo de Markov foi elaborado para avaliar o uso de clortalidona em comparação com os medicamentos disponibilizados no SUS para o tratamento

de hipertensão arterial sistêmica (atenolol, hidroclorotiazida, nifedipino, captopril + hidroclorotiazida, anlodipino e espironolactona). Estes foram os comparadores identificados nos estudos clínicos e com evidência disponível. Foram considerados três horizontes temporais: 10, 20 e 30 anos, e análise foi feita sob a perspectiva do SUS. Como desfecho de efetividade foi selecionado anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ). O modelo considerou o custo de aquisição dos medicamentos e os custos médicos diretos com ciclos anuais. Os medicamentos tiveram performance similar em relação a efetividade, de maneira que os resultados estão expressos como diferença de custo incremental. Na comparação com atenolol, hidroclorotiazida, captopril + hidroclorotiazida, e anlodipino, clortalidona obteve maior custo incremental, de maneira que foram obtidos respectivamente os seguintes resultados de diferença de custo incremental (considerando os diferentes horizontes temporais): 302 a 540 reais, 325 reais a 582 reais, 12 reais a 22 reais, e 426 reais a 762 reais. Por outro lado, na comparação com nifedipino e espironolactona, clortalidona obteve menor custo incremental, que variou entre -1,4 mil reais a -2,5 mil reais, e -601 reais a -1 mil reais, respectivamente. As análises probabilísticas corroboraram com os resultados iniciais.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Foi realizada uma avaliação para estimar o impacto orçamentário referente à incorporação de clortalidona, em comparação com os medicamentos disponibilizados no SUS para o tratamento de adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado. O *Market share* foi construído com a colaboração de um grupo de especialistas. Uma possível incorporação de clortalidona influenciaria apenas uma parte dos medicamentos anteriormente citados como comparadores (anlodipino; atenolol; captopril; espironolactona; hidroclorotiazida; losartana potássica). Para simplificar, apenas estes foram considerados como comparadores na análise final. Observou-se que a incorporação de clortalidona no SUS resultou em um incremento de custo, ou seja, um impacto incremental positivo. No cenário proposto conservador, o impacto orçamentário inicia em R\$ 2 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 11 milhões no quinto ano de análise, totalizando 33 milhões de reais em cinco anos. Considerando o cenário proposto agressivo, o impacto orçamentário varia entre R\$ 4 milhões no primeiro ano e R\$ 22 milhões no quinto ano de análise (total de 66 milhões em cinco anos).

Recomendações de agências internacionais de ATS: Nas agências consultadas, não foram identificados registros de avaliação sobre a tecnologia em análise neste presente relatório.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™ no dia 19 de outubro de 2022. No horizonte considerado nesta análise, detectou-se uma tecnologia potencial para o tratamento de adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado com monoterapia. A bexagliflozina foi avaliada por meio do estudo NCT03514641 em 673 participantes. O estudo foi dividido em duas partes e teve como objetivo primário a avaliação da pressão arterial sistólica média de 24 horas. De acordo com as informações do ClinicalTrials.gov, o estudo já foi concluído, no entanto, até a última atualização desta seção, não havia registro do medicamento nas agências pesquisadas.

Perspectiva do paciente: Foi aberta a Chamada Pública conjunta nº 38/2022 para inscrição na Perspectiva do Paciente sobre o uso de Losartana + hidroclorotiazida / benazepril em monoterapia / benazepril + anlodipino / clortalidona em monoterapia para o tratamento de

pacientes adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado. A chamada ficou aberta entre 27/09/2022 e 07/10/2022, quatro pessoas se inscreveram, entretanto, nenhuma havia feito uso da clortalidona.

Considerações finais: Os estudos identificados durante a revisão sistemática avaliaram o uso de clortalidona versus atenolol, hidroclorotiazida, nifedipino, captopril + hidroclorotiazida, anlodipino e espironolactona. Em uma análise qualitativa dos resultados demonstrou-se eficácia e segurança similares na comparação entre clortalidona e os medicamentos citados (meta terapêutica para pressão arterial, variação da pressão arterial, entre outros). Em relação à avaliação de custo-efetividade, na comparação com atenolol, hidroclorotiazida, captopril + hidroclorotiazida, e anlodipino, clortalidona obteve maior custo incremental, de maneira que foram obtidos respectivamente os seguintes resultados, considerando os diferentes horizontes temporais: 302 a 540 reais, 325 reais a 582 reais, 12 reais a 22 reais, e 426 reais a 762 reais. Por outro lado, na comparação com nifedipino e espironolactona, o tratamento com clortalidona foi associado a menor custo incremental (-1,4 mil reais a -2,5 mil reais, e -601 reais a -1 mil reais). Por fim, em relação à análise de impacto orçamentário, observou-se que a incorporação de clortalidona no SUS tem como resultado um incremento de custo (cenário conservador R\$ 2 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 11 milhões no quinto ano de análise; cenário agressivo R\$ 4 milhões no primeiro ano e R\$ 22 milhões no quinto ano de análise).

Recomendação preliminar da Conitec: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 11ª Reunião Extraordinária, no dia 11 de novembro de 2022, deliberou por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de Clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado com monoterapia no SUS. Para essa recomendação, a Conitec considerou entre os argumentos desfavoráveis à incorporação, as incertezas em relação ao impacto orçamentário (possibilidade de incremento) e ausência de evidências quanto a um aumento de adesão ao tratamento.

Consulta pública: Foram recebidas oito contribuições, sendo quatro pelo formulário para contribuições técnico-científicas (todas foram favoráveis à incorporação, sendo mencionado como vantagens o seu uso em dose única diária, uso em pacientes com doença renal em estágios avançados, meia vida superior a hidroclorotiazida e acesso a uma nova alternativa terapêutica no SUS para os pacientes com hipertensão), e quatro pelo formulário para contribuições de experiência de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema (foi mencionado que a clortalidona melhora o efeito da pressão arterial, inclusive na comparação com outros medicamentos da mesma classe).

Recomendação final da Conitec: Aos 03 (três) dias do mês de maio de 2023, reuniu-se o Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no Sistema Único de Saúde – Conitec, regulamentada pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação de clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado com monoterapia no Sistema Único de Saúde (Registro de deliberação nº 820/2023).

Decisão: Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado com monoterapia, publicada no Diário Oficial da União nº 123, seção 1, página 67, em 30 de junho de 2023.

4. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), uma doença crônica, é um grave problema de saúde pública, caracterizada por níveis elevados e persistentes da pressão sanguínea, medidos em geral como uma razão da pressão arterial sistólica e diastólica (respectivamente maior ou igual a 140 mmHg; e/ou maior ou igual a 90 mmHg). A maior parte dos pacientes desenvolve a doença por razões multifatoriais relacionadas a alterações metabólicas e estruturais, influenciadas por fatores de risco como o histórico familiar, idade, raça, estilo de vida (sedentarismo, consumo de bebidas alcoólicas e tabagismo), obesidade, consumo de excesso de sódio, entre outros (1,2).

Esta é uma doença altamente prevalente em todo o mundo. Nos últimos 30 anos, o número de indivíduos com hipertensão dobrou. Estima-se que 32% das mulheres e 34% dos homens adultos no mundo com idade entre 30-79 anos possuem hipertensão (Figura 1) (3).

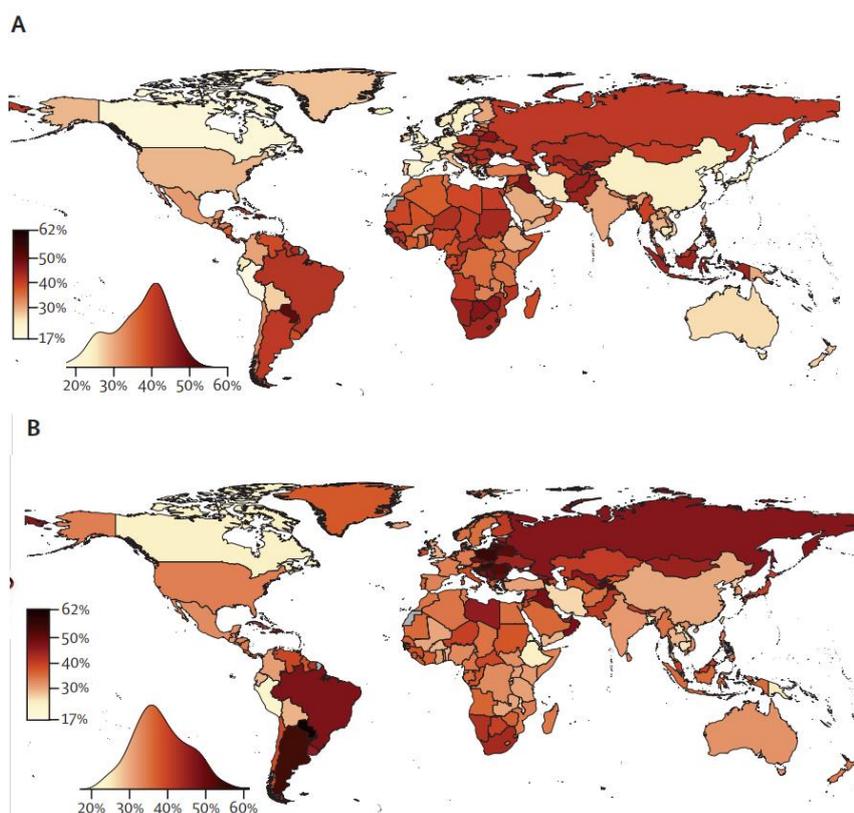


Figura 1. Prevalência de hipertensão em (A) mulheres e (B) homens no ano de 2019. Fonte: adaptado de (3).

No Brasil, os números podem variar de acordo com a metodologia utilizada. A Pesquisa Nacional de Saúde de 2013 reportou autorrelato de hipertensão em 21% dos pacientes, mas ao levar em conta a aferição da pressão arterial e o uso de medicamentos, o percentual de adultos com pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg foi de 32%, sendo maior entre homens e com idade avançada. As doenças cardiovasculares representam um grande percentual de óbitos no país (27%), sendo uma parcela considerável de mortes prematuras. Em uma década, no Brasil foram estimados mais de 600 mil óbitos em decorrência da hipertensão (4).

O diagnóstico da HAS inclui a avaliação da pressão arterial (no consultório e/ou ambulatorial), anamnese, e exames clínicos, laboratoriais (histórico familiar, estratificação e fatores de riscos cardiovasculares, pesquisa de lesões em órgãos alvo, avaliação de comorbidades e uso de outros medicamentos), e físicos, entre outros conforme a necessidade (por exemplo, exame de urina, creatinina, colesterol, eletrocardiograma, glicemia, entre outros) (1,4). A *Figura 2* apresenta a classificação da pressão arterial de acordo com a medição no consultório a partir de 18 anos de idade.

Classificação*	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA ótima	< 120	e	< 80
PA normal	120-129	e/ou	80-84
Pré-hipertensão	130-139	e/ou	85-89
HA Estágio 1	140-159	e/ou	90-99
HA Estágio 2	160-179	e/ou	100-109
HA Estágio 3	≥ 180	e/ou	≥ 110

HA: hipertensão arterial; PA: pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. *A classificação é definida de acordo com a PA no consultório e pelo nível mais elevado de PA, sistólica ou diastólica. **A HA sistólica isolada, caracterizada pela PAS ≥ 140 mmHg e PAD < 90 mmHg, é classificada em 1, 2 ou 3, de acordo com os valores da PAS nos intervalos indicados. ***A HA diastólica isolada, caracterizada pela PAS < 140 mmHg e PAD ≥ 90 mmHg, é classificada em 1, 2 ou 3, de acordo com os valores da PAD nos intervalos indicados.

Figura 2. Classificação da pressão arterial de acordo com a medição no consultório a partir de 18 anos de idade (4).

Após o diagnóstico da HAS, o paciente deve iniciar o tratamento, que pode incluir medidas não farmacológicas, como mudanças nos hábitos diários (por exemplo, alimentação e combate ao sedentarismo) (5). A redução da pressão arterial pode ser alcançada também pela utilização de medidas farmacológicas, ou seja, medicamentos anti-hipertensivos. Atualmente diferentes medicamentos estão disponíveis para tratamento da hipertensão, sendo estes de múltiplas classes terapêuticas (por exemplo: bloqueadores de canal de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina, betabloqueadores, alfabloqueadores, inibidores da renina, vasodilatadores, entre outros). Esses medicamentos podem ser utilizados em combinações ou monoterapia. Diversos pacientes, ainda que tratados, permanecem com a pressão arterial descontrolada, por diferentes motivos que podem incluir falta de resposta terapêutica adequada ao tratamento, baixa aderência ou ocorrência de eventos adversos (6).

É consenso que todos os pacientes em HAS graus 2 e 3, independentemente da presença do risco cardiovascular e todos os pacientes com HAS de grau 1 e alto risco cardiovascular ou danos em órgão-alvo da HAS devem aliar o tratamento medicamentoso anti-hipertensivo ao tratamento não medicamentoso (7–9).

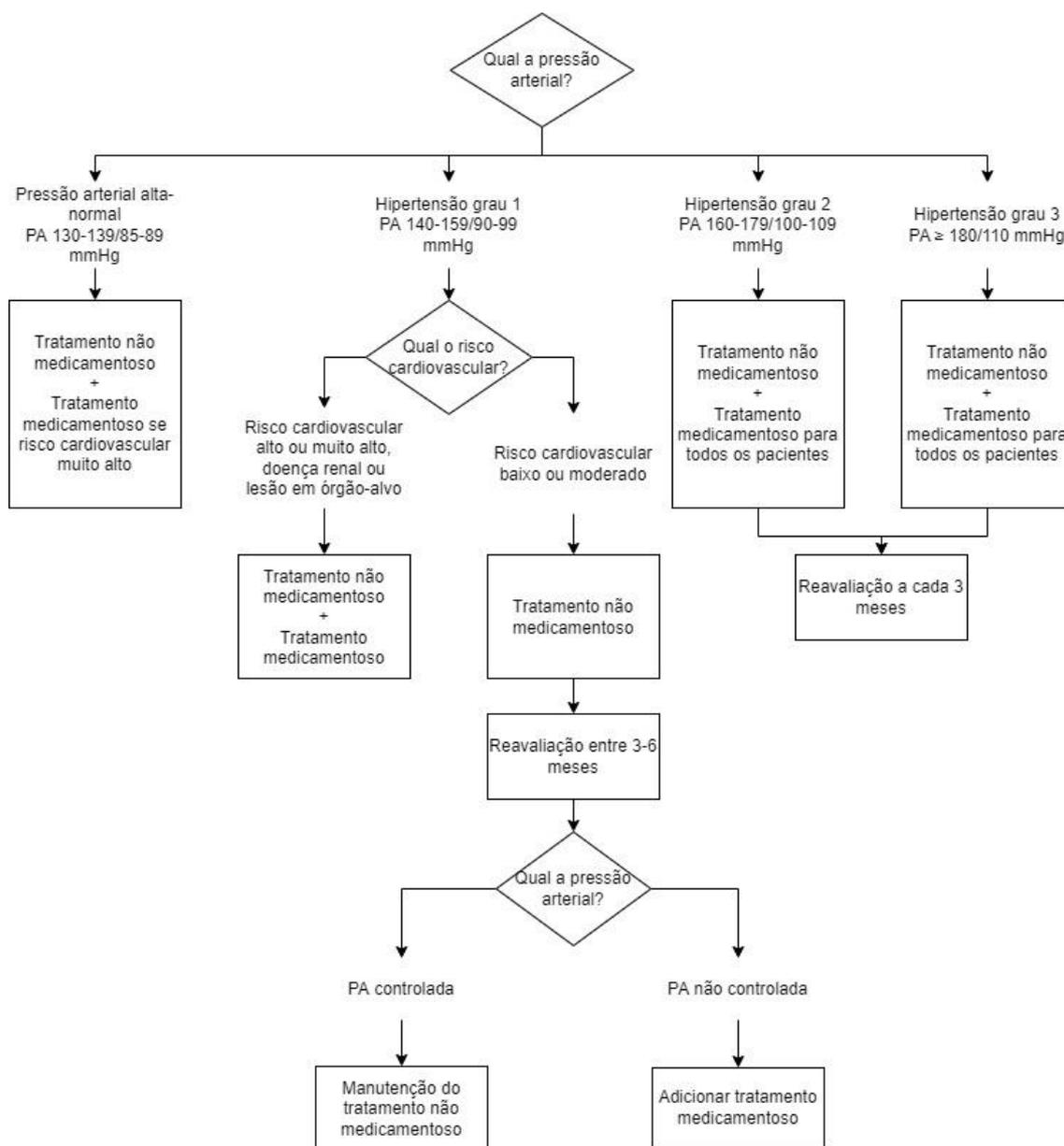


Figura 3. Início de tratamento anti-hipertensivo (tratamento não medicamentoso e medicamentoso) em diferentes níveis de pressão arterial de consultório.

FONTE: Traduzido e adaptado de 2018 ESC/ESH Guidelines(8).

LEGENDA: PA: pressão arterial.

Recomenda-se que o tratamento inicial seja baseado em qualquer uma das classes, sendo que: i) diuréticos ou BCC em pacientes com mais de 65 anos ou afrodescendentes são preferíveis (IECA são menos eficazes em afrodescendentes em evitar desenvolvimento de insuficiência cardíaca); ii) BB combinado com outra classe é uma alternativa para indivíduos com indicações específicas para BB, tais como angina, pós-infarto agudo, insuficiência cardíaca, controle da frequência cardíaca ou cardiopatia isquêmica; iii) IECA/BRA são mais indicados em pacientes com proteinúria grave, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca ou doença renal; BRA são melhor tolerados (tosse, edema) que IECA por pacientes afrodescendentes (8,10,11).

Assim, especialmente nos casos de falha terapêutica, encoraja-se considerar combinação de tratamentos, dando preferência para combinações fixas (i.e., *single-pill combinations*), quando disponíveis (8,10); e preferir esquemas terapêuticos menos complexos, tais como aqueles com menor número de comprimidos/dia e menor frequência de administração (8,10). Para efeitos de compreensão, entende-se como combinações fixas aqueles medicamentos que em uma única apresentação (p.ex. cápsula ou comprimido) fornecem ao menos dois fármacos, ao passo que terapias baseadas em combinações livres exigem a combinação de múltiplos medicamentos (p.ex. um comprimido para cada fármaco).

As figuras a seguir resumam os algoritmos de tratamento em avaliação no PCDT de hipertensão arterial sistêmica, considerando a presença ou ausência de determinadas comorbidades, uma vez que estas podem influenciar se uma monoterapia ou combinação será preferível ou ainda quais classes são mais eficazes, efetivas e seguras.

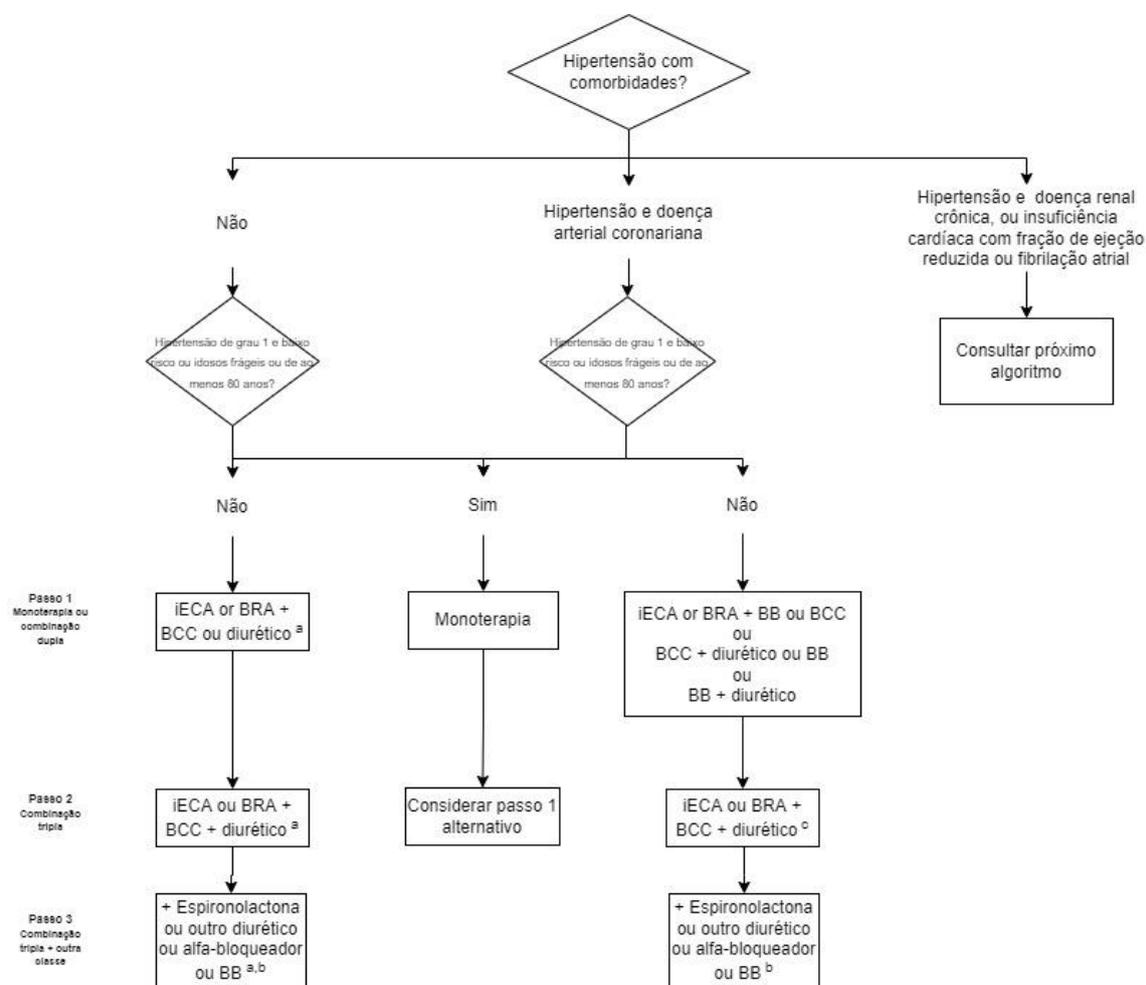


Figura 4. Algoritmo de tratamento medicamentoso anti-hipertensivo segundo ausência ou presença de comorbidades (parte 1).

FONTE: Traduzido e adaptado de 2018 ESC/ESH Guidelines (8).

LEGENDA: BRA: bloqueador de receptor de angiotensina (losartana); BB: beta-bloqueador (atenolol, carvedilol, metoprolol e propranolol); BCC: bloqueador de canal de cálcio (anlodipino, nifedipino e

verapamil); Diurético (hidroclorotiazida ou clortalidona); Diurético de alça (furosemida); IECA: inibidor de enzima conversora de angiotensina (captopril, enalapril e benazepril).

Proposta de indicação de clortalidona é entre passos 1 e 2.

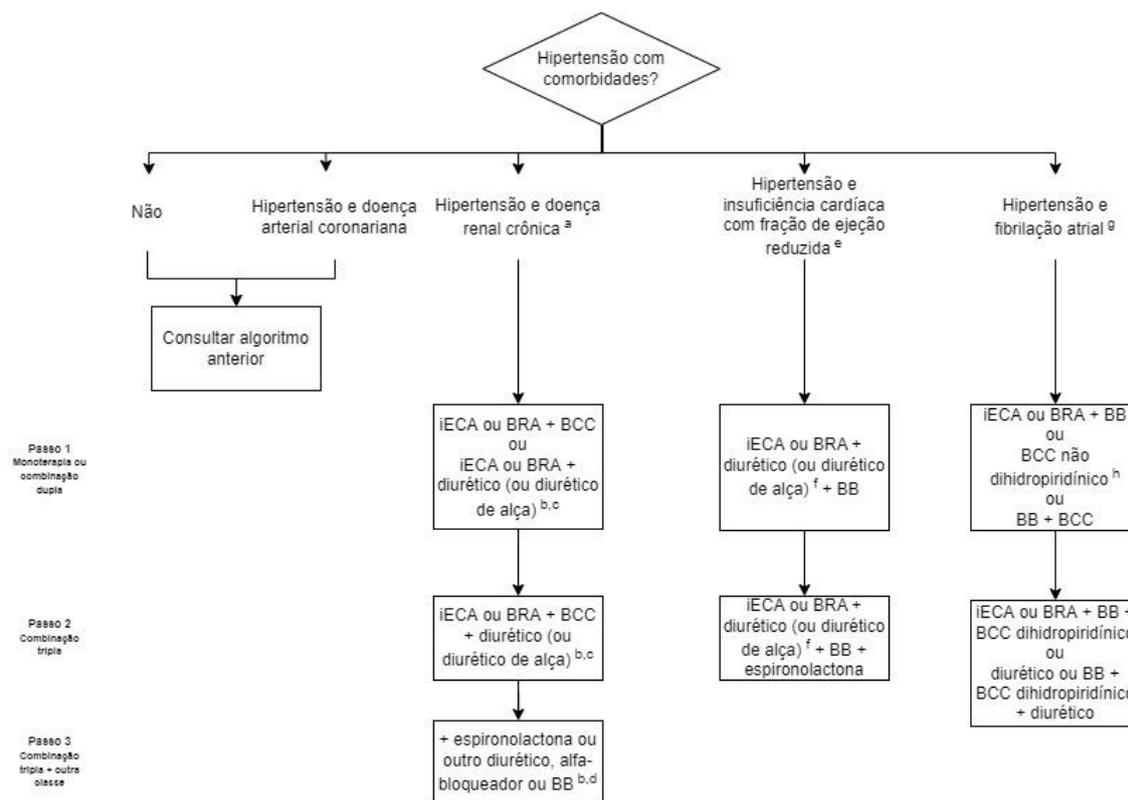


Figura 5. Algoritmo de tratamento medicamentoso anti-hipertensivo segundo ausência ou presença de comorbidades (parte 2).

FONTE: Traduzido e adaptado de 2018 ESC/ESH Guidelines (8).

LEGENDA: BRA: bloqueador de receptor de angiotensina (losartana); BB: beta-bloqueador (atenolol, carvedilol, metoprolol e propranolol); BCC: bloqueador de canal de cálcio (anlodipino, nifedipino e verapamil); Diurético (hidroclorotiazida ou clortalidona); Diurético de alça (furosemida); IECA: inibidor de enzima conversora de angiotensina (captopril, enalapril e benazepril).

Proposta de indicação de clortalidona é entre passos 1 e 2.

Sabe-se que a falta de controle da pressão arterial pode elevar o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, doenças renais, entre outros. Em consequência desenvolvem-se diversos problemas crônicos que reduzem a qualidade de vida do indivíduo, e podem causar até mesmo o óbito. Dessa forma, se torna importante a utilização de opções terapêuticas que reduzam os níveis pressóricos, e consequentemente o risco desses eventos graves (12). Além de toda carga da doença gerada ao paciente, a HAS ainda está relacionada a uma carga econômica. Em 2018, por exemplo, os custos atribuíveis à hipertensão arterial em decorrência de hospitalizações, procedimentos ambulatoriais e medicamentos em adultos no SUS foram de aproximadamente 2 bilhões de reais (13).

Dentro desse contexto, a clortalidona, um diurético do grupo das tiazidas com ação prolongada, tem a vantagem de ser um diurético mais potente na redução da pressão arterial e ter meia-vida

prolongada como por exemplo quando comparada à hidroclorotiazida. Por isso, é recomendada em casos em que a complexidade do tratamento deve ser reduzida, ou para pacientes com HAS resistente (11,14).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Foram identificados cinco registros válidos de clortalidona na ANVISA. As informações descritas a seguir estão de acordo com a bula deste produto (15).

Tabela 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia avaliada.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	CLORTALIDONA
Nome comercial	CLORDILON; CLORTALIL
Apresentação	Comprimido 12,5 mg; 25 mg; 50 mg
Detentor do registro	VITAMEDIC INDUSTRIA FARMACEUTICA EMS GERMED FARMACEUTICA
Indicação aprovada (ANVISA)	Hipertensão arterial essencial, nefrogênica ou sistólica isolada; como terapia primária ou em combinação com outros agentes anti-hipertensivos.
Posologia	A variação da dose clinicamente eficaz é de 12,5 a 50mg/dia. As doses iniciais recomendadas são de 12,5 ou 25mg/dia, sendo a última suficiente para produzir a redução da pressão sanguínea máxima na maioria dos pacientes. O efeito total é atingido após 3 a 4 semanas para uma determinada dose. Se a redução da pressão arterial for inadequada com 25 ou 50 mg/dia, recomenda-se um tratamento combinado com outros fármacos anti-hipertensivos. Depleção de sódio e/ou de volume devem ser corrigidas antes do uso de do medicamento em combinação com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou um bloqueador dos receptores da angiotensina, ou um inibidor direto da renina ou o tratamento deve iniciar sob supervisão médica rigorosa
Características farmacológicas	A clortalidona é quimicamente relacionada às sulfonamidas, no entanto, é um diurético do grupo das tiazidas com ação prolongada. A tiazida e os diuréticos semelhantes à tiazida agem principalmente na porção proximal do túbulo contornado distal, inibindo a reabsorção de NaCl (antagonizando o co-transporte de Na ⁺ e Cl ⁻) e promovendo a reabsorção de Ca ⁺⁺ (mecanismo desconhecido). O aumento de liberação de Na ⁺ e água para o túbulo coletor cortical ou o aumento da velocidade do fluxo conduz a um aumento da secreção e excreção de K ⁺ e H ⁺ .
Eventos adversos:	Comuns: hiponatremia, hipomagnesemia, hiperglicemia e diminuição do apetite, vertigem, Hipotensão postural, a qual pode ser agravada pelo álcool, anestésicos ou sedativos, desconforto abdominal, urticária e rash (erupção), Disfunção erétil

Foram realizadas consultas no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), para a identificação de registros de preços praticados em compras públicas e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados as médias ponderadas e os menores preços de compras públicas (entre 01 janeiro

2020 a 01 junho 2022) e os valores fornecidos na tabela CMED de 01 de junho de 2022, conforme apresentado a seguir.

Tabela 2. Custos dos medicamentos avaliados.

Medicamento	Apresentação	Média ponderada - Preço de compras públicas (menor preço)* obs: valor por comprimido	PMVG 18%** obs: valor por comprimido
CLORTALIDONA	12.5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60	R\$ 0,20 (R\$ 0,15)	R\$ 0,18
CLORTALIDONA	25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 42	R\$ 0,17 (R\$ 0,12)	R\$ 0,31
CLORTALIDONA	50 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 28	R\$ 0,23 (R\$ 0,15)	R\$ 0,32

*Média ponderada e menor preço registrado em busca no Banco de Preço em Saúde (filtros: 01 jan 2020 a 01 jun 2022, SIASG, compras administrativas); ** Extraído da CMED, em 01/06/2022.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

A análise descritiva está apresentada a seguir em tópicos separados considerando os diferentes desfechos. Para conhecer maior detalhamento, consulte o Material suplementar 1.

Pacientes que alcançaram a meta terapêutica para pressão arterial

Um estudo comparou o uso de CLO versus HCTZ em doses baixas e não demonstrou diferença estatística para este desfecho (62% no grupo CLO e 55% no grupo HCTZ; $p=0,84$) (16). Resultado similar foi observado em outro estudo na comparação com CAP + HCTZ (50% no grupo CLO e 69% no grupo CAP + HCTZ; $p>0,2$) (17).

Um outro estudo comparou o uso de CLO versus ANL e também não indicou diferença estatística entre os resultados (69% no grupo CLO e 67% no grupo ANL; valor de p reportado como não significativo) (18). Um estudo realizando a mesma comparação reportou que 66% do grupo CLO e 74% do grupo ANL alcançaram a meta terapêutica, mas não reportou a significância do resultado (19).

Variação da pressão arterial sistólica de consultório

Três estudos nos quais se comparou o uso de CLO e ATE reportaram desfecho relacionado à pressão sistólica (medida da pressão arterial após o seguimento; Bateman, 1979 (20): 139,5 mmHg $\pm 4,4$ no grupo CLO e 134,6 $\pm 3,5$ no grupo ATE.; Grell, 1984 (21): 149 ± 13 no grupo CLO e 166 ± 19 no grupo ATE.; Seedat, 1980 (22): 152,6 $\pm 4,6$ no grupo CLO e 161,5 $\pm 4,3$ no grupo ATE). Nenhum deles reportou teste de significância entre estes comparadores.

Outros três estudos compararam o uso de CLO versus HCTZ. Em nenhum deles foi sugerido diferença significativa nas comparações entre os grupos quando se avaliou a variação da pressão sistólica de consultório após 4 ou 8 semanas ou meses (Ernst, 2006 (23): -17,1 $\pm 3,7$ no grupo CLO

e $-10,8 \pm 3,5$ no grupo HCTZ; Finnerty Jr, 1976 (24): 134 no grupo CLO e 130 no grupo HCTZ; Pareek, 2016 (16): $-16,4 \pm 15,3$ no grupo CLO e $-15,3 \pm 11,8$ no grupo HCTZ).

Dois estudos comparam o uso de CLO em relação ao de NIF. Em um deles foi indicado maior eficácia de NIF (149 mmHg no grupo CLO e 145 no grupo NIF; $p < 0,01$) (25), enquanto no outro não foi apresentado teste de significância (147 ± 12 no grupo CLO e 146 ± 10 no grupo NIF) (26).

Um estudo avaliou o uso de CLO em relação a CAP + HCTZ, mas não reportou diferença estatística na comparação entre as alternativas ($134 \text{ mmHg} \pm 17$ no grupo CLO e 140 ± 21 no grupo CAP + HCTZ; valor de p não significante) (17).

Dois estudos compararam CLO versus ANL, de maneira que um deles reportou maior eficácia de ANL ($-2,6$ no grupo CLO e $-8,8$ no grupo ANL) (19), enquanto no outro não se demonstrou (isto é, valor de p não significativo; Grimm Jr., 2002 (18): $-14,0 \pm 13,4$ no grupo CLO e $-14,6 \pm 12,2$ no grupo ANL)

Dois estudos compararam CLO versus ESP, ambos não reportaram diferenças estatísticas (isto é, valor de p não significativo; Kreeft, 1983 (27): 138 no grupo CLO e 140 no grupo ESP; Menon, 2009 (28): $132,9 \pm 2,2$ no grupo CLO e $133,1 \pm 3,7$ no grupo ESP).

Variação da pressão arterial diastólica de consultório

Três estudos compararam o uso de CLO e ATE e reportaram desfecho relacionado à pressão diastólica, aqui apresentado como variação após 4 semanas de tratamento (Bateman, 1979 (20): $90,1 \pm 1,3$ mmHg no grupo CLO e $85,8 \pm 2,2$ no grupo ATE.; Grell, 1984 (21): 99 ± 9 no grupo CLO e 104 ± 12 no grupo ATE.; Seedat, 1980 (22): $96,3 \pm 3,4$ no grupo CLO e $98,1 \pm 1,9$ no grupo ATE). Nenhum deles reportou teste de significância estatística para essas comparações.

Outros três estudos compararam o uso de CLO versus HCTZ. Em nenhum deles foi sugerido diferença significativa na comparação entre os grupos (isto é, o valor de p não foi significante; Ernst, 2006 (23): $-6,9 \text{ mmHg} \pm 2,9$ no grupo CLO e $-8,1 \pm 3,1$ no grupo HCTZ; Finnerty Jr, 1976 (24): 89 no grupo CLO e 88 no grupo HCTZ; Pareek, 2016 (16): $-9,5 \pm 10,3$ no grupo CLO e $-8,1 \pm 6,4$ no grupo HCTZ).

Dois estudos comparam o uso de CLO versus NIF. Em um deles foi indicado maior eficácia de NIF (94 mmHg no grupo CLO e 90 no grupo NIF) (25), enquanto no outro não se avaliou a significância estatística (98 ± 9 no grupo CLO e 95 ± 6 no grupo NIF) (26).

Um estudo avaliou o uso de CLO em relação a CAP + HCTZ, mas não reportou diferença estatística na comparação entre as alternativas (isto é, valor de p não significativo; 91 ± 10 no grupo CLO e 88 ± 8 no grupo CAP + HCTZ) (17).

Um estudo comparou CLO versus ANL, entretanto não reportou maior eficácia de nenhuma alternativa (Grimm Jr., 2002 (18): $-2,3 \pm 6,8$ no grupo CLO e $-3,7 \pm 6,5$ no grupo ANL).

Dois estudos compararam CLO versus ESP, ambos não reportaram diferenças estatísticas (isto é, o valor de p não foi significativo; Kreeft, 1983 (27): 93 no grupo CLO e 95 no grupo ESP; Menon, 2009 (28): $81,9 \pm 1,4$ no grupo CLO e $81,9 \pm 2,4$ no grupo ESP).

Outros desfechos primários

Para o desfecho variação PA sistólica e diastólica (ambulatorial), um estudo não reportou diferença estatística na comparação de CLO versus HCTZ (respectivamente $12,4 \pm 1,8$ no grupo CLO e $-7,4 \pm 1,7$ no grupo HCTZ; e $-7,1 \pm 1,4$ no grupo CLO e $-5,1 \pm 1,3$ no grupo HCTZ) (23). Um outro estudo realizou a mesma comparação e indicou maior eficácia de CLO apenas para variação sistólica ($-11,1 \pm 12,4$ no grupo CLO e $-6,02 \pm 12,4$ no grupo HCTZ.; $-7,7 \pm 9,7$ no grupo CLO e $-4,1 \pm 8,1$ no grupo HCTZ, respectivamente) (16).

Por fim, um outro estudo comparou CLO versus ESP para este desfecho e não reportou diferenças estatísticas significativas ($127,4 \pm 1,7$ no grupo CLO e $128,6 \pm 1,9$ no grupo ESP; $77,8 \pm 1,6$ no grupo CLO e $79,1 \pm 2,1$ no grupo ESP, respectivamente) (28).

Outros desfechos primários não foram avaliados nesses estudos.

6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

A análise descritiva está apresentada a seguir em tópicos separados considerando os diferentes desfechos. Para conhecer maior detalhamento, consulte o Material suplementar 1.

Desfechos secundários

Para o desfecho evento adverso, o estudo de Finnerty Jr, 1976 (24), que comparou CLO versus HCTZ, reportou a ocorrência de um único evento no grupo CLO. O estudo de Pareek, 2016 (16) realizou a mesma comparação e reportou uma maior incidência no grupo HCTZ, apesar não estatisticamente significativa (37% no grupo CLO e 44% no grupo HCTZ).

O estudo de Grimm Jr., 2002 (18) comparou o uso de CLO versus ANL e reportou a ocorrência de 52% de eventos adversos em ambos os grupos. Vakil, 2021 (19) realizou a mesma comparação e registrou dois eventos em cada grupo.

Em relação ao desfecho descontinuação por evento adverso, no estudo Grell, 1984 (21), que comparou CLO versus ATE, nenhum evento foi reportado. No estudo que comparou CLO versus HCTZ, apenas 1 evento foi reportado no grupo CLO. O estudo de Franco, 1992 (17) analisou o uso de CLO versus CAP + HCTZ, e reportou a ocorrência de 3 eventos apenas no grupo comparador. Um outro estudo comparou o uso de CLO versus ANL e registrou a ocorrência de 2 eventos no grupo CLO e 3 no grupo ANL.

Além disso, para o desfecho EA grave, o estudo de Ernst, 2006 (23) não reportou a ocorrência de nenhum evento. Outros desfechos secundários não foram avaliados por estes estudos.

6.3 Qualidade geral das evidências (GRADE)

A qualidade ou confiança da evidência foi avaliada considerando o GRADE *Working Group* (29), diretrizes metodológicas: sistema GRADE; considerando os critérios de rebaixamento da qualidade (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação). Para os desfechos críticos, a evidência foi classificada como muito baixa ou baixa; enquanto para os desfechos importantes a evidência foi classificada como baixa. Os resultados dessa avaliação estão apresentados na sequência.

Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE

Nº dos estudos (n participantes)	Delineamento do estudo	Avaliação da Certeza					Impacto	Certeza	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Variação da pressão arterial sistólica e diastólica de consultório									
13 (960)	Ensaio clínico randomizado	Grave	Grave	Grave	Não grave	nenhum	No geral, observado um desempenho de eficácia similar na comparação de CLO versus os comparadores. Apenas dois estudos reportaram maior eficácia dos comparadores em questão (NIF e ANL), e indicaram maior eficácia destes em relação a variação da pressão arterial.	⊕ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Pacientes que alcançam a meta terapêutica para pressão arterial									
4 (678)	Ensaio clínico randomizado	Grave	Não grave	Grave	Não grave	nenhum	No geral, não foi observada diferença estatística na comparação entre CLO e os	⊕⊕ BAIXA	CRÍTICO

Outros desfechos primários (variação da pressão arterial sistólica e diastólica ambulatorial)								comparadores.	
3 (87)	Ensaio clínico randomizado	Grave	Grave	Grave	Não grave	nenhum	Não foi observada diferença estatística em relação a comparação de CLO versus ESP. Para comparação de CLO versus HCTZ foram obtidos dois estudos, de forma que um deles indicou maior eficácia de CLO quanto a pressão sistólica; enquanto o outro não.	⊕ MUITO O BAIXA	CRÍTICO
Desfechos secundários (eventos adversos, e descontinuação por evento adverso)									
7 (781)	Ensaio clínico randomizado	Grave	Não grave	Grave	Não	nenhum	Não foi indicado diferenças estatísticas entre as alternativas.	⊕⊕ BAIXA	IMPORTANTE

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A revisão sistemática identificou ao final treze ensaios clínicos randomizados, os quais no geral estiveram associados a um alto risco de viés. A partir dos resultados individuais dos estudos, e da síntese qualitativa, foi possível observar, no geral, um desempenho de eficácia similar na comparação de CLO versus os comparadores (meta terapêutica para pressão arterial, variação da pressão arterial, entre outros). Apenas dois estudos reportaram maior eficácia dos comparadores em questão (NIF e ANL) em relação à variação da pressão arterial. Em relação aos desfechos de segurança mensurados (eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos) no geral não foi indicado uma diferença na comparação entre CLO e os demais comparadores.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

Foi realizado um estudo de custo-efetividade para avaliar os desfechos clínicos e econômicos relacionados ao uso de clortalidona em monoterapia, em comparação com os medicamentos disponibilizados no SUS para o tratamento de hipertensão arterial sistêmica (atenolol, hidroclorotiazida, nifedipino, captopril + hidroclorotiazida, anlodipino e espironolactona). Estes foram os comparadores identificados nos estudos clínicos e com evidência disponível.

Um modelo de Markov foi desenvolvido com quatro estados de saúde: sem eventos (ou seja, paciente com hipertensão arterial – sobrevida livre de eventos), infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e óbito. Foram considerados três horizontes temporais: 10, 20 e 30 anos, com o intuito de mensurar se haveria ou não um impacto dos parâmetros usados no modelo ao longo do tempo; e análise foi feita sob a perspectiva do SUS.

O desfecho utilizado para medir a efetividade das tecnologias foi anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ). Assumiu-se que a taxa de eventos em ambos os braços seria influenciada pelas variações na pressão arterial sistêmica. Uma redução da pressão arterial sistólica de 10 mmHg possibilita a redução da ocorrência dos eventos (30). A redução dos níveis de pressão arterial sistólica variou de acordo com a intervenção em questão e o comparador. Na sequência foi calculada a redução do risco de eventos. Os dados foram obtidos da literatura, conforme apresentado no capítulo de revisão sistemática. Conforme anteriormente apresentado, não houve diferença estatística significativa entre os grupos, de maneira que foi considerado uma mesma redução para todos os medicamentos em questão.

O modelo considerou ciclos anuais e custos com a aquisição de medicamentos e médicos diretos. Foram considerados os custos da intervenção e comparadores (custo anual dos medicamentos), custo anual do paciente com hipertensão (consultas e exames), custo do primeiro ano do IAM e AVC (consultas, unidade de terapia intensiva e enfermaria, medicamentos e exames).

As informações completas estão apresentadas no Material suplementar 2.

Clortalidona versus atenolol monoterapia

O resultado do caso-base demonstrou que clortalidona apresentou benefício clínico semelhante e maior custo total de tratamento em relação a atenolol monoterapia, com uma diferença de custo incremental variando de 302 reais a 540 reais, conforme apresentado a seguir.

Tabela 4. Análise de custo-efetividade (caso-base): CLO versus ATE

Comparadores	Horizonte temporal					
	10 anos		20 anos		30 anos	
	Custos	AVAQ	Custos	AVAQ	Custos	AVAQ
ATE	R\$ 1.418,50	5,89	R\$ 2.244,90	8,83	R\$ 2.548,99	10,07
CLO	R\$ 1.720,69	5,89	R\$ 2.710,19	8,83	R\$ 3.089,75	10,07
Incremental	R\$ 302,18	0,00	R\$ 465,29	0,00	R\$ 540,77	0,00

A análise probabilística corrobora com os resultados iniciais, mostrando que CLO apresenta um maior custo total de tratamento, porém benefício clínico semelhante, ou variando de forma marginal em favor de um dos braços, conforme apresentado abaixo.



Figura 6. Gráfico de dispersão considerando os diferentes horizontes temporais: CLO versus ATE

Clortalidona versus hidroclorotiazida monoterapia

O resultado do caso-base demonstrou que clortalidona apresentou benefício clínico semelhante e maior custo total de tratamento em relação a hidroclorotiazida monoterapia, com uma diferença de custo incremental variando de 325 reais a 582 reais, conforme apresentado a seguir.

Tabela 5. Análise de custo-efetividade (caso-base): CLO versus HCTZ

Comparadores	Horizonte temporal					
	10 anos		20 anos		30 anos	
	Custos	AVAQ	Custos	AVAQ	Custos	AVAQ
HCTZ	R\$ 1.395,26	5,89	R\$ 2.209,11	8,83	R\$ 2.507,39	10,07
CLO	R\$ 1.720,69	5,89	R\$ 2.710,19	8,83	R\$ 3.089,75	10,07
Incremental	R\$ 325,43	0,00	R\$ 501,08	0,00	R\$ 582,36	0,00

A análise probabilística corrobora com os resultados iniciais, mostrando que CLO apresenta um maior custo total de tratamento, porém benefício clínico semelhante, ou variando de forma marginal em favor de um dos braços, conforme apresentado abaixo.

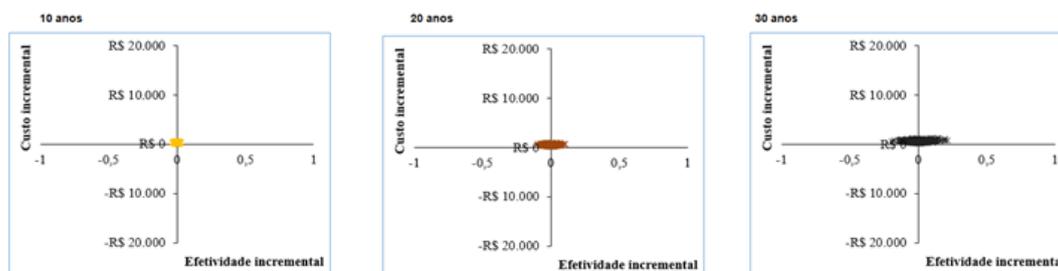


Figura 7. Gráfico de dispersão considerando os diferentes horizontes temporais: CLO versus HCTZ

Clortalidona versus nifedipino monoterapia

O resultado do caso-base demonstrou que clortalidona apresentou benefício clínico semelhante e menor custo total de tratamento em relação a nifedipino monoterapia, com uma diferença de custo incremental variando de -1,4 mil reais a -2,5 mil reais, conforme apresentado a seguir.

Tabela 6. Análise de custo-efetividade (caso-base): CLO versus NIF

Comparadores	Horizonte temporal					
	10 anos		20 anos		30 anos	
	Custos	AVAQ	Custos	AVAQ	Custos	AVAQ
NIF	R\$ 3.142,71	5,89	R\$ 4.899,80	8,83	R\$ 5.634,54	10,07
CLO	R\$ 1.720,69	5,89	R\$ 2.710,19	8,83	R\$ 3.089,75	10,07
Incremental	-R\$ 1.422,03	0,00	-R\$ 2.189,61	0,00	-R\$ 2.544,79	0,00

A análise probabilística corrobora com os resultados iniciais, mostrando que CLO apresenta um menor custo total de tratamento, porém benefício clínico semelhante, ou variando de forma marginal em favor de um dos braços, conforme apresentado abaixo.



Figura 8. Gráfico de dispersão considerando os diferentes horizontes temporais: CLO versus NIF

Clortalidona versus captopril + hidroclorotiazida

O resultado do caso-base demonstrou que clortalidona apresentou benefício clínico semelhante e maior custo total de tratamento em relação a captopril + hidroclorotiazida, com uma diferença de custo incremental variando de 12 reais a 22 reais, conforme apresentado a seguir.

Tabela 7. Análise de custo-efetividade (caso-base): CLO versus CAP + HCTZ

Comparadores	Horizonte temporal					
	10 anos		20 anos		30 anos	
	Custos	AVAQ	Custos	AVAQ	Custos	AVAQ
CAP + HCTZ	R\$ 1.707,87	5,89	R\$ 2.690,46	8,83	R\$ 3.066,82	10,07
CLO	R\$ 1.720,69	5,89	R\$ 2.710,19	8,83	R\$ 3.089,75	10,07
Incremental	R\$ 12,81	0,00	R\$ 19,73	0,00	R\$ 22,93	0,00

A análise probabilística corrobora com os resultados iniciais, mostrando que CLO apresenta um custo total e benefício clínico de tratamento próximo ao do comparador, conforme apresentado abaixo.

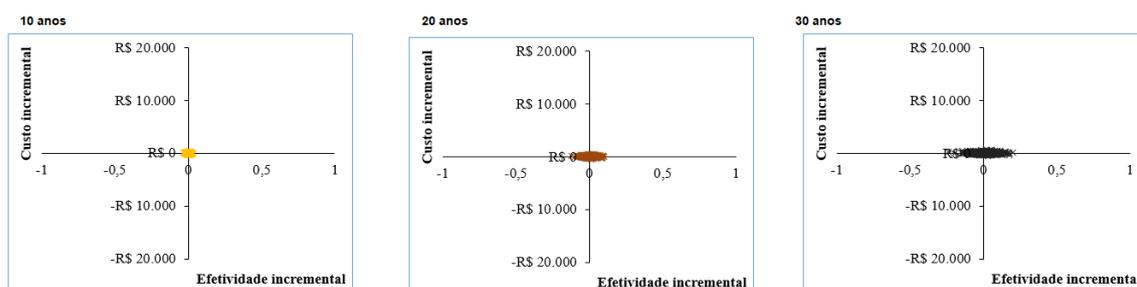


Figura 9. Gráfico de dispersão considerando os diferentes horizontes temporais: CLO versus CAP + HCTZ

Clortalidona versus anlodipino

O resultado do caso-base demonstrou que clortalidona apresentou benefício clínico semelhante e maior custo total de tratamento em relação a anlodipino, com uma diferença de custo incremental variando de 426 reais a 762 reais, conforme apresentado a seguir.

Tabela 8. Análise de custo-efetividade (caso-base): CLO versus ANL

	Horizonte temporal					
	10 anos		20 anos		30 anos	
Comparadores	Custos	AVAQ	Custos	AVAQ	Custos	AVAQ
ANL	R\$ 1.294,57	5,89	R\$ 2.054,07	8,83	R\$ 2.327,20	10,07
CLO	R\$ 1.720,69	5,89	R\$ 2.710,19	8,83	R\$ 3.089,75	10,07
Incremental	R\$ 426,11	0,00	R\$ 656,12	0,00	R\$ 762,55	0,00

A análise probabilística corrobora com os resultados iniciais, mostrando que CLO apresenta um custo total maior e benefício clínico de tratamento próximo ao do comparador, conforme apresentado abaixo.

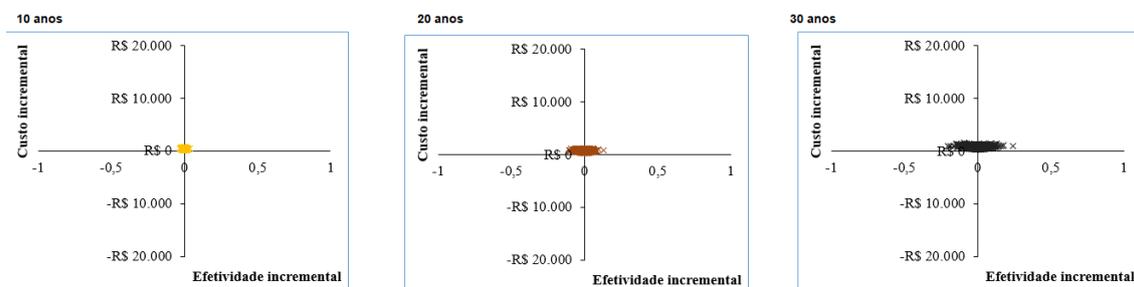


Figura 10. Gráfico de dispersão considerando os diferentes horizontes temporais: CLO versus ANL

Clortalidona versus espironolactona

O resultado do caso-base demonstrou que clortalidona apresentou benefício clínico semelhante e menor custo total de tratamento em relação a espironolactona, com uma diferença de custo incremental variando de -601 reais a -1 mil reais, conforme apresentado a seguir.

Tabela 9. Análise de custo-efetividade (caso-base): CLO versus ESP

Comparadores	Horizonte temporal					
	10 anos		20 anos		30 anos	
	Custos	AVAQ	Custos	AVAQ	Custos	AVAQ
ESP	R\$ 2.322,31	5,89	R\$ 3.636,57	8,83	R\$ 4.166,40	10,07
CLO	R\$ 1.720,69	5,89	R\$ 2.710,19	8,83	R\$ 3.089,75	10,07
Incremental	-R\$ 601,63	0,00	-R\$ 926,37	0,00	-R\$ 1.076,64	0,00

A análise probabilística corrobora com os resultados iniciais, mostrando que CLO apresenta um custo total menor e benefício clínico de tratamento próximo ao do comparador, conforme apresentado abaixo.

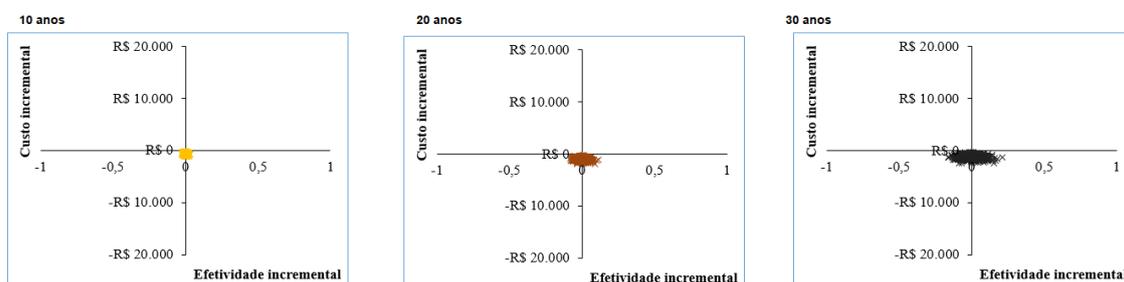


Figura 11. Gráfico de dispersão considerando os diferentes horizontes temporais: CLO versus ESP

7.2 Impacto orçamentário

Foi elaborada uma análise de impacto orçamentário com a simulação da incorporação de clortalidona, em comparação com os medicamentos disponibilizados no SUS para o tratamento de adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado (ver material suplementar 3).

No cenário atual foram inicialmente considerados os medicamentos disponibilizados no SUS para o tratamento de adultos com hipertensão arterial sistêmica não controlada com monoterapia inicial. Estes medicamentos do cenário atual (i.e., sem incorporação do medicamento em avaliação) foram selecionados com base: 1) Caderno de atenção básica - Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial sistêmica – 2013 (31); 2) Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2022 (Rename) (32); 3) Lista de medicamentos apresentados como disponíveis no site do Ministério da Saúde (33).

O tratamento da HAS pode envolver monoterapia ou combinações de dois ou mais medicamentos. No entanto, esse nível de complexidade (isto é, ≥ 3 medicamentos associados) não é possível ou encorajado de ser considerado em modelos matemáticos com o risco de

agregar incertezas e reduzir a confiança dos achados. Assim, foi considerada a premissa de que os pacientes utilizariam monoterapia ou combinações de 2 medicamentos (34,35).

Inicialmente, o *Market share* foi estabelecido com base no volume de compras públicas por meio de consulta do Banco de Preços em Saúde, e dados da literatura (34,35). O *Market share* foi construído com a colaboração de um grupo de especialistas. Como foi possível observar, a simulação da incorporação de clortalidona influenciaria apenas uma parte dos medicamentos anteriormente citados como comparadores (anlodipino; atenolol; captopril; espironolactona; hidroclorotiazida; losartana potássica). Para simplificar a análise, apenas estes foram considerados como comparadores na análise final. O conjunto desses medicamentos representa cerca de 45% do total dos comparadores. Com base nessa proporcionalidade, foi estabelecido o *Market share* do cenário atual e proposto (conservador e agressivo).

Para o cálculo da população elegível, foi inicialmente selecionada a população adulta brasileira conforme dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (36). Na sequência, aplicou-se a prevalência de hipertensão, com base nos dados da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013 (21,3%) (37), a população com hipertensão que faz uso de medicamentos (94,6%) (34), e pacientes em uso de medicamentos sem controle dos níveis pressóricos (45%) (35,38). Por fim, retirou-se da população elegível, aqueles pacientes que teriam hipertensão resistente (21,4%) (38). A proporcionalidade utilizada nos cenários atual e propostos também foi aplicada no cálculo da população elegível. Dessa forma, os números da população-alvo elegível estão apresentados na tabela a seguir.

Tabela 10. Parâmetros e população utilizados no modelo de impacto orçamentário.

Estimativa epidemiológica da população	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População adulta do Brasil	158.625.920	160.322.033	161.960.553	163.553.097	165.087.539
Pacientes com hipertensão	33.945.947	34.308.915	34.659.558	35.000.363	35.328.733
Pacientes com hipertensão em uso de medicamentos	32.112.866	32.456.234	32.787.942	33.110.343	33.420.982
Pacientes com hipertensão sem controle dos níveis pressóricos	14.450.790	14.605.305	14.754.574	14.899.654	15.039.442
Pacientes com hipertensão sem controle dos níveis pressóricos (retirando os casos de hipertensão resistente)	11.358.321	11.479.770	11.597.095	11.711.128	11.821.001
Pacientes com hipertensão sem controle dos níveis pressóricos (retirando os casos de hipertensão resistente), com base no Market share de mercado – população utilizada no modelo	5.133.961	5.188.856	5.241.887	5.293.430	5.343.093

Para esta análise, foram considerados apenas os custos de aquisição dos medicamentos. No caso-base, para cálculo do custo anual da intervenção e comparadores foram considerados a média da dose mínima e máxima (dose usual recomendada) disponibilizada no caderno de atenção básica “Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial sistêmica” (31) ou bula do medicamento aprovada na Anvisa. A seguir são apresentados os custos utilizados no modelo (caso-base e análises de sensibilidade).

Tabela 11. Custos utilizados na análise de impacto orçamentário

Alternativa	Dose mínima (em mg)	Dose máxima (em mg)	Valor anual utilizado no caso-base (dose média; em reais)	Valor mínimo utilizado na análise de sensibilidade (em reais)	Valor máximo utilizado na análise de sensibilidade (em reais)
Anlodipino	5	10	16,13	10,75	21,50
Atenolol	50	100	32,67	25,19	40,15
Captopril	50	100	41,72	27,82	55,63
Espironolactona	50	100	153,30	102,20	204,40
Furosemida	20	40	13,41	8,94	17,89
Hidroclorotiazida	50	100	29,57	19,71	39,42
Losartana potássica	50	100	34,38	22,92	45,84
Clortalidona	25	50	73,00	62,05	83,95

Utilizando os dados do caso-base, observa-se que a incorporação de clortalidona no SUS tem como resultado um incremento de custo, ou seja, um impacto econômico positivo. No cenário proposto conservador, o impacto orçamentário inicia em R\$ 2 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 11 milhões no quinto ano de análise, totalizando 33 milhões de reais em cinco anos. Considerando o cenário proposto agressivo, o impacto orçamentário varia entre R\$ 4 milhões no primeiro ano e R\$ 22 milhões no quinto ano de análise (total de 66 milhões em cinco anos).

Tabela 12. Resultado do Impacto orçamentário (caso base) – Market share, cenário proposto conservador

	Custos (R\$)					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário Atual	231.507.028,61	233.982.424,44	236.373.767,18	238.698.009,84	240.937.455,95	1.181.498.686,02
Cenário proposto	233.671.657,72	238.357.973,39	243.004.168,96	247.625.473,76	252.201.481,82	1.214.860.755,66
Impacto incremental	2.164.629,11	4.375.548,95	6.630.401,78	8.927.463,92	11.264.025,87	33.362.069,64

Tabela 13. Resultado do Impacto orçamentário (caso base) – Market share, cenário proposto agressivo

Custos (R\$)					
--------------	--	--	--	--	--

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário Atual	231.507.028,61	233.982.424,44	236.373.767,18	238.698.009,84	240.937.455,95	1.181.498.686,02
Cenário proposto	235.836.286,84	242.733.522,35	249.634.570,74	256.552.937,68	263.465.507,69	1.248.222.825,30
Impacto incremental	4.329.258,23	8.751.097,90	13.260.803,56	17.854.927,85	22.528.051,74	66.724.139,27

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada uma busca de relatórios de recomendação de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), a saber: *NICE – The National Institute for Health and Care Excellence*; *SMC – Scottish Medicine Consortium*; *CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; *SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment*; *IQWiG - Institute for Quality and Efficiency in Health Care*, e *PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*.

Nas agências consultadas, não foram identificados registros de avaliação sobre a tecnologia em análise neste presente relatório.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar tecnologias potenciais para o tratamento de adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado com monoterapia. A busca foi realizada no dia 19 de outubro de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (i) ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | blood pressure | Adult, Older Adult | Phase 3, 4 | ; e
- (ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (Arterial hypertension) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou superior, inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando as tecnologias resultantes da busca supracitada. As tecnologias com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram consideradas. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectou-se uma tecnologia potencial para o tratamento de adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado com monoterapia. (**Quadro 1**).

Quadro 1: Medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado com monoterapia.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a população em análise
Bexagliflozina	Inibidor de SGLT2	Oral	Fase 2/3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 19/10/2022.**

Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; SGLT2 – Transportador-2 de sódio-glicose.

A bexagliflozina foi avaliada por meio do estudo NCT03514641 em 673 participantes. O estudo foi dividido em duas partes e teve como objetivo primário a avaliação da pressão arterial sistólica média de 24 horas. De acordo com as informações do ClinicalTrials.gov, o estudo já foi concluído, no entanto, até a última atualização desta seção, não havia registro do medicamento nas agências pesquisadas (1-4).

10. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta a Chamada Pública conjunta nº 38/2022 para inscrição na Perspectiva do Paciente sobre o uso de Losartana + hidroclorotiazida / benazepril em monoterapia / benazepril + anlodipino / clortalidona em monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado. A chamada ficou aberta entre 27/09/2022 e 07/10/2022, quatro pessoas se inscreveram, entretanto, nenhuma havia feito uso da clortalidona.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos identificados durante a revisão sistemática avaliaram o uso de clortalidona versus atenolol, hidroclorotiazida, nifedipino, captopril + hidroclorotiazida, anlodipino e espironolactona. Apesar de não haver restrição nos critérios de inclusão quanto ao estágio de hipertensão da população alvo, a maioria dos estudos incluiu participantes com hipertensão leve ou moderada. Em uma análise qualitativa dos resultados foi demonstrado um desempenho de eficácia similar na comparação de clortalidona e os comparadores (meta terapêutica para pressão arterial, variação da pressão arterial, entre outros); assim como para os desfechos de segurança.

Entretanto, esses efeitos relativos foram associados à qualidade baixa ou muito baixa, em especial devido a presença de risco de viés e heterogeneidade nos estudos. Adicionalmente, apenas um estudo estabeleceu como critério de inclusão o controle inadequado da pressão arterial com monoterapia prévia em qualquer dose (população-alvo do presente PTC). Os demais estudos incluíram parcialmente ou em sua totalidade, pacientes não anteriormente tratados, ou não descreveram este critério. Por essa razão, a qualidade da evidência ainda foi rebaixada em mais

um nível por evidência indireta. Dessa maneira, a generalização dos resultados para a população que apresentou falha ao tratamento inicial deve ser feita de maneira cuidadosa.

Em relação ao estudo de custo-efetividade, na comparação com atenolol, hidroclorotiazida, captopril + hidroclorotiazida, e anlodipino, o tratamento com clortalidona foi associado a maiores custos incrementais, que respectivamente foram os seguintes: 302 a 540 reais, 325 reais a 582 reais, 12 reais a 22 reais, e 426 reais a 762 reais. Por outro lado, na comparação com nifedipino e espirolactona, clortalidona foi associada a um menor custo incremental (-1,4 mil reais a -2,5 mil reais, e -601 reais a -1 mil reais). Por fim, em relação à análise de impacto orçamentário, observou-se que a incorporação de clortalidona no SUS teria como resultado um incremento de custo (cenário conservador R\$ 2 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 11 milhões no quinto ano de análise; cenário agressivo R\$ 4 milhões no primeiro ano e R\$ 22 milhões no quinto ano de análise).

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 11ª Reunião Extraordinária, no dia 11 de novembro de 2022, deliberou por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de Clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado com monoterapia no SUS. Para essa recomendação, a Conitec considerou entre os argumentos desfavoráveis à incorporação, as incertezas em relação ao impacto orçamentário (possibilidade de incremento) e ausência de evidências quanto a um aumento de adesão ao tratamento.

13. CONSULTA PÚBLICA

13.1 Contribuições técnico-científicas e de experiências

A consulta pública nº 91/2022 ficou vigente no período entre 07/12/2022 e 26/12/2022. Foram recebidas 08 contribuições, sendo 04 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 04 pelo formulário para contribuições de experiência de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema.

O formulário de experiência é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com a tecnologia em análise e (3) a experiência prévia com outras tecnologias para tratar a doença em questão. O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a opinião e contribuição em relação à recomendação preliminar da Conitec e cinco blocos de espaços para contribuições quanto: (1) à recomendação preliminar da Conitec, (2) às evidências clínicas, (3) à avaliação econômica, (4) à análise de impacto orçamentário, e (5) contribuições além dos aspectos citados.

Quatro contribuições foram feitas a partir de experiências, sendo duas realizadas por profissional de saúde (sendo uma destas contribuições sem relação com o tema) e duas por interessadas no

tema. As três contribuições aplicáveis foram favoráveis à incorporação deste medicamento, sendo descrito pela profissional de saúde que já teve experiência com o medicamento, que a clortalidona melhora o efeito da pressão arterial, inclusive na comparação com outros medicamentos da mesma classe.

Quatro contribuições técnico-científicas foram feitas, sendo duas por profissionais de saúde e outras duas por paciente ou familiar/amigo/cuidador. As quatro contribuições foram favoráveis à incorporação da clortalidona no SUS, sendo mencionado como vantagens o seu uso em dose única diária, uso em pacientes com doença renal em estágios avançados, meia vida superior a hidroclorotiazida e acesso a uma nova alternativa terapêutica no SUS para os pacientes com hipertensão.

13.2 Informações complementares

I) Adesão terapêutica

Uma overview (revisão sistemática de revisões sistemáticas) rápida foi conduzida para identificar estudos que avaliaram intervenções para o aumentar a adesão ao tratamento com medicamentos anti-hipertensivos. A busca pelos estudos foi realizada em novembro de 2022 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed, Embase e Cochrane Library. Foi utilizada uma estratégia de busca em cada uma das bases utilizando termos relacionados com “hipertensão”, “adesão” e “revisão sistemática”. A estratégia de busca utilizada na base MEDLINE está apresentada abaixo. Para as demais bases, foi feita uma adaptação seguindo o mesmo racional.

Tabela 14. Estratégia de busca da overview

#1	Hypertension [MeSH] OR Hypertension [TIAB] OR (“Blood Pressure” [TIAB] AND “high” [TIAB]) OR (“Blood Pressures” [TIAB] AND “high” [TIAB]) OR (“Diastolic Pressure” [TIAB] AND “high” [TIAB]) OR (“Systolic Pressure” [TIAB] AND “high” [TIAB]) OR ((high [TIAB] OR increased [TIAB] OR elevated [TIAB]) AND pressur* [TIAB]) OR “blood preasur*” [TIAB]
#2	Treatment Adherence and Compliance [MeSH] OR Patient Compliance [MeSH] OR Medication Adherence [MeSH] OR Adherence [TIAB] OR Compliance [TIAB] OR Compliances [TIAB] OR Noncompliance [TIAB] OR “Non compliance” [TIAB] OR Non-Adherent [TIAB] OR “Non Adherent” [TIAB] OR Nonadherence [TIAB] OR (patient [TIAB] AND Cooperation [TIAB]) OR “Persistence” [TIAB]
#3	"systematic review"[TIAB] OR "systematic literature review"[TIAB] OR ("systematic review"[Title/Abstract] AND "review"[Publication Type]) OR "rapid review"[TIAB] OR ("systematic"[TIAB] OR "systematically"[TIAB]) AND (review [TIAB]) OR “scoping review” [TIAB]
#4	meta-analysis [TIAB] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR “meta-analyses” [TIAB]
#5	#1 AND #2 AND (#3 OR #4)

Por meio de buscas nestas bases, foram encontrados 1357 registros. Destes, 79 publicações foram para leitura completa, e 35 foram incluídos ao final. Os principais resultados identificados estão sintetizados a seguir.

Diversas revisões sistemáticas com ou sem metanálises indicaram que o uso de combinações fixas em pacientes com hipertensão tem o potencial de incrementar a adesão ao tratamento e por consequência reduzir os níveis de pressão arterial.

Parati, 2021 (1) avaliou se a terapia de combinação fixa levou a uma melhor adesão, persistência e melhor controle da pressão arterial em comparação com a terapia de combinação equivalente livre em pacientes com hipertensão. A adesão e persistência foram resumidas em uma análise narrativa; metanálise direta foi realizada para comparar as reduções de pressão arterial. Após a triagem, 44 estudos foram incluídos. A maioria (18 de 23) dos estudos que mediram a adesão mostraram que a adesão foi significativamente melhorada em pacientes que receberam a combinação fixa na comparação com a terapia livre. No geral, 16 estudos mediram a persistência, dos quais 14 mostraram que os pacientes que receberam a combinação fixa melhoraram significativamente a persistência ou tiveram uma probabilidade significativamente menor de descontinuar a terapia do que os pacientes que receberam terapia livre. Pressão arterial sistólica (diferença média, -3,99 [IC 95%, -7,92 a -0,07]; $P = 0,05$) e diastólica (-1,54 [IC 95%, -2,67 a -0,41]; $P = 0,0076$) foram significativamente reduzidas com terapia a combinação fixa em comparação com terapia livre na semana 12. Os autores concluíram que a terapia com combinação fixa levou a uma melhor adesão e persistência em comparação com a terapia livre e pode levar a um melhor controle da pressão arterial em pacientes com hipertensão.

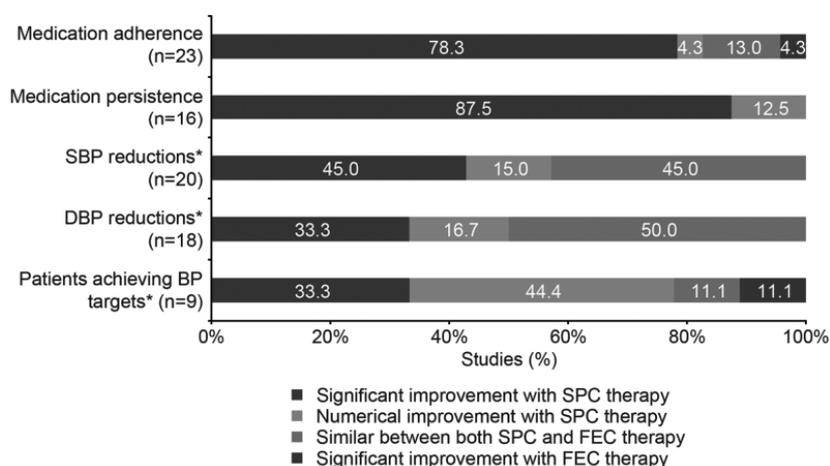


Figura 12. Proporção de estudos que demonstram diferenças na adesão, persistência, alcance da meta de pressão arterial (PA) e reduções de PA em pacientes recebendo terapia de combinação fixa ou livre

Kawalec, 2018 (2) realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar a eficácia de combinações de dose fixa e combinações de equivalentes livres na terapia anti-hipertensiva. Foram identificados 26 estudos primários e 2 outras metanálises, dos quais 12 estudos foram incluídos nas metanálises e 3 estudos foram incluídos na revisão narrativa. O tratamento com combinações de dose fixa esteve associado a uma melhora significativa na adesão e persistência em comparação com o tratamento com combinações livres ($p < 0,001$), incluindo uma menor ocorrência de eventos cardiovasculares. Detalhes estão expostos na figura abaixo. Os autores concluíram que o tratamento com combinação fixa esteve associado a uma melhoria significativa do aumento da adesão dos pacientes ao esquema de tratamento.

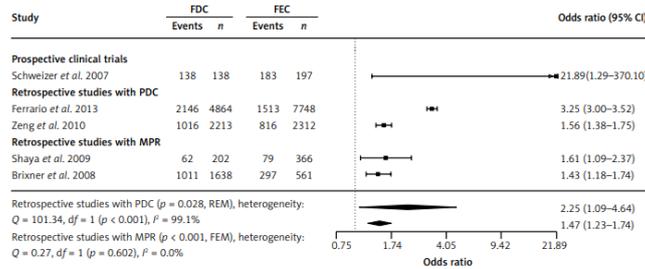


Figure 2. Meta-analysis of odds ratio for adherence to treatment. Events represent the number of patients meeting the definition of adherence (MPR or PDC ≥ 0.8). Odds ratio (OR) presented for FDC in comparison with FEC, with 95% confidence intervals (CI)

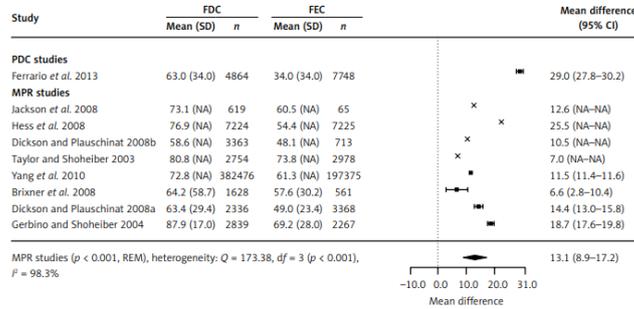


Figure 3. Meta-analysis of weighted mean difference in MPR or PDC. Mean difference presented for FDC in comparison with FEC, with 95% confidence intervals (CI). Studies not reporting variance for outcomes marked by cross estimates
NA - not available.

Figura 13. Metanálises comparando combinações fixas versus livres

Nota: FDC, fixed-dose combinations; FEC, free-equivalent combinations; MPR, medicine possession ratio; PDC, average proportion of days covered

Du, 2018 (3) teve como objetivo avaliar sistematicamente o impacto da terapia de combinação de dose fixa na adesão à medicação hipertensiva em comparação com terapias de combinação equivalentes livres. Os resultados mostraram que a diferença média de adesão à medicação para combinação fixa versus terapias combinadas equivalentes livres foi de 14% (intervalo de confiança de 95%, 7%-22%; figura abaixo). Os pacientes do grupo da combinação fixa tiveram maior probabilidade de persistir com o tratamento anti-hipertensivo, com uma razão de risco de 1,84 (intervalo de confiança de 95%, 1,00-3,39). Os autores concluíram que a metanálise confirmou que a terapia fixa, em comparação com combinações livres equivalentes, foi associada a uma melhor adesão ou persistência da medicação para pacientes com hipertensão.

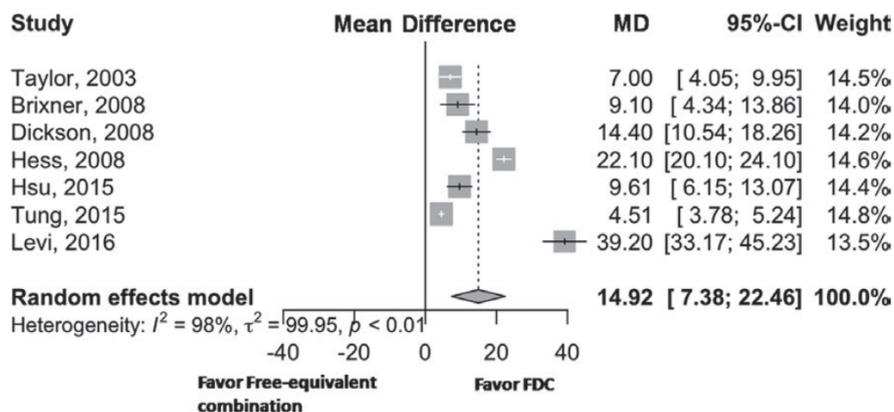


Figura 14. Metanálise de aderência.

Nota: FDC, combinação fixa.

Gupta, 2010 (4) conduziram um estudo com o objetivo de avaliar a adesão, persistência, controle da pressão arterial e segurança associada a combinação fixa de drogas em comparação com seus componentes livres. Em 3 estudos de coorte e 2 ensaios clínicos relatando a adesão ao medicamento (n=17.999), o uso de combinações fixas foi associado a uma adesão significativamente melhor (odds ratio: 1,21 [95% CI: 1,03 a 1,43]; P=0,02) em comparação com combinações de drogas livres correspondentes. Em 3 estudos de coorte (n=12.653), houve uma melhora não significativa na persistência com a terapia (odds ratio: 1,54 [95% CI: 0,95 a 2,49]; P=0,08). Em conclusão, em comparação com combinações de medicamentos livres, as combinações fixas de agentes anti-hipertensivos estão associadas a uma melhora significativa na adesão e a tendências benéficas não significativas na pressão arterial.

Sherrill, 2011 (5) conduziram metanálises para comparar os custos de uso de recursos de saúde, adesão e persistência entre grupos de pacientes que tomam anti-hipertensivos como combinações fixas versus componentes livres equivalentes com base em uma revisão estruturada de estudos publicados. A adesão, medida como a diferença média na taxa de posse de medicamentos, foi estimada para tratados com combinações fixas como sendo 8% maior para pacientes virgens de anti-hipertensivos anteriores e 14% maior para pacientes não virgens em comparação com pacientes tratados com combinação livre correspondentes.

Bangalore, 2007 (6) analisou o aumento da aderência a partir do uso de combinações fixas em variadas doenças crônicas. Nove estudos foram incluídos, os quais indicaram que a combinação de dose fixa resultou em uma redução de 26% no risco de não adesão em comparação com o regime de componentes livres de drogas (risco relativo combinado [RR] 0,74; intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,69-0,80; P <0,0001). Uma análise de subgrupo dos 4 estudos sobre hipertensão mostrou que a combinação de dose fixa diminuiu o risco de não adesão à medicação em 24% em comparação com a combinação de medicamentos livres regime (RR agrupado 0,76; 95% CI, 0,71-0,81; P <0,0001). Os autores concluíram que a combinação de dose fixa diminui o risco de não adesão à medicação e deve ser considerada em pacientes com condições crônicas, como hipertensão, para melhorar a adesão à medicação, o que pode se traduzir em melhores resultados clínicos.

Outras revisões incluídas analisaram os diversos fatores que poderiam aprimorar a adesão ao tratamento. Múltiplos fatores foram reportados como potenciais para melhorar a adesão ao tratamento, tais como simplificação de medicamentos, educação/comunicação ativa com os pacientes, incentivo por profissionais de saúde, uso de equipamentos ou lembretes eletrônicos e aplicativos de celular, embalagens, entre outros. Esses estudos estão apresentados individualmente de forma resumida a seguir.

Uma overview publicada por Aderson, 2020 (7) objetivou sintetizar as evidências de várias revisões sistemáticas que examinam intervenções abordando a não adesão à medicação e discernir diferenças na eficácia por intervenção, paciente e características do estudo. Foram incluídas 25 revisões, que no geral apontaram que os tipos de intervenção mais consistentemente considerados eficazes foram simplificação da dose, educação do paciente, lembretes eletrônicos para os pacientes e redução do compartilhamento de custos ou incentivos para o paciente. Os autores indicaram que os estudos eram de baixa qualidade, mas que apesar disso, apontaram que os gestores de sistema de saúde que buscam melhorar a adesão à medicação devem priorizar

as intervenções que foram estudadas e consideradas eficazes para melhorar a adesão do paciente, incluindo simplificação da dose, educação e lembretes (maiores detalhes estão apresentados na figura abaixo).

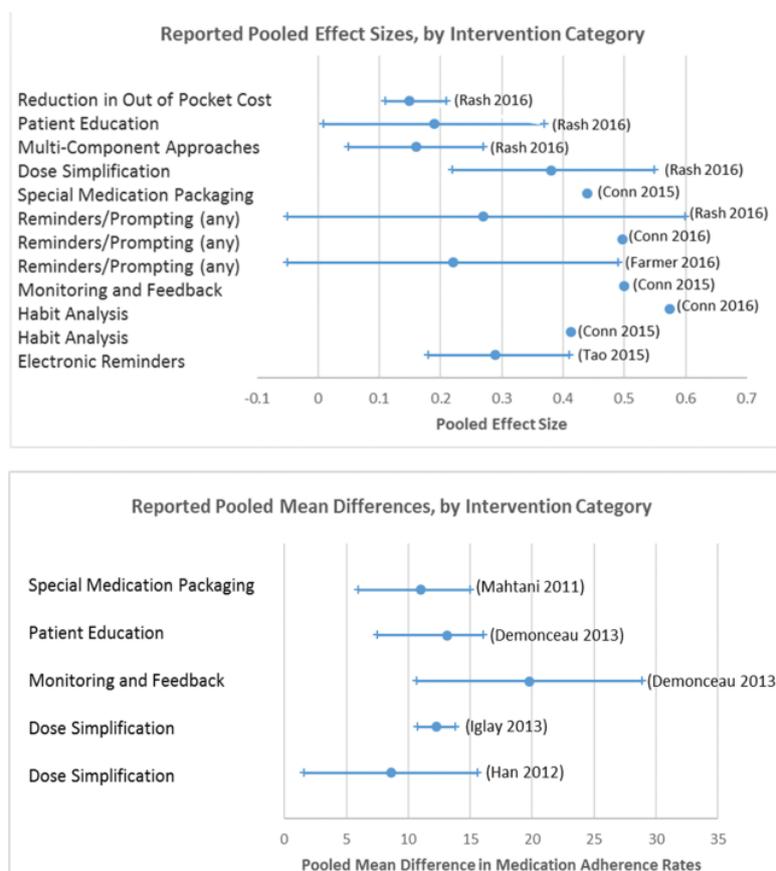


Figura 15. Tamanhos de efeito agrupados relatados e diferenças médias absolutas agrupadas relatadas nas taxas de adesão, por categoria de intervenção

Gwadry-Sridhar, 2013 (8) (grupo de interesse especial de adesão e persistência à medicação ISPOR) conduziram um estudo com o objetivo de revisar sistematicamente as evidências sobre o impacto das intervenções para melhorar a adesão à medicação em adultos prescritos com medicamentos anti-hipertensivos. A maioria das intervenções baseou-se numa ou numa combinação das seguintes estratégias: educação (25 de 97, 25,8%), telecomunicação (18 de 97, 18,6%), entrevistas/visitas (15 de 97, 15,5%), folhetos/correio (14 de 97, 14,4%), lembretes (14 de 97, 14,4%), automonitoramento (12 de 97, 12,4%), estratégias dirigidas pelo provedor (11 de 97, 11,3%), embalagens (10 de 97, 10,3%), grupos de apoio (7 de 97, 8,2%), perfis de prescrição de farmácia (5 de 97, 5,2%) e diários (2 de 97, 2,1%). As intervenções destinadas a melhorar o conhecimento dos pacientes sobre os medicamentos possuem o maior valor clínico potencial para melhorar a adesão à terapia anti-hipertensiva.

Conn, 2015 (9) sintetizaram estudos que avaliaram as intervenções de adesão à medicação em adultos com hipertensão. Os componentes de intervenção mais promissores foram os que vinculam o comportamento de adesão aos hábitos, feedback aos pacientes sobre a adesão, automonitoramento da pressão arterial, uso de caixas de comprimidos e outras embalagens especiais e entrevista motivacional. As intervenções mais eficazes empregaram vários componentes e foram realizadas ao longo de vários dias.

Bochkareva, 2019 (10) fizeram uma revisão abrangente de estudos sobre adesão à terapia anti-hipertensiva na Rússia para determinar metodologias usadas nos estudos e sua capacidade de descrever os determinantes da adesão, entre outras informações. Vários métodos para melhorar a adesão foram estudados, incluindo educação do paciente (melhorou de 1,8 para 3,9 pontos, $p=0,0002$ ou 2,80 para 3,79 pontos, $p<0,0001$ medido pelo MMAS-4), lembretes por telefone ($p<0,0001$), treinamento domiciliar de monitoramento ($p<0,05$) e uso de combinações de dose fixa ($p<0,05$). Os autores apontaram que os principais determinantes da adesão ao tratamento foram as características sociodemográficas, a gravidade da doença e a presença de comorbidade. A educação do paciente e o uso de combinações de medicamentos em dose fixa foram identificados como os mais importantes para melhorar a adesão.

Schroeder, 2004 (11) realizaram uma revisão sistemática para determinar a eficácia de intervenções para aumentar a adesão à medicação para tratamento de hipertensão. A simplificação dos regimes de dosagem aumentou a adesão em 7 de 9 estudos, com um aumento relativo na adesão de 8-19%. As estratégias motivacionais foram parcialmente bem-sucedidas em 10 dos 24 estudos, com aumentos geralmente pequenos na adesão (máximo de 23%). Intervenções complexas comparando mais de uma técnica aumentaram a adesão em 8 dos 18 estudos (variando de 5-41%). Apenas a aplicação de educação do paciente pareceu ser insuficiente. Os autores concluíram que reduzir o número de doses diárias parece ser eficaz em aumentar a adesão à medicação e deve ser tentado como uma estratégia de primeira linha, embora haja até aquele momento menos evidências de um efeito na redução da pressão arterial.

A revisão de Guzman-Tordecilla, 2020 (12) objetivou resumir as evidências sobre a eficácia das intervenções para melhorar a adesão aos medicamentos anti-hipertensivos na América Latina e no Caribe. Entre os estudos identificados, intervenções para aumentar adesão incluiu lembretes, medidas organizacionais e educativas, participação de profissionais de saúde, e melhor estrutura. Os autores concluíram que não foi identificado uma estratégia única para aumentar a adesão farmacológica na América Latina, pois os estudos usaram diferentes estratégias.

Alguns estudos analisaram a utilização de aplicativos de celular, ligações, ou lembretes, para aprimorar a adesão ao tratamento. Apesar da alta heterogeneidade das intervenções, em parte dos estudos foi demonstrado que existe uma tendência dessas ferramentas favorecer o aumento da adesão (13–27).

Intervenções educativas, como comunicação verbal, bem como aquelas autoadministráveis (embalagens, por exemplo) também auxiliam no aumento da adesão (28–33).

Kronish, 2011 (34) teve como objetivo quantificar a associação entre a classe de medicamentos anti-hipertensivos e a adesão em ambientes clínicos. A adesão média agrupada por classe de drogas variou de 28% para β -bloqueadores a 65% para bloqueadores dos receptores da angiotensina II. Houve melhor adesão aos bloqueadores dos receptores da angiotensina II em comparação com os inibidores da enzima conversora de angiotensina (HR, 1,33; 95% intervalo de confiança, 1,13 a 1,57), bloqueadores dos canais de cálcio (HR, 1,57; intervalo de confiança de 95%, 1,38 a 1,79), diuréticos (HR, 1,95; intervalo de confiança de 95%, 1,73 a 2,20) e β -bloqueadores (HR, 2,09; intervalo de confiança de 95%, 1,14 a 3,85). Apesar disso, depois que o viés de publicação foi contabilizado, não houve mais diferenças significativas na adesão entre bloqueadores dos receptores da angiotensina II e inibidores da enzima conversora de angiotensina ou entre diuréticos e β -bloqueadores. O estudo concluiu que houve uma menor

adesão a diuréticos e betabloqueadores e maior adesão a bloqueadores dos receptores da angiotensina II e inibidores da enzima conversora de angiotensina. No entanto, a adesão foi abaixo do ideal, independentemente da classe de medicamentos.

Dessa forma, conclui-se que a aplicação de diferentes medidas e intervenções podem contribuir para um aumento da adesão ao tratamento anti-hipertensivo. Entre essas medidas estão a simplificação terapêutica (uso de combinação fixa por exemplo), educação continuada, mudança de hábitos, incentivo e colaboração de profissionais de saúde, uso de equipamentos ou lembretes eletrônicos e aplicativos de celular, e embalagens.

Os registros identificados foram categorizados de acordo com o tipo de intervenção usada para aprimorar a adesão, em estudos avaliando: 1) combinações fixa versus combinações livres; 2) múltiplas intervenções; 3) equipamentos eletrônicos e lembretes; e 4) outras intervenções. Essas categorias e estudos estão apresentados abaixo e na tabela a seguir.

1) Estudos avaliando adesão ao tratamento comparando combinações fixas versus não fixa

- Kawalec, 2018 (2): metanálise demonstrou uma maior adesão entre aqueles que receberam a combinação fixa odds ratio 2,25 (IC95% 1,09-4,64) e 1,47 (1,23-1,74) considerando definição como proporção de dias cobertos e proporção média de posse de medicamentos.
- Bangalore, 2007 (6): Uma análise de subgrupo dos 4 estudos sobre hipertensão mostrou que a combinação de dose fixa diminuiu o risco de não adesão à medicação em 24% em comparação com a combinação de medicamentos livres regime (risco relativo agrupado 0,76; 95% CI, 0,71-0,81; P <0,0001).
- Du, 2018 (3): A compilação dos estudos em uma metanálise para o desfecho de aderência comparando combinação fixa versus livre foi de uma diferença de média de 14,9% (IC95% 7,3-22,4%); resultado favorável para a combinação fixa.
- Sherrill, 2011 (5): A adesão, medida como a diferença média na taxa de posse de medicamentos, foi estimada em 8% (IC95% 3-13%) maior para pacientes virgens de anti-hipertensivos anteriores e 14% (8-20%) maior para pacientes não virgens para os pacientes que receberam combinação fixa em comparação com pacientes tratados com combinação livre correspondentes (todos pacientes: diferença de média de 13% [IC95% 8-18%]).
- Gupta, 2010 (4): Uma metanálise indicou uma maior adesão entre aqueles que receberam a terapia fixa na comparação com a terapia livre (odds ratio 1,21 [IC95% 1,03-1,43]); aumento de 21%.
- Parati, 2021 (1): 18 de 23 estudos incluídos demonstraram que as combinações fixas melhoraram significativamente a adesão ao tratamento na comparação com as terapias livres.

2) Estudos avaliando múltiplas intervenções no aprimoramento da adesão

- Anderson, 2020 (7): Em uma análise da aderência de acordo com a categoria, foi observado que os maiores efeitos foram com aquelas intervenções relacionadas com análise de hábitos, monitoramento e feedback, lembretes, uso de embalagens especiais.

- Conn, 2015 (9): Os componentes de intervenção mais promissores foram os que vinculam o comportamento de adesão aos hábitos, feedback aos pacientes sobre a adesão, automonitoramento da pressão arterial, uso de caixas de comprimidos e outras embalagens especiais e entrevista motivacional. As intervenções mais eficazes empregaram vários componentes e foram realizadas ao longo de vários dias.
- Ruppap, 2017 (33): No geral, a aplicação das diferentes intervenções melhorou significativamente a aderência (diferença de média =0,32 [IC95% 0,19-0,45]). Em análises exploratórias com moderador, a eficácia das intervenções foi melhor para aquelas de embalagens de medicamentos, mas menos eficaz para aconselhamento de medicamentos, apoio social e intervenções focadas no profissional de saúde. A efetividade da intervenção também esteve relacionada com a presença de comorbidades como diabetes e hiperlipidemia.
- Bochkareva, 2019 (10): Os autores concluíram que os principais determinantes da adesão ao tratamento foram as características sociodemográficas, a gravidade da doença e a presença de comorbidade. A educação do paciente ($p<0,001$), uso de lembretes ($p<0,0001$), treinamento de monitoramento da pressão arterial em domicílio ($p<0,05$), o uso de combinações de medicamentos em dose fixa ($p<0,05$) foram identificados como os mais importantes para melhorar a adesão.
- Gwadry-Sridhar, 2013 (8): A maioria das intervenções baseou-se numa ou numa combinação das seguintes estratégias: educação (25 de 97, 25,8%), telecomunicação (18 de 97, 18,6%), entrevistas/visitas (15 de 97, 15,5%), folhetos/correio (14 de 97, 14,4%), lembretes (14 de 97, 14,4%), automonitoramento (12 de 97, 12,4%), estratégias dirigidas pelo provedor (11 de 97, 11,3%), embalagens (10 de 97, 10,3%), grupos de apoio (7 de 97, 8,2%), perfis de prescrição de farmácia (5 de 97, 5,2%) e diários (2 de 97, 2,1%). As intervenções destinadas a melhorar o conhecimento dos pacientes sobre os medicamentos possuem o maior valor clínico potencial para melhorar a adesão à terapia anti-hipertensiva.
- Guzman-Tordecilla, 2020 (12): Os autores concluíram que não foi identificado uma estratégia única para aumentar a adesão farmacológica na América Latina, pois os estudos usaram diferentes estratégias
- Schroeder, 2004 (11): Em 7 de 9 estudos a simplificação do regime de dose aumentou a aderência de 8-19%. Em 10 de 24 estudos o uso de abordagens motivacionais aumentou a aderência em até 23%. O uso de múltiplas intervenções comparado com apenas uma intervenção teve aumento de aderência em 8 de 18 estudos (5-45%). Apenas o uso de medidas educacionais teve baixo sucesso.
- Onakomaiya, 2022 (31): As intervenções realizadas por pessoal treinado são eficazes na redução da PA e na melhoria da adesão à medicação, principalmente para aquelas realizadas por educadores de saúde, assistentes médicos e farmacêuticos. Além disso, a combinação de ferramentas eletrônicas em saúde com aconselhamento por pessoal treinado tem o potencial de ser mais eficaz do que eletrônicas em saúde ou aconselhamento sozinho e relatar efeitos benéficos na adesão à medicação e controle da pressão arterial.

3) Estudos avaliando o uso de equipamentos eletrônicos e lembretes no aprimoramento da adesão

- Al-Arkee, 2021 (13): Uma metanálise com seis ensaios clínicos indicou que o uso de aplicativos pode favorecer o aumento da adesão (diferença de média de 0,90 [IC95% 0,03-1,78]).
- Cavero-Redondo, 2021 (14): Os aplicativos para smartphone (ligações, e-mails, sites, apps, SMS) melhoraram a adesão à medicação em 45% (risco relativo de 0,55 [IC95% 0,33-0,93]).
- Tam, 2021 e 2022 (16)(17): Esta revisão descobriu que uma intervenção de mensagens de texto foi eficaz no controle da PA, além de aumentarem a adesão (standardized mean difference 0,65; p=0,01).
- Mahtani, 2011 (27): A embalagem de lembrete pode representar um método simples para melhorar a adesão de pacientes com condições selecionadas (porcentagem de comprimidos tomados: diferença de média de 11% [IC95% 6-17%]).
- Xu, 2020 (19): A análise combinada de estudos avaliando a adesão à medicação demonstrou um efeito significativo ($P < 0,001$) a favor do grupo de intervenção (diferença média padrão 0,38, IC 95% 0,26-0,50).
- Kassavou, 2022 (24): O automonitoramento de comportamentos relacionados à hipertensão por meio de aplicativos de smartphone combinado com aconselhamento personalizado tem um efeito modesto, mas potencialmente clinicamente significativo, na redução da pressão arterial; além de aumento da adesão ao tratamento (diferença de média de 0,78 [IC95% 0,22-1,34]).
- Mikulski, 2022(15): A análise das mudanças médias revelou melhorias significativas na adesão à medicação (diferença média padronizada = 0,41, IC 95% = 0,02-0,79, $p = 0,04$). Há evidências de que aplicativos móveis de saúde podem melhorar a adesão à medicação em pacientes com hipertensão.
- Li, 2020 (25): Um total de 16 de 24 estudos relataram melhor adesão à medicação e mudança comportamental nos grupos de intervenção, enquanto 8 não mostraram mudança significativa.
- Xiong, 2018 (18): 12 de 21 estudos encontraram melhorias significativas na adesão com o uso de tecnologias móveis (outros 5 indicaram melhoria, porém não foram resultados estatisticamente significativos).
- Choi, 2020 (20): Dos sete estudos que mediram a pressão arterial em pacientes com hipertensão, cinco estudos relataram que as intervenções baseadas em aplicativos aumentaram significativamente a adesão ao tratamento.
- Etminani, 2020 (35): 6 estudos demonstram melhoria na adesão, enquanto outros 10 reportaram melhoria insignificante.
- Mohammadi, 2018 (26): A revisão mostrou que os aplicativos móveis podem melhorar a condição de pressão arterial individual e a adesão à medicação.
- Christensen, 2009: O monitoramento eletrônico tem sido usado principalmente como uma ferramenta de medição, mas parece ter o potencial de melhorar significativamente o controle da pressão arterial e deve ser usado mais amplamente.

- Gandapur, 2016(22): As evidências atuais (todos os 10 ensaios clínicos, incluindo 3 que avaliaram pacientes com hipertensão) sugerem que estas ferramentas podem melhorar a adesão à medicação em pacientes com doenças cardiovasculares.
- Israfil, 2022 (23): As intervenções de educação em saúde por meio de telefones celulares (SMS, discussão em grupos, aplicativos) têm um efeito positivo significativo no controle da hipertensão na comunidade, mas é necessário considerar a idade do paciente, o nível socioeconômico, as condições de iteração e a capacidade de usar telefones celulares para receber a educação em saúde que será fornecida.

4) Estudos avaliando o uso outras intervenções no aprimoramento da adesão

- Ampofo, 2020 (28): Duas metanálise foram feitas: 1) síntese de 9 estudos considerando dados contínuos de adesão, diferença de média padrão de 0,19 (IC95% 0,03-0,34); 2) síntese de 3 estudos considerando dados dicotômicos de adesão, odds ratio 1,88 (IC95% 0,88, 4,01); ambas com direção favorável a intervenção. Intervenções educativas verbais podem melhorar o conhecimento em saúde e consequente adesão à medicação entre indivíduos com hipertensão.
- Kayyali, 2021 (29): Os resultados revelaram que as intervenções de autogestão (medidas educativas, programas de exercícios, etc) diminuíram significativamente a pressão arterial e aumentaram a autoeficácia e a adesão à medicação (hedge's 1,72 [IC95% 0,44-3,00]; p<0,001) em pacientes idosos com hipertensão.
- Ogedegbe, 2006(30): Seis dos 11 ensaios clínicos randomizados relataram melhora estatisticamente significativa na adesão à medicação; 84% delas foram intervenções complexas envolvendo o uso do monitoramento domiciliar em combinação com outras estratégias de aumento da adesão, como aconselhamento do paciente por enfermeiras, farmacêuticos ou um sistema conectado por telefone; educação paciente; e o uso de lembretes de medicação cronometrados.
- Reeves, 2021 (32): De 20 estudos, 9 demonstraram melhoria significativa da adesão com as intervenções farmacêuticas, e outros 4 melhorias não estatisticamente significativas.
- Kronish, 2011 (34): O estudo concluiu que houve uma menor adesão a diuréticos e betabloqueadores e maior adesão a bloqueadores dos receptores da angiotensina II e inibidores da enzima conversora de angiotensina. No entanto, a adesão foi abaixo do ideal, independentemente da classe de medicamentos.

Tabela 15. Resumo dos estudos incluídos na overview

Autor, ano (referência)	Objetivo	Principais resultados e considerações
Estudos avaliando combinações fixas vs não fixas		
Parati, 2021	Avaliou se a terapia de combinação fixa levou a uma melhor adesão, persistência e melhor controle da pressão arterial em comparação com a terapia de combinação equivalente	<p>-18 de 23 estudos incluídos demonstraram que as combinações fixas melhoraram significativamente a adesão ao tratamento na comparação com as terapias livres.</p> <p>-14 de 16 estudos avaliados reportaram que a combinação fixa aumento significativamente a persistência ou reduziram a descontinuação ao tratamento na comparação com as terapias livres.</p>

	livre em pacientes com hipertensão.	-Os autores concluíram que a terapia com combinação fixa leva a uma melhor adesão e persistência em comparação com a terapia livre e pode levar a um melhor controle da pressão arterial em pacientes com hipertensão.
Kawalec, 2018	Realizar uma avaliação atualizada da eficácia de combinações de dose fixa e combinações de equivalentes livres na terapia anti-hipertensiva.	-Uma metanálise demonstrou uma maior adesão entre aqueles que receberam a combinação fixa odds ratio 2,25 (IC95% 1,09-4,64) e 1,47 (1,23-1,74) considerando definição como proporção de dias cobertos e proporção média de posse de medicamentos. -O tratamento com combinação fixa esteve associado a um aumento da adesão dos pacientes ao esquema de tratamento.
Bangalore, 2007	Analisou o aumento da aderência a partir do uso de combinações fixas em variadas doenças.	Uma análise de subgrupo dos 4 estudos sobre hipertensão mostrou que a combinação de dose fixa diminuiu o risco de não adesão à medicação em 24% em comparação com a combinação de medicamentos livres regime (risco relativo agrupado 0,76; 95% CI, 0,71-0,81; P <0,0001).
Du, 2018	Avaliar sistematicamente o impacto da terapia de combinação de dose fixa na adesão à medicação hipertensiva em comparação com terapias de combinação equivalentes livres.	-A compilação dos estudos em uma metanálise para o desfecho de aderência comparando combinação fixa versus livre foi de uma diferença de média de 14,9% (IC95% 7,3-22,4%); resultado favorável para a combinação fixa. -Os autores concluíram que a metanálise confirmou que a terapia fixa, em comparação com combinações livres equivalentes, foi associada a uma melhor adesão ou persistência da medicação para pacientes com hipertensão.
Sherrill, 2011	Conduziram metanálises para comparar os custos de uso de recursos de saúde, adesão e persistência entre grupos de pacientes que tomam anti-hipertensivos como combinações fixas versus componentes livres equivalentes com base em uma revisão estruturada de estudos publicados	-A adesão, medida como a diferença média na taxa de posse de medicamentos, foi estimada em 8% (IC95% 3-13%) maior para pacientes virgens de anti-hipertensivos anteriores e 14% (8-20%) maior para pacientes não virgens para os pacientes que receberam combinação fixa em comparação com pacientes tratados com combinação livre correspondentes (todos pacientes: diferença de média de 13% [IC95% 8-18%]).
Gupta, 2010	Avaliar a adesão, persistência, controle da pressão arterial e segurança associada a combinação fixa de drogas em comparação com seus componentes livres.	- Uma metanálise indicou uma maior adesão entre aqueles que receberam a terapia fixa na comparação com a terapia livre (odds ratio 1,21 [IC95% 1,03-1,43]); aumento de 21%. -Em comparação com combinações de medicamentos livres, as combinações fixas de agentes anti-hipertensivos estão associadas a uma melhora significativa na adesão e a tendências benéficas não significativas na pressão arterial.
Estudos avaliando múltiplas intervenções		
Anderson, 2020	Sintetizar as evidências de várias revisões sistemáticas que examinam intervenções abordando a não adesão à medicação e discernir diferenças na eficácia por intervenção, paciente e características do estudo.	-Em uma análise da aderência de acordo com a categoria, foi observado que os maiores efeitos foram com aquelas intervenções relacionadas com análise de hábitos, monitoramento e feedback, lembretes, uso de embalagens especiais -Os autores indicaram que os estudos eram de baixa qualidade, mas que apesar disso, apontaram que os gestores de sistema de saúde que buscam melhorar a adesão à medicação devem priorizar as intervenções que foram estudadas e consideradas eficazes para melhorar a adesão do paciente, incluindo simplificação da dose, educação, lembretes e incentivos financeiros.
Bochkareva, 2019	Determinar metodologias usadas nos estudos e sua capacidade de descrever os determinantes da adesão, entre outras informações na Rússia	Os autores concluíram que os principais determinantes da adesão ao tratamento foram as características sociodemográficas, a gravidade da doença e a presença de comorbidade. A educação do paciente (p<0,001), uso de lembretes (p<0,0001), treinamento de monitoramento da pressão arterial em domicílio (p<0,05), o uso de combinações de medicamentos em dose fixa (p<0,05) foram identificados como os mais importantes para melhorar a adesão.
Conn, 2015	Sintetizaram estudos que avaliaram as intervenções de adesão à	Os componentes de intervenção mais promissores foram os que vinculam o comportamento de adesão aos hábitos, feedback aos pacientes sobre a adesão, automonitoramento da pressão arterial, uso de caixas de comprimidos e outras

	medicação em adultos com hipertensão.	embalagens especiais e entrevista motivacional. As intervenções mais eficazes empregaram vários componentes e foram realizadas ao longo de vários dias.
Gwadry-Sridhar, 2013	Revisar sistematicamente as evidências sobre o impacto das intervenções para melhorar a adesão à medicação em adultos prescritos com medicamentos anti-hipertensivos	- A maioria das intervenções baseou-se numa ou numa combinação das seguintes estratégias: educação (25 de 97, 25,8%), telecomunicação (18 de 97, 18,6%), entrevistas/visitas (15 de 97, 15,5%), folhetos/correio (14 de 97, 14,4%), lembretes (14 de 97, 14,4%), automonitoramento (12 de 97, 12,4%), estratégias dirigidas pelo provedor (11 de 97, 11,3%), embalagens (10 de 97, 10,3%), grupos de apoio (7 de 97, 8,2%), perfis de prescrição de farmácia (5 de 97, 5,2%) e diários (2 de 97, 2,1%). -As intervenções destinadas a melhorar o conhecimento dos pacientes sobre os medicamentos possuem o maior valor clínico potencial para melhorar a adesão à terapia anti-hipertensiva.
Guzman-Tordecilla, 2020	Resumir as evidências sobre a eficácia das intervenções para melhorar a adesão aos medicamentos anti-hipertensivos na América Latina e no Caribe	Os autores concluíram que não foi identificado uma estratégia única para aumentar a adesão farmacológica na América Latina, pois os estudos usaram diferentes estratégias
Schroeder, 2004	Determinar a eficácia de intervenções para aumentar a adesão à medicação para tratamento de hipertensão	-Em 7 de 9 estudos a simplificação do regime de dose aumentou a aderência de 8-19%. -Em 10 de 24 estudos o uso de abordagens motivacionais aumentou a aderência em até 23%. -O uso de múltiplas intervenções comparado com apenas uma intervenção teve aumento de aderência em 8 de 18 estudos (5-45%). -Apenas o uso de medidas educacionais teve baixo sucesso. -Os autores concluíram que reduzir o número de doses diárias parece ser eficaz em aumentar a adesão à medicação e deve ser tentado como uma estratégia de primeira linha, embora haja até agora menos evidências de um efeito na redução da pressão arterial.
Onakomaiya, 2022	Identificar estratégias de intervenção que foram eficazes na promoção da adesão à medicação e controle da hipertensão entre grupos raciais/étnicos minoritários nos EUA.	As intervenções realizadas por pessoal treinado são eficazes na redução da PA e na melhoria da adesão à medicação, principalmente para aquelas realizadas por educadores de saúde, assistentes médicos e farmacêuticos. Além disso, a combinação de ferramentas eletrônicas em saúde com aconselhamento por pessoal treinado tem o potencial de ser mais eficaz do que eletrônicas em saúde ou aconselhamento sozinho e relatar efeitos benéficos na adesão à medicação e controle da pressão arterial.
Ruppar, 2017	Realizar uma revisão sistemática de estudos que testaram intervenções para melhorar a adesão entre adultos negros com hipertensão.	-No geral, a aplicação das diferentes intervenções melhorou significativamente a aderência (diferença de média =0,32 [IC95% 0,19-0,45]). -Em análises exploratórias com moderador, a eficácia das intervenções foi melhor para aquelas de embalagens de medicamentos, mas menos eficaz para aconselhamento de medicamentos, apoio social e intervenções focadas no profissional de saúde. A efetividade da intervenção também esteve relacionada com a presença de comorbidades como diabetes e hiperlipidemia.
Estudos avaliando o uso de equipamentos eletrônicos e lembretes		
Al-Arkee, 2021	Avaliar os efeitos de aplicativos móveis de saúde na adesão à medicação e resultados relacionados à saúde em pacientes com doenças cardiovasculares.	-Uma metanálise com seis ensaios clínicos indicou que o uso de aplicativos pode favorecer o aumento da adesão (diferença de média de 0,90 [IC95% 0,03-1,78]). -Os aplicativos tendem a aumentar a adesão à medicação, mas as intervenções variam amplamente em design, conteúdo e entrega.
Cavero-Redondo, 2021	Comparar o efeito de diferentes tipos de intervenções de eletrônicas (telefonemas, telemonitoramento da	Os aplicativos para smartphone (ligações, e-mails, sites, apps, SMS) melhoraram a adesão à medicação em 45% (risco relativo de 0,55 [IC95% 0,33-0,93]).

	pressão arterial, e-mails, site, aplicativo para smartphone, serviço de mensagens curtas e mais de duas intervenções de saúde eletrônica) na redução da pressão sistólica e diastólica pressão arterial, aumentando a adesão ao tratamento medicamentoso.	
Mohammadi, 2018	Avaliar os efeitos potenciais de aplicativos móveis projetados para o gerenciamento da pressão arterial, examinando os estudos relacionados.	A revisão mostrou que os aplicativos móveis podem melhorar a condição de pressão arterial individual e a adesão à medicação.
Tam, 2021 e 2022	Identificar a eficácia de uma intervenção de mensagens de texto no controle da hipertensão com foco específico na dosagem de mensagens de texto e no tipo de intervenções adicionais com mensagens de texto.	Esta revisão descobriu que uma intervenção de mensagens de texto foi eficaz no controle da PA, além de aumentarem a adesão (standardized mean difference 0,65; p=0,01). Sugeriu-se que mensagens de texto unidirecionais entregues semanalmente eram eficazes e exigiam menos recursos.
Mahtani, 2011	Determinar os efeitos de embalagens de lembretes para medicamentos auto-administrados tomados por pelo menos um mês, na adesão e outros resultados.	A embalagem de lembrete pode representar um método simples para melhorar a adesão de pacientes com condições selecionadas (porcentagem de comprimidos tomados: diferença de média de 11% [IC95% 6-17%]).
Li, 2020	Para medir a eficácia da saúde <i>mobile</i> na melhoria da autogestão da hipertensão para adultos.	Um total de 16 de 24 estudos relataram melhor adesão à medicação e mudança comportamental nos grupos de intervenção, enquanto 8 não mostraram mudança significativa. Os resultados desta revisão mostraram melhorias no comportamento de autogestão e adesão à medicação.
Xiong, 2018	Revisar sistematicamente as evidências existentes sobre a eficácia das intervenções de tecnologia móvel de saúde no tratamento da adesão à medicação entre pessoas com hipertensão	-12 de 21 estudos encontraram melhorias significativas na adesão com o uso de tecnologias moveis (outros 5 indicaram melhoria, porém não foram resultados estatisticamente significativos). -Os autores identificaram que as intervenções de tecnologia móvel de saúde melhoraram a adesão à medicação e o controle da pressão arterial entre pessoas com hipertensão.
Xu, 2020	Compilar sistematicamente as evidências disponíveis para determinar o efeito geral de aplicativos de smartphones no controle da pressão arterial, adesão à medicação e mudanças no estilo de vida de pessoas com hipertensão.	A análise combinada de estudos avaliando a adesão à medicação demonstrou um efeito significativo (P <0,001) a favor do grupo de intervenção (diferença média padrão 0,38, IC 95% 0,26-0,50).

Choi, 2020	Resumir e analisar pesquisas sobre intervenções usando aplicativos móveis para pacientes com hipertensão e cardiopatia isquêmica.	Dos sete estudos que mediram a pressão arterial em pacientes com hipertensão, cinco estudos relataram que as intervenções baseadas em aplicativos aumentaram significativamente a adesão ao tratamento.
Christensen, 2009	Revisar sistematicamente a literatura sobre monitoramento eletrônico da adesão do paciente a medicamentos anti-hipertensivos orais autoadministrados.	O monitoramento eletrônico tem sido usado principalmente como uma ferramenta de medição, mas parece ter o potencial de melhorar significativamente o controle da pressão arterial e deve ser usado mais amplamente.
Gandapur, 2016	Revisar o papel das ferramentas de saúde móvel para melhorar a adesão à medicação em pacientes com doença cardiovascular.	As evidências atuais (todos os 10 ensaios clínicos, incluindo 3 que avaliaram pacientes com hipertensão) sugerem que estas ferramentas podem melhorar a adesão à medicação em pacientes com doenças cardiovasculares.
Israfil, 2022	Sintetizar os resultados da pesquisa sobre o efeito das intervenções de educação em saúde por telefone celular em pacientes hipertensos.	As intervenções de educação em saúde por meio de telefones celulares (SMS, discussão em grupos, aplicativos) têm um efeito positivo significativo no controle da hipertensão na comunidade, mas é necessário considerar a idade do paciente, o nível socioeconômico, as condições de iteração e a capacidade de usar telefones celulares para receber a educação em saúde que será fornecida.
Kassavou, 2022	Avalia até que ponto o automonitoramento do comportamento de saúde baseado em aplicativo de smartphone suporta reduções na pressão arterial e mudanças nos comportamentos relacionados à hipertensão.	O automonitoramento de comportamentos relacionados à hipertensão por meio de aplicativos de smartphone combinado com aconselhamento personalizado tem um efeito modesto, mas potencialmente clinicamente significativo, na redução da pressão arterial; além de aumento da adesão ao tratamento (diferença de média de 0,78 [IC95% 0,22-1,34]).
Mikulski, 2022	Analisar os impactos dos aplicativos de saúde na adesão medicamentosa de hipertensos e compreender os fatores subjacentes.	A análise das mudanças médias revelou melhorias significativas na adesão à medicação (diferença média padronizada = 0,41, IC 95% = 0,02-0,79, p = 0,04). Há evidências de que aplicativos móveis de saúde podem melhorar a adesão à medicação em pacientes com hipertensão.
Etminani, 2020	Avaliar o impacto da intervenção digital na melhoria da aderência e pressão sanguínea entre pacientes com hipertensão nos últimos 10 anos.	-6 estudos demonstram melhoria na adesão, enquanto outros 10 reportaram melhoria insignificante. -Esta revisão destaca a necessidade de projetar intervenções digitais multifacetadas que possam ser personalizadas de acordo com os comportamentos do paciente.
Outros estudos		
Kronish, 2011	Quantificar a associação entre a classe de medicamentos anti-hipertensivos e a adesão em ambientes clínicos	- Houve melhor adesão aos bloqueadores dos receptores da angiotensina II em comparação com os inibidores da enzima conversora de angiotensina (hazard ratio, 1,33; intervalo de confiança de 95%, 1,13 a 1,57), bloqueadores dos canais de cálcio (HR, 1,57; intervalo de confiança de 95%, 1,38 a 1,79), diuréticos (HR, 1,95; intervalo de confiança de 95%, 1,73 a 2,20) e β-bloqueadores (HR, 2,09; intervalo de confiança de 95%, 1,14 a 3,85). -Depois que o viés de publicação foi contabilizado, não houve mais diferenças significativas na adesão entre bloqueadores dos receptores da angiotensina II e

		<p>inibidores da enzima conversora de angiotensina (hazard ratio 1,10; IC95% 0,94-1,30) ou entre diuréticos e β-bloqueadores (HR, 1,13 IC95% 0,89-1,44).</p> <p>- O estudo concluiu que houve uma menor adesão a diuréticos e betabloqueadores e maior adesão a bloqueadores dos receptores da angiotensina II e inibidores da enzima conversora de angiotensina. No entanto, a adesão foi abaixo do ideal, independentemente da classe de medicamentos.</p>
Ampofo, 2020	Examinar o efeito de intervenções educativas na melhoria da adesão à medicação entre pacientes com hipertensão.	<p>-Duas metanálise foram feitas: 1) síntese de 9 estudos considerando dados contínuos de adesão, diferença de média padrão de 0,19 (IC95% 0,03-0,34); 2) síntese de 3 estudos considerando dados dicotômicos de adesão, odds ratio 1,88 (IC95% 0,88, 4,01); ambas com direção favorável a intervenção.</p> <p>-Intervenções educativas verbais podem melhorar o conhecimento em saúde e consequente adesão à medicação entre indivíduos com hipertensão.</p>
Kayali, 2021	Avaliar os efeitos das intervenções de autogestão na pressão arterial sistólica, diastólica, autoeficácia, adesão à medicação e índice de massa corporal em idosos com hipertensão	Os resultados revelaram que as intervenções de autogestão (medidas educativas, programas de exercícios, etc) diminuíram significativamente a pressão arterial e aumentaram a autoeficácia e a adesão à medicação (hedge's 1,72 [IC95% 0,44-3,00]; p<0,001) em pacientes idosos com hipertensão.
Ogedegbe, 2006	Os autores realizaram uma revisão sistemática da literatura publicada sobre os efeitos da monitorização residencial da pressão arterial na adesão à medicação	Seis dos 11 ensaios clínicos randomizados relataram melhora estatisticamente significativa na adesão à medicação; 84% delas foram intervenções complexas envolvendo o uso do monitoramento domiciliar em combinação com outras estratégias de aumento da adesão, como aconselhamento do paciente por enfermeiras, farmacêuticos ou um sistema conectado por telefone; educação paciente; e o uso de lembretes de medicação cronometrados.
Reeves, 2021	Analisar a eficácia das intervenções farmacêuticas para melhorar o controle da pressão arterial e a adesão à medicação em pacientes com hipertensão	<p>-De 20 estudos, 9 demonstraram melhora significativa da adesão com as intervenções farmacêuticas, e outros 4 melhorias não estatisticamente significativas.</p> <p>-Intervenções farmacêuticas podem melhorar o controle da pressão arterial e a adesão à medicação por meio de educação, aconselhamento ou uma combinação de ambos.</p>

Referências

1. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, Cushman WC, Wang J. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2018/01/19. 2021;77(2):692–705.
2. Kawalec P, Holko P, Gawin M, Pilc A. Effectiveness of fixed-dose combination therapy in hypertension: systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2018/08/30. 2018;14(5):1125–36.
3. Du LP, Cheng ZW, Zhang YX, Li Y, Mei D. The impact of fixed-dose combination versus free-equivalent combination therapies on adherence for hypertension: a meta-analysis. *J Clin Hypertens*. 2018/04/28. 2018;20(5):902–7.
4. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2009/12/23. 2010;55(2):399–407.
5. Sherrill B, Halpern M, Khan S, Zhang J, Panjabi S. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. *J Clin Hypertens*. 2011/12/07. 2011;13(12):898–909.
6. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007/08/07. 2007;120(8):713–9.
7. Anderson LJ, Nuckols TK, Coles C, Le MM, Schnipper JL, Shane R, et al. A systematic overview of systematic reviews evaluating medication adherence interventions. *Am J Heal Syst Pharm*. 2020/01/05. 2020;77(2):138–47.
8. Gwady-Sridhar FH, Manias E, Lal L, Salas M, Hughes DA, Ratzki-Leewing A, et al. Impact of interventions on medication adherence and blood pressure control in patients with essential hypertension: a systematic review by the ISPOR medication adherence and persistence special interest group. *J Adv Nurs*. 2022/03/05. 2013;16(5):863–71.

9. Conn VS, Ruppap TM, Chase JA, Enriquez M, Cooper PS. Interventions to Improve Medication Adherence in Hypertensive Patients: Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Hypertens Rep.* 2015/11/13. 2015;17(12):94.
10. Bochkareva E V, Butina EK, Kim I V. Adherence to antihypertensive medication in Russia: a scoping review of studies on levels, determinants and intervention strategies published between 2000 and 2017. 2020/11/14. 2019;77:43.
11. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2004/04/14. 2004;164(7):722–32.
12. Guzman-Tordecilla DN, Bernal García A, Rodríguez I. Interventions to increase the pharmacological adherence on arterial hypertension in Latin America: a systematic review. *Int J Public Heal.* 2019/12/11. 2020;65(1):55–64.
13. Al-Arkee S, Mason J. Mobile Apps to Improve Medication Adherence in Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-analysis. 2021;23(5):e24190.
14. Cavero-Redondo I, Saz-Lara A, Sequí-Dominguez I, Gómez-Guijarro MD, Ruiz-Grao MC, Martínez-Vizcaino V, et al. Comparative effect of eHealth interventions on hypertension management-related outcomes: A network meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2021/10/04. 2021;124:104085.
15. Mikulski BS, Bellei EA, Biduski D, De Marchi ACB. Mobile Health Applications and Medication Adherence of Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Prev Med.* 2013/03/132021/12/30. 2022;62(4):626–34.
16. Tam HL. Effectiveness of Text Messaging Interventions on Blood Pressure Control Among Patients With Hypertension: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Pharm Pr.* 2020/02/19. 2021;9(9):e24527.
17. Tam HL. Integration of text messaging interventions into hypertension management among older adults: A systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig.* 2022/10/01. 2022;19(1):16–27.
18. Xiong S, Berkhouse H, Schooler M, Pu W, Sun A, Gong E, et al. Effectiveness of mHealth Interventions in Improving Medication Adherence Among People with Hypertension: a Systematic Review. *Curr Hypertens Rep.* 2013/10/26. 2018;20(10):86.
19. Xu H. The Effect of Smartphone App-Based Interventions for Patients With Hypertension: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res.* 2021/05/26. 2020;8(10):e21759.
20. Choi JY, Choi H, Seomun G, Kim EJ. Mobile-Application-Based Interventions for Patients With Hypertension and Ischemic Heart Disease: A Systematic Review. *J Nurs Res.* 2020/06/06. 2020;28(5):e117.
21. Christensen A, Osterberg LG, Hansen EH. Electronic monitoring of patient adherence to oral antihypertensive medical treatment: a systematic review. *J Hypertens.* 2009/05/29. 2009;27(8):1540–51.
22. Gandapur Y, Kianoush S, Kelli HM, Misra S, Urrea B, Blaha MJ, et al. The role of mHealth for improving medication adherence in patients with cardiovascular disease: a systematic review. *Eur Hear J Qual Care Clin Outcomes.* 2018/11/07. 2016;2(4):237–44.
23. Israfil I, Kusnanto K, Yusuf A, Efendi F. The effect of health education intervention through mobile phone on hypertension patients : A systematic review. *Med J Malaysia.* 2022/03/27. 2022;77(2):232–6.
24. Kassavou A, Wang M. The Association Between Smartphone App-Based Self-monitoring of Hypertension-Related Behaviors and Reductions in High Blood Pressure: Systematic Review and Meta-analysis. 2014/03/13. 2022;10(7):e34767.
25. Li R, Liang N. The Effectiveness of Self-Management of Hypertension in Adults Using Mobile Health: Systematic Review and Meta-Analysis. 2021/01/05. 2020;8(3):e17776.
26. Mohammadi R, Ayatollahi Tafti M, Hoveidamaneh S, Ghanavati R, Pournik O. Reflection on Mobile Applications for Blood Pressure Management: A Systematic Review on Potential Effects and Initiatives. *Stud Heal Technol Inf.* 2020/07/29. 2018;247:306–10.
27. Mahtani KR, Heneghan CJ, Glasziou PP, Perera R. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011/09/09. 2011;(9):Cd005025.
28. Ampofo AG, Khan E, Ibitoye MB. Understanding the role of educational interventions on medication adherence in hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Hear Lung.* 2020/08/28. 2020;49(5):537–47.
29. Kayyali R, Van Truong P. Effects of self-management programs on blood pressure, self-efficacy, medication adherence and body mass index in older adults with hypertension: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharm.* 2020/08/08. 2021;27(2):e12920.
30. Ogedegbe G, Schoenthaler A. A systematic review of the effects of home blood pressure monitoring on medication adherence. *Adv Nutr.* 2021/01/292006/03/09. 2006;8(3):174–80.
31. Onakomaiya D, Cooper C, Barber A, Roberts T, Gyamfi J, Zanowiak J, et al. Strategies to Improve Medication Adherence and Blood Pressure Among Racial/Ethnic Minority Populations: A Scoping Review of the Literature from 2017 to 2021. 2019/01/03. 2022;
32. Reeves L, Robinson K, McClelland T, Adedoyin CA, Broeseker A, Adunlin G. Pharmacist Interventions in the Management of Blood Pressure Control and Adherence to Antihypertensive Medications: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *BMJ Open.* 2019/04/13. 2021;34(3):480–92.
33. Ruppap TM, Dunbar-Jacob JM, Mehr DR, Lewis L, Conn VS. Medication adherence interventions among hypertensive black adults: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2017/01/21. 2017;35(6):1145–54.
34. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, Ogedegbe G, Falzon L, Mann DM. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation.* 2011/04/06. 2011;123(15):1611–21.
35. Etmnani K. How Behavior Change Strategies are Used to Design Digital Interventions to Improve Medication Adherence and Blood Pressure Among Patients With Hypertension: Systematic Review. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2022/03/03. 2020;22(4):e17201.

II) Análise de impacto orçamentário: análises adicionais

Foi realizada uma análise para estimar o impacto orçamentário decorrente de uma possível incorporação da clortalidona, em comparação com hidroclorotiazida, diurético constante na Rename, para o tratamento de adultos com controle inadequado da pressão arterial no SUS (ou seja, buscando aumentar o arsenal terapêutico disponível no SUS, e não de exclusão da hidroclorotiazida).

No cenário atual foi considerada apenas a hidroclorotiazida (monoterapia). No cenário alternativo, foi considerado esse medicamento, juntamente com a introdução da clortalidona. O Market share do cenário atual foi estimado com base no volume de compras obtidos a partir de dados do Banco de Preços em Saúde (BPS). Para o cenário alternativo, o market share foi construído com a colaboração de um grupo de especialistas. Para o cenário alternativo, foram estabelecidas duas distribuições, sendo uma considerada conservadora e outra agressiva.

Tabela 16. Market share do cenário atual utilizado na AIO

Medicamentos	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
hidroclorotiazida	100%	100%	100%	100%	100%
Clortalidona	0%	0%	0%	0%	0%

Tabela 17. Market share do cenário alternativo conservador utilizado na AIO

Medicamentos	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
hidroclorotiazida	95,0%	90,0%	85,0%	80,0%	75,0%
Clortalidona	5,0%	10,0%	15,0%	20,0%	25,0%

Tabela 18. Market share do cenário alternativo agressivo utilizado na AIO

Medicamentos	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
hidroclorotiazida	90,0%	80,0%	70,0%	60,0%	50,0%
Clortalidona	10,0%	20,0%	30,0%	40,0%	50,0%

A população elegível foi estimada a partir de demanda aferida do consumo dos referidos medicamentos no SUS. No ano de 2021, estimou-se que 9.025.655 usuários utilizavam hidroclorotiazida no SUS. A partir de dados da literatura, estimou-se que o uso de drogas anti-hipertensivas em monoterapia foi de 42% (min: 28%; max: 58%) (referências: Picon et al. Hypertension Management in Brazil: Usual Practice in Primary Care—A Meta-Analysis. Int J Hypertens. 2017; Mengue et al. Access to and use of high blood pressure medications in Brazil. Rev Saude Publica. 2016).

O número de pacientes estimados para uso no primeiro ano de análise está apresentado abaixo. Para os demais anos, o número de pacientes foi calculado com base na tendência de uso de hidroclorotiazida para os anos posteriores, considerando a os dados de consumo disponíveis nos anos de 2019 a 2021.

Tabela 19. População elegível

Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
3.790.775	3.978.366	4.135.285	4.312.652	4.476.387

Para esta análise, foram considerados apenas os custos de aquisição dos medicamentos. A dose considerada para cálculo foi de 25 mg de clortalidona e 50 mg de hidroclorotiazida (doses máximas recomendadas nas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020; Barroso et al. (2020). Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):516-658). A seguir são apresentados os custos utilizados no modelo.

Tabela 20. Custos utilizados na análise de impacto orçamentário

Alternativa	Dose diária considerada (em mg)	Valor da unidade em R\$ (por comprimido)	Custo anual em R\$
Hidroclorotiazida (comprimido de 25 mg)	50	0,027	19,71
Clortalidona (comprimido de 25 mg)	25	0,17	62,05

*Base SIASG, compras administrativas, dez-2020 a jun-2022 (média ponderada).

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) realizada é multivariada por simulações de coorte de Monte Carlo de segunda ordem (1.000 interações). Os resultados estão expressos como intervalo de confiança. Nesta análise foram variados os custos dos medicamentos, considerando variações entre os valores mínimos e máximos, e a população em uso de combinações duplas, apresentados anteriormente.

Os demais parâmetros utilizados na análise seguiram o mesmo racional das informações originalmente apresentadas no material suplementar 3.

Utilizando os dados apresentados anteriormente, observa-se que uma possível incorporação de clortalidona no SUS teria como resultado um custo incremental positivo. No cenário alternativo conservador, o impacto orçamentário inicia em R\$ 8 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 47 milhões no quinto ano de análise, totalizando 135 milhões em cinco anos. Considerando o cenário alternativo agressivo, o impacto orçamentário varia entre R\$ 16 milhões no primeiro ano e R\$ 94 milhões no quinto ano de análise (total de 270 milhões em cinco anos).

Tabela 21. Resultados do cenário alternativo e da análise de sensibilidade (market share proposto conservador)

	Custos (R\$)					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário Atual	74.716.177,22	78.413.591,10	81.506.471,95	85.002.374,82	88.229.596,34	407.868.211,43
Cenário alternativo	82.741.248,11	95.257.992,15	107.769.668,47	121.521.913,63	135.612.157,34	542.902.979,69

Impacto incremental	8.025.070,89	16.844.401,05	26.263.196,52	36.519.538,81	47.382.561,00	135.034.768,26
Intervalo de confiança (min; max)	4.972.757; 10.905.671	10.437.680; 22.890.702	16.274.063; 35.690.376	22.629.435 ; 49.628.235	29.360.737; 64.390.541	-

Tabela 22. Resultados do cenário alternativo da análise de sensibilidade (market share proposto agressivo)

Custos (R\$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário Atual	74.716.177,22	78.413.591,10	81.506.471,95	85.002.374,82	88.229.596,34	407.868.211,43
Cenário alternativo	90.766.318,99	112.102.393,20	134.032.864,98	158.041.452,44	182.994.718,34	677.937.747,96
Impacto incremental	16.050.141,77	33.688.802,10	52.526.393,03	73.039.077,62	94.765.122,00	270.069.536,53
Intervalo de confiança (min; max)	10.551..311; 21.769.457	22.146.909; 45.693.486	34.530.680; 71.243.674	48.015.652; 99.065.859	62.298.283 ; 128.533.773	-

14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Aos 03 (três) dias do mês de maio de 2023, reuniu-se o Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no Sistema Único de Saúde – Conitec, regulamentada pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação de clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado com monoterapia no Sistema Único de Saúde (Registro de deliberação nº 820/2023).

15. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 33, DE 28 DE JUNHO DE 2023

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado com monoterapia.

Ref.: 25000.151192/2022-66, 0034324011.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE - SUBSTITUTO DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado com monoterapia.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

LEANDRO PINHEIRO SAFATLE

16. REFERÊNCIAS

1. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018 Mar 22;4:18014. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29565029>
2. Silva, Elcimary Cristina et al. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados em homens e mulheres residentes em municípios da Amazônia Legal. *Revista Brasileira de Epidemiologia* [online]. 2016, v. 19, n. 01 [Acessado 26 Maio 2022] , .
3. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet* [Internet]. 2021 Sep 11;398(10304):957–80. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)
4. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(3):516-658.
5. Germino FW. The management and treatment of hypertension. *Clin Cornerstone*. 2009;9 Suppl 3:S27-33.
6. Oparil S, Schmieder RE. New approaches in the treatment of hypertension. *Circ Res*. 2015 Mar;116(6):1074–95.
7. OPAS. HEARTS - Evidências: protocolos de tratamento baseados em evidências. 2019;48.
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep;39(33):3021–104.
9. Kjeldsen S, Feldman RD, Lisheng L, Mourad J-J, Chiang C-E, Zhang W, et al. Updated National and International Hypertension Guidelines: A Review of Current Recommendations. *Drugs*. 2014 Nov;74(17):2033–51.
10. World Health Organization (WHO). Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. Geneva; 2021. p. 61.
11. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Pr. Hypertension. 2018 Jun;71(6):1269–324.
12. Shah SJ, Stafford RS. Current Trends of Hypertension Treatment in the United States. *Am J Hypertens* [Internet]. 2017 Oct 1;30(10):1008–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28531239>
13. Nilson EAF, Andrade R da CS, de Brito DA, de Oliveira ML. Costs attributable to obesity, hypertension, and diabetes in the Unified Health System, Brazil, 2018. *Costos atribuibles a la*

obesidad, la hipertensión y la diabetes en el Sistema Único de Salud de Brasil, 2018 TT - Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. Rev Panam Salud Publica [Internet]. 2020 Apr 10;44:e32–e32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32284708>

14. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa AD de M, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. Arq Bras Cardiol. 2021 Mar;116(3):516–658.

15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). CLORDILON (bula). Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000184279916/?substancia=3300&situacaoRegistro=V>

16. Pareek AK, Messerli FH, Chandurkar NB, Dharmadhikari SK, Godbole A V, Kshirsagar PP, et al. Efficacy of Low-Dose Chlorthalidone and Hydrochlorothiazide as Assessed by 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring. J Am Coll Cardiol. 2016/01/30. 2016;67(4):379–89.

17. Franco RJ, Sampaio M, Balbi AL, Martin LC, Luna RL. [An open comparative study of captopril + hydrochlorothiazide versus chlorthalidone for the treatment of mild and moderate primary hypertension]. Arq Bras Cardiol. 1992/11/01. 1992;59(5):423–7.

18. Grimm Jr. RH, Black H, Rowen R, Lewin A, Shi H, Ghadanfar M. Amlodipine versus chlorthalidone versus placebo in the treatment of stage I isolated systolic hypertension. Am J Hypertens. 2002/02/05. 2002;15(1 Pt 1):31–6.

19. Vakil D, Zinonos S, Kostis JB. Monotherapy treatment with chlorthalidone or amlodipine in the systolic blood pressure intervention trial (SPRINT). 2021;23(7):1335–43.

20. Bateman DN, Dean CR, Mucklow JC. Atenolol and chlorthalidone in combination for hypertension. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 1979;7(4):357–63. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L9140088&from=export>

21. Grell GA, Forrester TE, Alleyne GA. Comparison of the effectiveness of a beta blocker (atenolol) and a diuretic (chlorthalidone) in black hypertensive patients. South Med J. 1984/12/01. 1984;77(12):1524–9.

22. Seedat YK. Trial of atenolol and chlorthalidone for hypertension in black South Africans. Br Med J. 1980/11/08. 1980;281(6250):1241–3.

23. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. Hypertension. 2006/01/25. 2006;47(3):352–8.

24. Finnerty Jr. FA. A double-blind study of chlorthalidone and hydrochlorothiazide in an outpatient population of moderate hypertensives. Angiology. 1976/12/01. 1976;27(12):738–44.

25. Salvetti A, Magagna A, Innocenti P, Ponzanelli F, Cagianelli A, Cipriani M, et al. The combination of chlorthalidone with nifedipine does not exert an additive antihypertensive effect in essential hypertensives: a crossover multicenter study. J Cardiovasc Pharmacol. 1991/02/01. 1991;17(2):332–5.

26. Ferrara LA, de Simone G, Mancini M, Fasano ML, Pasanisi F, Vallone G. Changes in left

- ventricular mass during a double-blind study with chlorthalidone and slow-release nifedipine. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984/01/01. 1984;27(5):525–8.
27. Kreeft JH, Larochelle P, Ogilvie RI. Comparison of chlorthalidone and spironolactone in low--renin essential hypertension. *Can Med Assoc J*. 1983/01/01. 1983;128(1):31–4.
28. Menon D V, Arbique D, Wang Z, Adams-Huet B, Auchus RJ, Vongpatanasin W. Differential effects of chlorthalidone versus spironolactone on muscle sympathetic nerve activity in hypertensive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009/01/23. 2009;94(4):1361–6.
29. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun;328(7454):1490–0.
30. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2016 Mar;387(10022):957–67.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial sistêmica. 2013.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022.
33. Ministério da Saúde. Hipertensão (pressão alta). Medicamentos ofertados gratuitamente no SUS para hipertensão. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hipertensao-pressao-alta-1/hipertensao-pressao-alta>
34. Mengue, Sotero Serrate et al. Access to and use of high blood pressure medications in Brazil. *Revista de Saúde Pública* [online]. 2016, v. 50, suppl 2 [Acessado 18 Julho 2022] , 8s.
35. Picon R V, Dias-da-Costa JS, Fuchs FD, Olinto MTA, Choudhry NK, Fuchs SC. Hypertension Management in Brazil: Usual Practice in Primary Care—A Meta-Analysis. Katsuya T, editor. *Int J Hypertens* [Internet]. 2017;2017:1274168. Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/1274168>
36. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população. 2022.
37. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, Machado CA, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq. Bras. Cardiol*. 2021;116(3):516-658.
38. Lopes RD, Barroso WKS, Brandao AA, Barbosa ECD, Malachias MVB, Gomes MM, et al. The First Brazilian Registry of Hypertension. Vol. 205, *American heart journal*. United States; 2018. p. 154–7.

Parecer técnico científico

Clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado com monoterapia

Brasília - DF

2023

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação de incorporação do clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de elaboração do PCDT de Hipertensão Arterial Sistêmica. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). O objetivo do presente relatório é a avaliação da eficácia, efetividade e segurança da clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado com monoterapia.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: Clortalidona é eficaz e segura para adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado com monoterapia?

População-alvo: Adultos com hipertensão arterial sistêmica e controle inadequado com monoterapia prévia em qualquer dose

Tecnologia: Clortalidona

Comparador: Todas as opções disponíveis no SUS em monoterapia ou combinação livre de medicamentos.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Foram realizadas buscas nas plataformas PubMed, Embase e Cochrane Library, considerando revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados avaliando o uso de clortalidona em comparação com alternativas disponíveis no SUS. Os registros selecionados tiveram os dados extraídos segundo características dos estudos e dos participantes, desfechos e resultados. A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (ECR) foi conduzida utilizando-se os critérios de risco de viés sugeridos pela *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0). A avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações do GRADE.

Síntese das evidências: Foram encontradas 2400 publicações após a remoção de duplicatas, sendo incluídos 13 ensaios clínicos randomizados após o processo de triagem. Esses estudos apresentaram, no geral, um risco de viés alto. A maioria dos estudos comparou o uso de clortalidona versus atenolol ou hidroclorotiazida, enquanto outros compararam versus nifedipino, captopril + hidroclorotiazida, anlodipino e espironolactona. A partir dos resultados individuais dos estudos, e da síntese qualitativa, foi possível observar, no geral, um desempenho de eficácia similar na comparação de clortalidona versus os comparadores (meta terapêutica para pressão arterial, variação da pressão arterial, entre outros). Apenas dois estudos reportaram maior eficácia dos comparadores em questão (nifedipino e anlodipino), e indicaram maior eficácia destes em relação a variação da pressão arterial. Em relação aos desfechos de segurança mensurados (eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos) no geral não foi indicado uma diferença na comparação entre clortalidona e os demais comparadores.

4. CONTEXTO

4.1 Objetivo do parecer técnico-científico

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança da clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado da pressão arterial com monoterapia, como parte do processo de elaboração do PCDT de Hipertensão Arterial junto ao Ministério da Saúde.

5. PERGUNTA DE PESQUISA

O uso de clortalidona é eficaz e segura para adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado da pressão arterial com monoterapia?

Tabela 23. Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e outcomes [desfechos]).

População	Adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado da pressão arterial com monoterapia prévia em qualquer dose ¹
Intervenção (tecnologia)	Clortalidona (monoterapia)
Comparação	Todas as opções disponíveis no SUS em monoterapia ou combinação de medicamentos
Desfechos (Outcomes)	<u>Primários:</u> Variação da pressão arterial sistólica de consultório e ambulatorial Variação da pressão arterial diastólica de consultório e ambulatorial Morte devido a evento cardiovascular Eventos cardiovasculares maiores Progressão de doença renal crônica para necessidade de diálise Mortalidade geral Pacientes que alcançam a meta terapêutica para pressão arterial <u>Secundários:</u> Pacientes com eventos adversos Pacientes com eventos adversos graves Descontinuação por evento adverso Variação da adesão terapêutica Pacientes que passam a aderir
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) e ensaios clínicos randomizados.

¹ No caso de evidência clínica suficiente não ser encontrada para essa população, foi considerada literatura com características mais abrangentes. Neste caso, evidência mais abrangente poderá ser incluída na revisão sistemática, mas a pergunta GRADE e população elegível da AIO permanece como a definida aqui (população elegível).

5.1 População

A população priorizada neste PTC é de adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado da pressão arterial com monoterapia prévia em qualquer dose. No caso de evidência clínica suficiente não ser encontrada para essa população, foi considerada literatura com características mais amplas. Neste caso, evidência mais abrangente poderia ser incluída na revisão sistemática, mas a pergunta GRADE e população elegível da AIO permaneceriam como a definida aqui (população elegível).

5.2 Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é clortalidona (monoterapia).

5.3 Comparador

Os comparadores avaliados neste PTC são todas as opções disponíveis no SUS em monoterapia ou combinação de medicamentos.

Estão ofertados no SUS para hipertensão os medicamentos listados abaixo (1):

- Anlodipino (ANL)
- Atenolol (ATE)
- Captopril (CAP)
- Cloridrato de propranolol (PRO)
- Enalapril (ENL)
- Espironolactona (ESP)
- Hidralazina (HID)
- Hidroclorotiazida (HCTZ)
- Losartana potássica (LOS)
- Metoprolol (MET)
- Nifedipino (NIF)

5.4 Desfechos

Os desfechos foram divididos em duas categorias: primários e secundários, considerando o preconizado nas diretrizes de PTC (i.e., não se refere à classificação de primário e secundária realizada em cada estudo incluído).

Os desfechos primários alvos deste PTC foram: 1) Variação da pressão arterial sistólica de consultório e ambulatorial, 2) Variação da pressão arterial diastólica de consultório e ambulatorial, 3) Morte devido a evento cardiovascular, 4) Eventos cardiovasculares maiores, 5) Progressão de doença renal crônica para necessidade de diálise, 6) Mortalidade geral, e 7) Pacientes que alcançam a meta terapêutica para pressão arterial.

Os desfechos secundários alvos deste PTC foram: 1) pacientes com eventos adversos, 2) Pacientes com eventos adversos graves, 3) Descontinuação por evento adverso, 4) Variação da adesão terapêutica, 5) Pacientes que passam a aderir.

Estudos que trouxeram outros desfechos relacionados a pressão arterial sistólica e diastólica, porém que não especificaram o local de coleta, também foram incluídos.

5.5 Tipos de estudo

Foram considerados neste PTC revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) e ensaios clínicos randomizados (ECR). Ainda que a pergunta de pesquisa tenha considerado adesão terapêutica e para estes desfechos, estudos observacionais sejam preferíveis, em mapeamento prévio da literatura não foram identificados estudos observacionais relevantes para as comparações de interesse, de forma, que os mesmos não foram considerados na busca de estudos.

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

6.1. Termos de busca e bases de dados

A tabela a seguir detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas. Destaca-se que esta foi uma estratégia de busca ampla e buscou atender a elaboração de outros PTC com a mesma finalidade deste, porém avaliando intervenções diferentes. A busca foi realizada nas bases PubMed, Embase e Cochrane Library em abril de 2022. Foram incluídos apenas artigos escritos em caracteres romanos, completos, e publicados, independentemente da data de publicação.

Tabela 24. Estratégia de busca nas plataformas consultadas em abril de 2022.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
PubMed	<p>#1 Hypertension [MeSH] OR Hypertension [TIAB] OR (“Blood Pressure” [TIAB] AND “high” [TIAB]) OR (“Blood Pressures” [TIAB] AND “high” [TIAB]) OR (“Diastolic Pressure” [TIAB] AND “high” [TIAB]) OR (“Systolic Pressure” [TIAB] AND “high” [TIAB]) OR ((high [TIAB] OR increased [TIAB] OR elevated [TIAB]) AND pressur* [TIAB]) OR “blood preasur*” [TIAB]</p> <p>#2 hydrochlorothiazide, losartan drug combination [Supplementary Concept] OR (hydrochlorothiazide – losartan) OR (“HCTZ” [TIAB] OR Hydrochlorothiazide [TIAB] OR HydroDIURIL [TIAB] OR Dichlothiazide [TIAB] OR Dihydrochlorothiazide [TIAB] OR Oretic [TIAB] OR Sectrazide [TIAB] OR Esidrix [TIAB] OR Esidrex [TIAB] OR Hypothiazide [TIAB]) AND (losartan [TIAB] OR Cozaar [TIAB]))</p> <p>#3 (benazepril [Supplementary Concept] AND amlodipine [MeSH]) OR ((benazepril [TIAB] OR Labopal [TIAB] OR Lotensin [TIAB] OR Cibacène [TIAB] OR Cibacen [TIAB] OR Briem [TIAB]) AND (amlodipine [TIAB] OR Amlodis [TIAB] OR Astudal [TIAB] OR Norvasc [TIAB] OR Istin [TIAB] OR Amlor [TIAB]))</p> <p>#4 benazepril [Supplementary Concept] OR benazepril [TIAB] OR Labopal [TIAB] OR Lotensin [TIAB] OR Cibacène [TIAB] OR Cibacen [TIAB] OR Briem [TIAB]</p> <p>#5 Chlorthalidone [MeSH] OR Chlorthalidone [TIAB] OR Hygroton [TIAB] OR Thalitone [TIAB]</p> <p>#6 #2 OR #3 OR #4 OR #5</p> <p>#7 "systematic review"[TIAB] OR "systematic literature review"[TIAB] OR ("systematic review"[Title/Abstract] AND "review"[Publication Type]) OR "rapid review"[All Fields] OR ("systematic"[Text Word] OR "systematically"[Text Word]) AND (review [TIAB]) OR ("meta analysable"[Title/Abstract] OR "meta analysas"[Title/Abstract] OR "meta analyse"[Title/Abstract] OR "meta analysed"[Title/Abstract] OR "meta analysei"[Title/Abstract] OR "meta analysen"[Title/Abstract] OR "meta analyser"[Title/Abstract] OR "meta analysers"[Title/Abstract] OR "meta analyses"[Title/Abstract] OR "meta</p>	1886

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
	<p>analysescohort"[Title/Abstract] OR "meta analysespublication"[Title/Abstract] OR "meta analysestype"[Title/Abstract] OR "meta analysi"[Title/Abstract] OR "meta analysia"[Title/Abstract] OR "meta analysisic"[Title/Abstract] OR "meta analysing"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis s"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis2"[Title/Abstract] OR "meta analysisbone"[Title/Abstract] OR "meta analyses"[Title/Abstract] OR "meta analysisevaluating"[Title/Abstract] OR "meta analysisif"[Title/Abstract] OR "meta analysisindicated"[Title/Abstract] OR (("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisintroduction"[Title/Abstract]) OR (("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisjr"[Title/Abstract]) OR (("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysismoderate"[Title/Abstract]) OR "meta analysisof"[Title/Abstract] OR (("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisv"[Title/Abstract]) OR "meta analysisxs"[Title/Abstract] OR "meta analyzed"[Title/Abstract] OR "meta analyst"[Title/Abstract] OR "meta analyticians"[Title/Abstract] OR "meta analysts"[Title/Abstract] OR "meta analysys"[Title/Abstract] OR ("meta analyzable"[Title/Abstract] OR "meta analyze"[Title/Abstract] OR "meta analyzed"[Title/Abstract] OR "meta analyzes"[Title/Abstract] OR "meta analyzing"[Title/Abstract] OR ("meta analytic"[Title/Abstract] OR "meta analytical"[Title/Abstract] OR "meta analytically"[Title/Abstract] OR "meta analytics"[Title/Abstract]) OR ("metaanalyse"[Title/Abstract] OR "metaanalysen"[Title/Abstract] OR "metaanalyses"[Title/Abstract] OR "metaanalysis"[Title/Abstract] OR "metaanalysis"[Title/Abstract] OR "metaanalysisdata"[Title/Abstract] OR "metaanalyst"[Title/Abstract] OR ("metaanalyze"[Title/Abstract] OR "metaanalyzed"[Title/Abstract] OR "metaanalyzedall"[Title/Abstract] OR "metaanalyzing"[Title/Abstract] OR ("metaanalytic"[Title/Abstract] OR "metaanalytical"[Title/Abstract] OR "metaanalysis as topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR ("clinical"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "random*"[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR ("random*"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "randomized controlled trial"[Publication Type])</p> <p>#8 #1 AND #6 AND #7</p>	
EMBASE	<p>#1 ("Hypertension":ab,ti OR "blood pressur*":ab,ti) OR ("Blood Pressure":ab,ti AND "high":ab,ti) OR ("Blood Pressures":ab,ti AND "high":ab,ti) OR ("Diastolic Pressure":ab,ti AND "high":ab,ti) OR ("Systolic Pressure":ab,ti AND "high":ab,ti) OR (("high":ab,ti OR "Increased":ab,ti OR "elevated":ab,ti) AND ("pressur*":ab,ti))</p> <p>#2 (("HCTZ":ab,ti OR "Hydrochlorothiazide":ab,ti OR "HydroDIURIL":ab,ti OR "Dichlothiazide":ab,ti OR "Dihydrochlorothiazide":ab,ti OR "Oretic":ab,ti OR "Sectrazide":ab,ti OR "Esidrix":ab,ti OR "Esidrex":ab,ti OR "Hypothiazide":ab,ti) AND ("losartan":ab,ti OR "Cozaar":ab,ti))</p> <p>#3 (("benazepril":ab,ti OR "Labopal":ab,ti OR "Lotensin":ab,ti OR "Cibacène":ab,ti OR "Cibacen":ab,ti OR "Briem":ab,ti) AND ("amlodipine":ab,ti OR "Amlodis":ab,ti OR "Astudal":ab,ti OR "Norvasc":ab,ti OR "Istin":ab,ti OR "Amlor":ab,ti))</p> <p>#4 ("benazepril":ab,ti OR "Labopal":ab,ti OR "Lotensin":ab,ti OR "Cibacène":ab,ti OR "Cibacen":ab,ti OR "Briem":ab,ti)</p> <p>#5 "Chlorthalidone":ab,ti OR "Hygroton":ab,ti OR "Thalitone":ab,ti</p> <p>#6 #2 OR #3 OR #4 OR #5</p>	918

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
	<p>#7 “systematic review”:ab,ti OR “systematic literature review”:ab,ti OR “pooling project”:ab,ti OR “rapid review”:ab,ti OR “systematic”:ab,ti OR “systematically”:ab,ti OR “study selection”:ab,ti OR ‘systematic review’/de</p> <p>#8 “meta analyzable”:ab,ti OR “meta analysas”:ab,ti OR “meta analyse”:ab,ti OR “meta analysed”:ab,ti OR “meta analysei”:ab,ti OR “meta analysen”:ab,ti OR “meta analyser”:ab,ti OR “meta analysers”:ab,ti OR “meta analyses”:ab,ti OR “meta analysescohort”:ab,ti OR “meta analysespublication”:ab,ti OR “meta analysestype”:ab,ti OR “meta analysi”:ab,ti OR “meta analysia”:ab,ti OR “meta analysic”:ab,ti OR “meta analyzing”:ab,ti OR “meta analysis”:ab,ti OR “meta analysis”:ab,ti OR “meta analysis”:ab,ti OR “meta analysis2”:ab,ti OR “meta analysisbone”:ab,ti OR “meta analysisdagger”:ab,ti OR “meta analyses”:ab,ti OR “meta analysevaluating”:ab,ti OR “meta analysisif”:ab,ti OR “meta analysisindicated”:ab,ti OR “meta analysisintroduction”:ab,ti OR “meta analysisjr”:ab,ti OR “meta analysisimoderate”:ab,ti OR “meta analysisof”:ab,ti OR “meta analysisstrade”:ab,ti OR “meta analysis”:ab,ti OR “meta analysisxs”:ab,ti OR “meta analyzed”:ab,ti OR “meta analyst”:ab,ti OR “meta analysticians”:ab,ti OR “meta analysts”:ab,ti OR “meta analysys”:ab,ti OR “meta analyzable”:ab,ti OR “meta analyze”:ab,ti OR “meta analyzed”:ab,ti OR “meta analyzes”:ab,ti OR “meta analyzing”:ab,ti OR “meta analytic”:ab,ti OR “meta analytical”:ab,ti OR “meta analytically”:ab,ti OR “meta analytics”:ab,ti OR “metaanalyse”:ab,ti OR “metaanalysen”:ab,ti OR “metaanalyses”:ab,ti OR “metaanalysis”:ab,ti OR “metaanalysis”:ab,ti OR “metaanalysisdata”:ab,ti OR “metaanalyst”:ab,ti OR “metaanalyze”:ab,ti OR “metaanalyzed”:ab,ti OR “metaanalyzedall”:ab,ti OR “metaanalyzing”:ab,ti OR “metaanalytic”:ab,ti OR “metaanalytical”:ab,ti OR “metaanalytically”:ab,ti OR ‘meta-analysis’/de OR ‘meta analysis’/de</p> <p>#9 (‘clinical’:ab,ti AND ‘trial’:ab,ti) OR ‘clinical trial*’:ab,ti OR ‘Randomized Controlled Trial’:ab,ti OR ‘Random Allocation’:ab,ti OR ‘therapeutic use’:ab,ti OR (‘random*’:ab,ti AND ‘trial’:ab,ti) OR (‘Controlled’:ab,ti AND ‘trial’:ab,ti) OR ‘clinical trial’/de</p> <p>#10 #7 OR #8 OR #9</p> <p>#12 (#1 AND #6 AND #10)</p>	
<p>The Cochrane Library</p>	<p>#1 “Hypertension”:ti,ab OR “blood preasur*”:ti,ab OR (“Blood Pressure”:ti,ab AND “high”:ti,ab) OR (“Blood Pressures”:ti,ab AND “high”:ti,ab) OR (“Diastolic Pressure”:ti,ab AND “high”:ti,ab) OR (“Systolic Pressure”:ti,ab AND “high”:ti,ab) OR (“high”:ti,ab OR “Increased”:ti,ab OR “elevated”:ti,ab) AND (“pressur*”:ti,ab))</p> <p>#2 (“HCTZ”:ti,ab OR “Hydrochlorothiazide”:ti,ab OR “HydroDIURIL”:ti,ab OR “Dichlothiazide”:ti,ab OR “Dihydrochlorothiazide”:ti,ab OR “Oretic”:ti,ab OR “Sectrazide”:ti,ab OR “Esidrix”:ti,ab OR “Esidrex”:ti,ab OR “Hypothiazide”:ti,ab) AND (“losartan”:ti,ab OR “Cozaar”:ti,ab))</p> <p>#3 (“benazepril”:ti,ab OR “Labopal”:ti,ab OR “Lotensin”:ti,ab OR “Cibacène”:ti,ab OR “Cibacen”:ti,ab OR “Briem”:ti,ab) AND (“amlodipine”:ti,ab OR “Amlodis”:ti,ab OR “Astudal”:ti,ab OR “Norvasc”:ti,ab OR “Istin”:ti,ab OR “Amlor”:ti,ab))</p> <p>#4 (“benazepril”:ti,ab OR “Labopal”:ti,ab OR “Lotensin”:ti,ab OR “Cibacène”:ti,ab OR “Cibacen”:ti,ab OR “Briem”:ti,ab)</p> <p>#5 “Chlorthalidone”:ti,ab OR “Hygroton”:ti,ab OR “Thalitone”:ti,ab</p> <p>#6 #2 OR #3 OR #4 OR #5</p> <p>#7 “systematic review”:ti,ab OR “systematic literature review”:ti,ab OR “pooling project”:ti,ab OR “rapid review”:ti,ab OR “systematic”:ti,ab OR “systematically”:ti,ab OR “study selection”:ti,ab</p> <p>#8 “meta analyzable”:ti,ab OR “meta analysas”:ti,ab OR “meta analyse”:ti,ab OR “meta analysed”:ti,ab OR “meta analysei”:ti,ab OR “meta analysen”:ti,ab OR “meta analyser”:ti,ab OR “meta analysers”:ti,ab OR “meta analyses”:ti,ab OR “meta analysescohort”:ti,ab OR “meta analysespublication”:ti,ab OR “meta</p>	<p>58</p>

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
	<p>analysestype":ti,ab OR "meta analysi":ti,ab OR "meta analysia":ti,ab OR "meta analysic":ti,ab OR "meta analyzing":ti,ab OR "meta analysis":ti,ab OR "meta analysis's":ti,ab OR "meta analysis":ti,ab OR "meta analysis2":ti,ab OR "meta analysisbone":ti,ab OR "meta analysisdagger":ti,ab OR "meta analyses":ti,ab OR "meta analysevaluating":ti,ab OR "meta analysisif":ti,ab OR "meta analysisindicated":ti,ab OR "meta analysisintroduction":ti,ab OR "meta analysisjr":ti,ab OR "meta analysismoderate":ti,ab OR "meta analysisof":ti,ab OR "meta analysisstrade":ti,ab OR "meta analysis":ti,ab OR "meta analysisxs":ti,ab OR "meta analyzed":ti,ab OR "meta analyst":ti,ab OR "meta analysticians":ti,ab OR "meta analysts":ti,ab OR "meta analysys":ti,ab OR "meta analyzable":ti,ab OR "meta analyze":ti,ab OR "meta analyzed":ti,ab OR "meta analyzes":ti,ab OR "meta analyzing":ti,ab OR "meta analytic":ti,ab OR "meta analytical":ti,ab OR "meta analytically":ti,ab OR "meta analytics":ti,ab OR "metaanalyse":ti,ab OR "metaanalysen":ti,ab OR "metaanalyses":ti,ab OR "metaanalysis":ti,ab OR "metaanalysis":ti,ab OR "metaanalysisdata":ti,ab OR "metaanalyst":ti,ab OR "metaanalyze":ti,ab OR "metaanalyzed":ti,ab OR "metaanalyzedall":ti,ab OR "metaanalyzing":ti,ab OR "metaanalytic":ti,ab OR "metaanalytical":ti,ab OR "metaanalytically":ti,ab</p> <p>#9 ("clinical":ti,ab AND "trial":ti,ab) OR "clinical trial*":ti,ab OR "Randomized Controlled Trial":ti,ab OR "Random Allocation":ti,ab OR "therapeutic use":ti,ab OR ("random*":ti,ab AND "trial":ti,ab) OR ('random*':ti,ab AND 'trial':ti,ab) OR ('Controlled':ti,ab AND 'trial':ti,ab)</p> <p>#10 #7 OR #8 OR #9</p> <p>#11 "Conference Abstract":pt OR "Journal: Conference Abstract":pt</p> <p>#12 (Pubmed):an</p> <p>#13 (Embase):an</p> <p>#11 (#1 AND #6 AND #10) NOT (#11 OR #12 OR #13)</p>	
Total		2868

Os dados dos estudos incluídos foram extraídos por um revisor com consulta a um segundo pesquisador quando necessário.

De acordo com a possibilidade e disponibilidade dos dados, planejou-se a realização de metanálises diretas da intervenção em questão versus os comparadores para os diferentes desfechos de interesse. Dados para cada desfechos dicotômicos estão sintetizados e apresentados como risco relativo (RR) com respectivo intervalo de confiança (IC) de 95%. Os desfechos contínuos foram sintetizados como diferença de média (DM) com respectivo IC de 95%. As metanálises estão apresentadas em gráficos de florestas. O modelo de efeito randômico utilizando o método estatístico de Mantel-Haenzel foi utilizado para combinar os estudos incluídos e valores de P inferiores a 0,05 foram considerados como resultados significativos. A heterogeneidade dos estudos foi avaliada por meio dos testes Qui-quadrado e I^2 , e foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$ ou $I^2 > 50\%$. Os estudos que não puderam ser incluídos nas metanálises foram avaliados qualitativamente.

6.2. Seleção de estudos

Para este PTC, foram recuperadas 2868 publicações nas bases de dados consultadas, restando 2400 após remoção de duplicatas identificadas eletronicamente. Durante a triagem, 2106 foram

considerados irrelevantes pela leitura de títulos e resumos; e 281 foram excluídos na etapa de leitura na íntegra. A relação dos estudos excluídos com os motivos encontra-se ao final deste documento. Assim, 13 registros foram incluídos, sendo todos estes ensaios clínicos randomizados (todos estes estudos foram avaliados por meio de análise qualitativa).

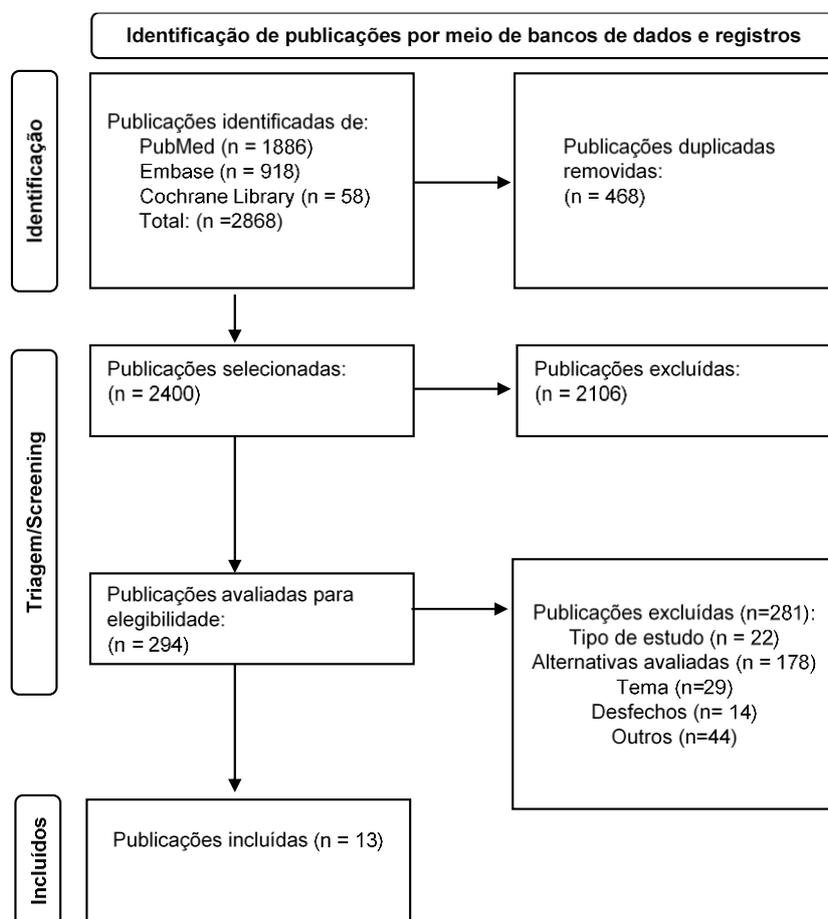


Figura 16. Fluxograma de seleção dos estudos.

6.4 Caracterização dos estudos selecionados

Abaixo, são apresentados os estudos selecionados, assim como suas principais características e resultados, os quais foram analisados criticamente neste PTC. Apenas o estudo de Ferrara, 1984 (2) avaliou adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado da pressão arterial com monoterapia prévia em qualquer dose (população do presente PTC). Os demais estudos incluíram parcialmente ou em sua totalidade, pacientes não anteriormente tratados, ou não descreveram este critério.

A maioria dos estudos realizou a comparação entre CLO versus ATE ou HCTZ monoterapia. Outros estudos compararam o uso de CLO em relação a NIF, CAP + HCTZ, ANL e ESP.

Os estudos tiveram seguimento de acompanhamento variando entre 4 e 12 semanas.

Tabela 25. Estudos selecionados na revisão sistemática

Estudo	Desenho do estudo	Intervenção e comparador	População	Seguimento	Financiamento
Bateman, 1979 (3)	ECR, duplo cego, cross over	CLO 25 mg ATE 100 mg	Não reportado.	4 semanas	Não reportado.
Grell, 1984 (4)	ECR, duplo cego, cross over	CLO 25 mg ATE 100 mg	-Idade: 45 anos. -PA sistólica: 169,1 ± 22,5. -PA diastólica: 111,4 ± 13,1.	4 semanas	Imperial Chemical Industries
Seedat, 1980 (5)	ECR, duplo cego, cross over	CLO 25 mg ATE 100 mg	Não reportado.	4 semanas	Não reportado.
Ernst, 2006 (6)	ECR, cego	CLO 12,5-25 mg HCTZ 25-50 mg	-Idade: 46 anos no grupo CLO e 49 no grupo HCTZ. -PA sistólica: 144±9,8 no grupo CLO e 140±12,7 no grupo HCTZ. -PA diastólica: 95±7,2 no grupo CLO e 91±11,5 no grupo HCTZ.	8 semanas	American Association of Colleges of Pharmacy New Investigator's Program, American Foundation for Pharmaceutical Education.
Finnerty Jr, 1976 (7)	ECR, duplo cego	CLO 50 mg HCTZ 50 mg	-Idade: 42 anos no grupo CLO e 41 no grupo HCTZ. -PA sistólica: 152 no grupo CLO e 153 no grupo HCTZ. -PA diastólica: 104 no grupo CLO e 104 no grupo HCTZ.	4 semanas	Não reportado.
Pareek, 2016 (8)	ECR, duplo cego	CLO 6,25 mg HCTZ 12,5 mg	- Idade: 41 anos no grupo CLO e 47 no grupo HCTZ. -PA sistólica: 147±4,5 no grupo CLO e 149±4,5 no grupo HCTZ. -PA diastólica: 93±2,8 no grupo CLO e 93±2,4 no grupo HCTZ.	8 semanas	Não reportado.
Salvetti, 1991 (9)	ECR, duplo cego, cross over	CLO 25 mg NIF 20 mg	-Idade: 54 anos.	4 semanas	Não reportado

Ferrara, 1984 (2)	ECR, duplo cego	CLO 25 mg NIF 20 mg	-Idade: 43 anos no grupo CLO e 46 no grupo NIF. -PA sistólica: 161±8 no grupo CLO e 164±13 no grupo NIF. -PA diastólica: 107±7 no grupo CLO e 108±8 no grupo NIF.	8 semanas	Não reportado
Franco, 1992 (10)	ECR, aberto	CLO 50 mg CAP + HCTZ	-Idade: 54 anos no grupo CLO e 49 no grupo CAP + HCTZ. -PA sistólica: 155±18 no grupo CLO e 161±25 no grupo CAP + HCTZ. -PA diastólica: 101±6 no grupo CLO e 102±6 no grupo CAP + HCTZ.	12 semanas	Não reportado
Grimm Jr., 2002 (11)	ECR, duplo cego	CLO 15 mg ANL 5mg	-Idade: 64 anos no grupo CLO e 66 no grupo ANL.. -PA sistólica: 148±4,8 no grupo CLO e 148±4,7 no grupo ANL.. -PA diastólica: 81±5,9 no grupo CLO e 80±5,6 no grupo ANL..	8 semanas	Não reportado
Vakil, 2021 (12)	ECR, aberto	CLO 25 mg ANL 5mg	-Idade: 64 anos no grupo CLO e 67 no grupo ANL. -PA sistólica: 144 no grupo CLO e 148 no grupo ANL..	12 semanas	National Institutes of Health
Kreeft, 1983 (13)	ECR, duplo cego, cross over	CLO 100 mg ESP 400 mg	Não reportado.	8 semanas	Não reportado
Menon, 2009 (14)	ECR, cego, cross over	CLO 12,5-25 mg ESP 50-75 mg	-PA sistólica: 138±2,1. -PA diastólica: 83±1,7.	12 semanas	W.V. from the National Institutes of Health

Nota: ANL, anlodipino; ATE, atenolol; BEN, benazepril; CAP, captopril; CLO, Clortalidona; ECR, ensaio clínico randomizado; ESP, espironolactona; HCTZ, hidroclorotiazida; LOS, losartana; LOS/HCTZ, losartana/ hidroclorotiazida; NIF, nifedipino.

Tabela 26. Resultados dos desfechos primários e secundários

Estudo	Desenho do estudo	Intervenção comparador	e	População ITT	Desfechos	Resultados por braço	Tamanho do efeito
Bateman, 1979 (3)	ECR, duplo cego, cross over	CLO 25 mg ATE 100 mg		17	Primários 1. PA sistólica (consultório) em mmHg 2. PA diastólica (consultório) em mmHg	Primários 1. 139,5±4,4 no grupo CLO e 134,6±3,5 no grupo ATE. 2. 90,1±1,3 no grupo CLO e 85,8±2,2 no grupo ATE	Primários 1. Não reportado. 2. Não reportado.
Grell, 1984 (4)	ECR, duplo cego, cross over	CLO 25 mg ATE 100 mg		19	Primários 1. PA sistólica (consultório) em mmHg 2. PA diastólica (consultório) em mmHg Secundários 1. DEA	Primários 1. 149±13 no grupo CLO e 166±19 no grupo ATE. 2. 99±9 no grupo CLO e 104±12 no grupo ATE. Secundários 1. Nenhum evento reportado.	Primários 1. Não reportado. 2. Não reportado. Secundários 1. Não reportado.
Seedat, 1980 (5)	ECR, duplo cego, cross over	CLO 25 mg ATE 100 mg		24	Primários 1. PA sistólica (consultório) em mmHg 2. PA diastólica (consultório) em mmHg	Primários 1. 152,6±4,6 no grupo CLO e 161,5±4,3 no grupo ATE. 2. 96,3±3,4 no grupo CLO e 98,1±1,9 no grupo ATE.	Primários 1. Não reportado. 2. Não reportado
Ernst, 2006 (6)	ECR, cego	CLO 12,5-25 mg HCTZ 25-50 mg		14 16	Primários 1. Variação PA sistólica (consultório) em mmHg 2. Variação PA diastólica (consultório) em mmHg 3. Variação PA sistólica (ambulatorial) em mmHg (24 horas) 4. Variação PA diastólica (ambulatorial) em mmHg (24 horas) Secundários 1. EA grave	Primários 1. -17,1±3,7 no grupo CLO e -10,8±3,5 no grupo HCTZ. 2. -6,9±2,9 no grupo CLO e -8,1±3,1 no grupo HCTZ. 3. -12,4±1,8 no grupo CLO e -7,4±1,7 no grupo HCTZ. 4. -7,1±1,4 no grupo CLO e -5,1±1,3 no grupo HCTZ. Secundários 1. Nenhum evento reportado em ambos os grupos.	Primários 1. p=0,84 2. p>0,89 3. p=0,054 4. p=0,29 Secundários 1. Não reportado.
Finnerty Jr, 1976 (7)	ECR, duplo cego	CLO 50 mg HCTZ 50 mg		26 28	Primários 1. PA sistólica (consultório) em mmHg	Primários 1. 134 no grupo CLO e 130 no grupo HCTZ.	Primários 1. Não significante.

				2. PA diastólica (consultório) em mmHg Secundários	2. 89 no grupo CLO e 88 no grupo HCTZ Secundários	2. Não significante. Secundários
				1. EA	1. Apenas 1 evento no grupo CLO.	1. Não reportado.
Pareek, 2016 (8)	ECR, duplo cego	CLO 6,25 mg HCTZ 12,5 mg	16 18	Primários 1. Variação PA sistólica (consultório) em mmHg 2. Variação PA diastólica (consultório) em mmHg 3. Variação PA sistólica (ambulatorial) em mmHg 4. Variação PA diastólica (ambulatorial) em mmHg 5. Pacientes que alcançaram a meta de pressão arterial Secundários 1. EA 2. DEA	Primários 1. -16,4±15,3 no grupo CLO e -15,3±11,8 no grupo HCTZ. 2. -9,5±10,3 no grupo CLO e -8,1±6,4 no grupo HCTZ. 3. -11,1±12,4 no grupo CLO e -6,02±12,4 no grupo HCTZ. 4. -7,7±9,7 no grupo CLO e -4,1±8,1 no grupo HCTZ. 5. 62% no grupo CLO e 55% no grupo HCTZ. Secundários 1. 37% no grupo CLO e 44% no grupo HCTZ. 2. 1 no grupo CLO e 0 no grupo HCTZ.	Primários 1. Não significante. 2. Não significante. 3. p=0,013 4. Não significante. 5. p=0,84 Secundários 1. Não significante. 2. Não reportado.
Salveti, 1991 (9)	ECR, duplo cego, cross over	CLO 25 mg NIF 20 mg	66	Primários 1. PA sistólica (consultório) em mmHg 2. PA diastólica (consultório) em mmHg 3. Pacientes que alcançaram a meta de pressão arterial	Primários 1. 149 no grupo CLO e 145 no grupo NIF. 2. 94 no grupo CLO e 90 no grupo NIF. 3. 55% no grupo CLO e 73% no grupo NIF.	Primários 1. p<0,01 em favor de NIF. 2. p<0,01 em favor de NIF. 3.. 2. p<0,05 em favor de NIF.
Ferrara, 1984 (2)	ECR, duplo cego	CLO 25 mg NIF 20 mg	30	Primários 1. PA sistólica (consultório) em mmHg 2. PA diastólica (consultório) em mmHg	Primários 1. 147±12 no grupo CLO e 146±10 no grupo NIF. 2. 98±9 no grupo CLO e 95±6 no grupo NIF.	Primários 1. Não reportado. 2. Não reportado.
Franco, 1992 (10)	ECR, aberto	CLO 50 mg CAP + HCTZ	26 29	Primários 1. PA sistólica (consultório) em mmHg	Primários	Primários 1. Não significante.

				<p>2. PA diastólica (consultório) em mmHg</p> <p>3. Pacientes que alcançaram a meta de pressão arterial</p> <p>Secundários</p> <p>1. DEA</p>	<p>1. 134±17 no grupo CLO e 140±21 no grupo CAP + HCTZ.</p> <p>2. 91±10 no grupo CLO e 88±8 no grupo CAP + HCTZ.</p> <p>3. 50% no grupo CLO e 69% no grupo CAP + HCTZ.</p> <p>Secundários</p> <p>1. 3 eventos no grupo CAP + HCTZ apenas.</p>	<p>2. Não significante.</p> <p>3. Não significante.</p> <p>Secundários</p> <p>1. Não reportado.</p>
Grimm Jr., 2002 (11)	ECR, duplo cego	CLO 15 mg ANL 5mg	50 48	<p>Primários</p> <p>1. Variação PA sistólica (consultório) em mmHg</p> <p>2. Variação PA diastólica (consultório) em mmHg</p> <p>3. Pacientes que alcançaram a meta de pressão arterial</p> <p>Secundários</p> <p>1. EA</p> <p>2. DEA</p>	<p>Primários</p> <p>1. -14,0±13,4 no grupo CLO e -14,6±12,2 no grupo ANL.</p> <p>2. -2,3±6,8 no grupo CLO e -3,7±6,5 no grupo ANL.</p> <p>3. 69% no grupo CLO e 67% no grupo ANL.</p> <p>Secundários</p> <p>1. 52% em ambos os grupos.</p> <p>2. 2 no grupo CLO e 3 no grupo ANL.</p>	<p>Primários</p> <p>1. Não significante.</p> <p>2. Não significante.</p> <p>3. Não significante</p> <p>Secundários</p> <p>1. Não reportado.</p> <p>2. Não reportado.</p>
Vakil, 2021 (12)	ECR, aberto	CLO 25 mg ANL 5mg	210 281	<p>Primários</p> <p>1. Variação PA sistólica (consultório) em mmHg</p> <p>2. Pacientes que alcançaram a meta de pressão arterial</p> <p>Secundários</p> <p>1. EA</p>	<p>Primários</p> <p>1. -2,6 no grupo CLO e -8,8 no grupo ANL.</p> <p>2. 66% no grupo CLO e 74% no grupo ANL.</p> <p>Secundários</p> <p>1. Dois eventos em cada grupo.</p>	<p>Primários</p> <p>1. p=0,018 em favor de ANL</p> <p>2. Não reportado</p> <p>Secundários</p> <p>1. Não reportado.</p>
Kreeft, 1983 (13)	ECR, duplo cego, cross over	CLO 100 mg ESP 400 mg	19	<p>Primários</p> <p>1. PA sistólica (consultório) em mmHg</p> <p>2. PA diastólica (consultório) em mmHg</p>	<p>Primários</p> <p>1. 138 no grupo CLO e 140 no grupo ESP.</p> <p>2. 93 no grupo CLO e 95 no grupo ESP.</p>	<p>Primários</p> <p>1. Não significante.</p> <p>2. Não significante.</p>
Menon, 2009 (14)	ECR, cego, cross over	CLO 12,5-25 mg ESP 50-75 mg	23	<p>Primários</p>	<p>Primários</p>	<p>Primários</p>

				1. PA sistólica (consultório) em mmHg 2. PA diastólica (consultório) em mmHg 3. PA sistólica (ambatório) em mmHg 4. PA diastólica (ambatório) em mmHg	1. $132,9 \pm 2,2$ no grupo CLO e $133,1 \pm 3,7$ no grupo ESP. 2. $81,9 \pm 1,4$ no grupo CLO e $81,9 \pm 2,4$ no grupo ESP. 3. $127,4 \pm 1,7$ no grupo CLO e $128,6 \pm 1,9$ no grupo ESP. 4. $77,8 \pm 1,6$ no grupo CLO e $79,1 \pm 2,1$ no grupo ESP.	1. Não significante. 2. Não significante. 3. Não significante. 4. Não significante.
--	--	--	--	--	--	--

Nota 1: ANL, anlodipino; ATE, atenolol; BEN, benazepril; CAP, captopril; CLO, Clortalidona; ECR, ensaio clínico randomizado; ESP, espirolactona; HCTZ, hidroclorotiazida; LOS, losartana; LOS/HCTZ, losartana/ hidroclorotiazida; NIF, nifedipino. Nota 2: PA sistólica ou diastólica se refere a medida da pressão arterial após o seguimento.

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (desfechos primários avaliados neste PTC) foi utilizada a ferramenta Risk of Bias (RoB 2.0) (15). No geral os estudos estiveram associados a um “alto risco de viés”. As principais fragilidades estiveram relacionadas aos domínios 1 (D1), e 2 (D2), 4 (D4) e 5 (D5). Isso ocorreu pelo fato de que, apesar dos estudos citarem que são randomizados e duplo cegos, estes não explanaram o processo ou métodos utilizados para tais finalidade, ou por não terem apresentado informações basais dos pacientes incluídos. Além disso, parte dos estudos não apresentaram cegamento dos participantes e avaliadores; ou devido ao não reporte ou reporte incompleto de determinados desfechos e comparações (exemplo, ausência de desvio padrão ou resultado de análise de significância na comparação entre as alternativas). Os detalhes desta avaliação estão apresentados na tabela, a seguir.

Tabela 27. Avaliação do risco de viés dos ECR.

Estudo	Análise ideal/análise realizada	Desfecho primário mensurado	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Bateman, 1979 (3)	ITT/ITT	Variação da pressão arterial em consultório	!	•	•	!	!	!
Ernst, 2006 (6)	ITT/ITT	Variação da pressão arterial em consultório e ambulatorio	!	!	•	!	•	!
Ferrara, 1984 (2)	ITT/ITT	Variação da pressão arterial em consultório	!	!	•	!	!	!
Finnerty Jr, 1976 (7)	ITT/ITT	Variação da pressão arterial em consultório	!	!	•	!	!	!
Franco, 1992 (10)	ITT/ITT	Variação da pressão arterial em consultório, alcance da meta terapêutica	!	!	•	!	•	!
Grell, 1984 (4)	ITT/ITT	Variação da pressão arterial em consultório	!	!	•	!	!	!
Grimm Jr., 2002 (11)	ITT/ITT	Variação da pressão arterial em consultório, alcance da meta terapêutica	!	!	•	!	•	!
Kreeft, 1983 (13)	ITT/ITT	Variação da pressão arterial em consultório	!	!	•	!	!	!
Menon, 2009 (14)	ITT/ITT	Variação da pressão arterial em consultório e ambulatorio	!	!	•	!	•	!
Pareek, 2016 (8)	ITT/ITT	Variação da pressão arterial em consultório e ambulatorio, alcance da meta terapêutica	•	•	•	•	•	•
Salvetti, 1991 (9)	ITT/ITT	Variação da pressão arterial em consultório, alcance da meta terapêutica	!	!	•	!	!	!
Seedat, 1980 (5)	ITT/ITT	Variação da pressão arterial em consultório	!	!	•	!	!	!
Vakil, 2021 (12)	ITT/PP	Variação da pressão arterial em consultório	!	!	!	!	!	!

D: domínios, D1: processo de randomização, D2: desvios da intervenção pretendida, D3: dados incompletos de desfecho, D4: mensuração do desfecho, D5: seleção de resultado reportado.

8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

A síntese está apresentada a seguir em tópicos separados considerando os seguintes desfechos:

Pacientes que alcançam a meta terapêutica para pressão arterial

Um estudo comparou o uso de CLO versus HCTZ em doses baixas e não demonstrou diferença estatística para este desfecho (62% no grupo CLO e 55% no grupo HCTZ; $p=0,84$) (8). Resultado similar foi observado em outro estudo na comparação com CAP + HCTZ (50% no grupo CLO e 69% no grupo CAP + HCTZ; $p>0,2$) (10).

Um outro estudo comparou o uso de CLO versus ANL e também não indicou diferença estatística entre os resultados (69% no grupo CLO e 67% no grupo ANL; valor de p reportado como não significativo) (11). Um estudo realizando a mesma comparação reportou que 66% do grupo CLO e 74% do grupo ANL alcançaram a meta terapêutica, mas não reportou a significância do resultado (12).

Varição da pressão arterial sistólica de consultório

Três estudos compararam o uso de CLO e ATE reportaram desfecho relacionado a pressão sistólica (medida da pressão arterial após o seguimento (em mmHg); Bateman, 1979 (3): $139,5\pm 4,4$ no grupo CLO e $134,6\pm 3,5$ no grupo ATE.; Grell, 1984 (4): 149 ± 13 no grupo CLO e 166 ± 19 no grupo ATE; Seedat, 1980 (5): $152,6\pm 4,6$ no grupo CLO e $161,5\pm 4,3$ no grupo ATE). Nenhum deles reportou teste de significância entre estes comparadores.

Outros três estudos compararam o uso de CLO versus HCTZ. Em nenhum deles foi sugerido diferença significativa nas comparações entre os grupos quando se avaliou a variação da pressão sistólica de consultório após 4 ou 8 semanas ou meses (Ernst, 2006 (6): $-17,1$ mmHg $\pm 3,7$ no grupo CLO e $-10,8\pm 3,5$ no grupo HCTZ; Finnerty Jr, 1976 (7): 134 no grupo CLO e 130 no grupo HCTZ; Pareek, 2016 (8): $-16,4\pm 15,3$ no grupo CLO e $-15,3\pm 11,8$ no grupo HCTZ).

Dois estudos comparam o uso de CLO em relação ao de NIF. Em um deles foi indicado maior eficácia de NIF (149 mmHg no grupo CLO e 145 no grupo NIF; $p<0,01$) (9), enquanto no outro não foi apresentado teste de significância (147 ± 12 no grupo CLO e 146 ± 10 no grupo NIF) (2).

Um estudo avaliou o uso de CLO em relação a CAP + HCTZ, mas não reportou diferença estatística na comparação entre as alternativas (134 mmHg ± 17 no grupo CLO e 140 ± 21 no grupo CAP + HCTZ; valor de p não significativo) (10).

Dois estudos compararam CLO versus ANL, de maneira que um deles reportou maior eficácia de ANL ($-2,6$ no grupo CLO e $-8,8$ no grupo ANL) (12), enquanto no outro não se demonstrou (isto é, valor de p não significativo; Grimm Jr., 2002 (11): $-14,0\pm 13,4$ no grupo CLO e $-14,6\pm 12,2$ no grupo ANL)

Dois estudos compararam CLO versus ESP, ambos não reportaram diferenças estatísticas (isto é, valor de p não significativo; Kreeft, 1983 (13): 138 mmHg no grupo CLO e 140 no grupo ESP; Menon, 2009 (14): $132,9 \pm 2,2$ no grupo CLO e $133,1 \pm 3,7$ no grupo ESP).

Varição da pressão arterial diastólica de consultório

Três estudos compararam o uso de CLO e ATE e reportaram desfecho relacionado à pressão diastólica, aqui apresentado como variação após 4 semanas de tratamento (Bateman, 1979 (3): $90,1$ mmHg $\pm 1,3$ no grupo CLO e $85,8\pm 2,2$ no grupo ATE.; Grell, 1984 (4): 99 ± 9 no grupo CLO e

104±12 no grupo ATE.; Seedat, 1980 (5): 96,3±3,4 no grupo CLO e 98,1±1,9 no grupo ATE). Nenhum deles reportou teste de significância entre estes comparadores.

Outros três estudos compararam o uso de CLO versus HCTZ. Em nenhum deles foi sugerido diferença significativa na comparação entre os grupos (isto é, o valor de p não foi significativo; Ernst, 2006 (6): -6,9, mmHg±2,9 no grupo CLO e -8,1±3,1 no grupo HCTZ; Finnerty Jr, 1976 (7): 89 no grupo CLO e 88 no grupo HCTZ; Pareek, 2016 (8): -9,5±10,3 no grupo CLO e -8,1±6,4 no grupo HCTZ).

Dois estudos comparam o uso de CLO versus NIF. Em um deles foi indicado maior eficácia de NIF (94 mmHg no grupo CLO e 90 no grupo NIF) (9), enquanto no outro não se avaliou a significância estatística (98±9 no grupo CLO e 95±6 no grupo NIF) (2).

Um estudo avaliou o uso de CLO em relação a CAP + HCTZ, mas não reportou diferença estatística na comparação entre as alternativas (isto é, valor de p não significativo; 91±10 no grupo CLO e 88±8 no grupo CAP + HCTZ) (10).

Um estudo comparou CLO versus ANL, de maneira que não reportou maior eficácia de nenhuma alternativa (Grimm Jr., 2002 (11): -2,3±6,8 no grupo CLO e -3,7±6,5 no grupo ANL).

Dois estudos compararam CLO versus ESP, ambos não reportaram diferenças estatísticas (isto é, o valor de p não foi significativo; Kreeft, 1983 (13): 93 mmHg no grupo CLO e 95 no grupo ESP; Menon, 2009 (14): 81,9 ± 1,4 no grupo CLO e 81,9 ± 2,4 no grupo ESP).

Outros desfechos primários

Para o desfecho variação PA sistólica e diastólica (ambulatorial), um estudo não reportou diferença estatística na comparação de CLO versus HCTZ (respectivamente 12,4±1,8 no grupo CLO e -7,4±1,7 no grupo HCTZ; e -7,1±1,4 no grupo CLO e -5,1±1,3 no grupo HCTZ) (6). Um outro estudo realizou a mesma comparação e indicou maior eficácia de CLO apenas para variação sistólica (-11,1±12,4 no grupo CLO e -6,02±12,4 no grupo HCTZ.; -7,7±9,7 no grupo CLO e -4,1±8,1 no grupo HCTZ, respectivamente) (8).

Por fim, um outro estudo comparou CLO versus ESP para este desfecho e não reportou diferenças estatísticas (127,4 ± 1,7 no grupo CLO e 128,6 ± 1,9 no grupo ESP; 77,8 ± 1,6 no grupo CLO e 79,1 ± 2,1 no grupo ESP, respectivamente) (14).

Outros desfechos primários não foram avaliados nesses estudos.

Desfechos secundários

Para o desfecho evento adverso, o estudo de Finnerty Jr, 1976 (7), que comparou CLO versus HCTZ, reportou a ocorrência de um único evento no grupo CLO. O estudo de Pareek, 2016 (8) realizou a mesma comparação e reportou maior incidência no grupo HCTZ, apesar não estatisticamente significativa (37% no grupo CLO e 44% no grupo HCTZ).

O estudo de Grimm Jr., 2002 (11) comparou o uso de CLO versus ANL e reportou a ocorrência de 52% de eventos adversos em ambos os grupos. Vakil, 2021 (12) realizou a mesma comparação e registrou dois eventos em cada grupo.

Em relação ao desfecho descontinuação por evento adverso, no estudo Grell, 1984 (4), que comparou CLO versus ATE, nenhum evento foi reportado. No estudo que comparou CLO versus HCTZ, apenas 1 evento foi reportado no grupo CLO. O estudo de Franco, 1992 (10) analisou o uso de CLO versus CAP + HCTZ, e reportou a ocorrência de 3 eventos apenas no grupo

comparador. Um outro estudo comparou o uso de CLO versus ANL e registrou a ocorrência de 2 eventos no grupo CLO e 3 no grupo ANL.

Além disso, para o desfecho EA grave, o estudo de Ernst, 2006 (6) não reportou a ocorrência de nenhum evento. Outros desfechos secundários não foram avaliados por estes estudos.

9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A qualidade ou confiança da evidência foi avaliada considerando o GRADE *Working Group* (16), diretrizes metodológicas: sistema GRADE; considerando os critérios de rebaixamento da qualidade (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação). Para os desfechos críticos, a evidência foi classificada como muito baixa ou baixa; enquanto para os desfechos importantes a evidência foi classificada como baixa. Os resultados dessa avaliação estão apresentados na sequência.

Tabela 28. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE

Avaliação da Certeza							Impacto	Certeza	Importância
№ dos estudos (n participantes)	Delineamento do estudo	Risco de viés ^a	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Variação da pressão arterial sistólica e diastólica de consultório									
13 (960)	Ensaio clínico randomizado	Grave	Grave	Grave	Não	nenhum	No geral, observado um desempenho de eficácia similar na comparação de CLO versus os comparadores. Apenas dois estudos reportaram maior eficácia dos comparadores em questão (NIF e ANL), e indicaram maior eficácia destes em relação a variação da pressão arterial.	⊕ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Pacientes que alcançam a meta terapêutica para pressão arterial									
4 (678)	Ensaio clínico randomizado	Grave	Não	Grave	Não	nenhum	No geral, foi indicado desempenho similar na comparação entre CLO e os comparadores.	⊕⊕ BAIXA	CRÍTICO
Outros desfechos primários (Variação da pressão arterial sistólica e diastólica ambulatorial)									
3 (87)	Ensaio clínico randomizado	Grave	Grave	Grave	Não	nenhum	Não foi observado diferença em relação a comparação de CLO versus ESP. Para comparação CLO versus HCTZ foram obtidos dois estudos, de forma que um deles indicou maior eficácia de CLO quanto a pressão sistólica; enquanto o outro não.	⊕ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Desfechos secundários (eventos adversos, e descontinuação por evento adverso)									
7 (781)	Ensaio clínico randomizado	Grave	Não grave	Grave	Não	nenhum	Não foi indicado diferenças estatísticas entre as alternativas.	⊕⊕ BAIXA	IMPORTANTE

^aO rebaixamento para este domínio ocorreu, pois os estudos estiveram associados a um “alto risco de viés”. Isso ocorreu pois, apesar dos estudos citarem que são randomizados e duplo cegos, estes não explanaram o processo ou métodos utilizados para tais finalidade, ou por não terem apresentado informações basais dos pacientes incluídos. Além disso, parte dos estudos não apresentaram cegamento dos participantes e avaliadores; ou devido ao não reporte ou reporte incompleto de determinados desfechos e comparações.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão sistemática identificou ao final treze ensaios clínicos randomizados, os quais no geral estiveram associados a um alto risco de viés. Apesar de não haver restrição nos critérios de inclusão quanto ao estágio de hipertensão da população alvo, a maioria dos estudos incluiu participantes com hipertensão leve ou moderada. A partir dos resultados individuais dos estudos, e da síntese qualitativa, foi possível observar, no geral, um desempenho de eficácia similar na comparação de CLO versus os comparadores (meta terapêutica para pressão arterial, variação da pressão arterial, entre outros). Apenas dois estudos reportaram maior eficácia dos comparadores em questão (NIF e ANL), e indicaram maior eficácia destes em relação a variação da pressão arterial. Em relação aos desfechos de segurança mensurados (eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos) no geral não foi indicado uma diferença na comparação entre CLO e os demais comparadores.

Entretanto, esses efeitos relativos foram associados à qualidade baixa ou muito baixa, em especial devido a presença de risco de viés e heterogeneidade nos estudos. Adicionalmente, apenas um estudo estabeleceu como critério de inclusão o controle inadequado da pressão arterial com monoterapia prévia em qualquer dose (população-alvo do presente PTC). Os demais estudos incluíram parcialmente ou em sua totalidade, pacientes não anteriormente tratados, ou não descreveram este critério. Por essa razão, a qualidade da evidência ainda foi rebaixa em mais um nível por evidência indireta. Dessa maneira, a generalização dos resultados para a população que apresentou falha ao tratamento inicial deve ser feita de maneira cuidadosa.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Hipertensão (pressão alta). Medicamentos ofertados gratuitamente no SUS para hipertensão. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hipertensao-pressao-alta-1/hipertensao-pressao-alta>
2. Ferrara LA, de Simone G, Mancini M, Fasano ML, Pasanisi F, Vallone G. Changes in left ventricular mass during a double-blind study with chlorthalidone and slow-release nifedipine. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984/01/01. 1984;27(5):525–8.
3. Bateman DN, Dean CR, Mucklow JC. Atenolol and chlorthalidone in combination for hypertension. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 1979;7(4):357–63. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L9140088&from=export>
4. Grell GA, Forrester TE, Alleyne GA. Comparison of the effectiveness of a beta blocker (atenolol) and a diuretic (chlorthalidone) in black hypertensive patients. *South Med J*. 1984/12/01. 1984;77(12):1524–9.
5. Seedat YK. Trial of atenolol and chlorthalidone for hypertension in black South Africans. *Br Med J*. 1980/11/08. 1980;281(6250):1241–3.
6. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension*. 2006/01/25. 2006;47(3):352–8.
7. Finnerty Jr. FA. A double-blind study of chlorthalidone and hydrochlorothiazide in an outpatient population of moderate hypertensives. *Angiology*. 1976/12/01. 1976;27(12):738–44.

8. Pareek AK, Messerli FH, Chandurkar NB, Dharmadhikari SK, Godbole A V, Kshirsagar PP, et al. Efficacy of Low-Dose Chlorthalidone and Hydrochlorothiazide as Assessed by 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Am Coll Cardiol*. 2016/01/30. 2016;67(4):379–89.
9. Salvetti A, Magagna A, Innocenti P, Ponzanelli F, Cagianelli A, Cipriani M, et al. The combination of chlorthalidone with nifedipine does not exert an additive antihypertensive effect in essential hypertensives: a crossover multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991/02/01. 1991;17(2):332–5.
10. Franco RJ, Sampaio M, Balbi AL, Martin LC, Luna RL. [An open comparative study of captopril + hydrochlorothiazide versus chlorthalidone for the treatment of mild and moderate primary hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 1992/11/01. 1992;59(5):423–7.
11. Grimm Jr. RH, Black H, Rowen R, Lewin A, Shi H, Ghadanfar M. Amlodipine versus chlorthalidone versus placebo in the treatment of stage I isolated systolic hypertension. *Am J Hypertens*. 2002/02/05. 2002;15(1 Pt 1):31–6.
12. Vakil D, Zinonos S, Kostis JB. Monotherapy treatment with chlorthalidone or amlodipine in the systolic blood pressure intervention trial (SPRINT). 2021;23(7):1335–43.
13. Kreeft JH, Larochelle P, Ogilvie RI. Comparison of chlorthalidone and spironolactone in low--renin essential hypertension. *Can Med Assoc J*. 1983/01/01. 1983;128(1):31–4.
14. Menon D V, Arbique D, Wang Z, Adams-Huet B, Auchus RJ, Vongpatanasin W. Differential effects of chlorthalidone versus spironolactone on muscle sympathetic nerve activity in hypertensive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009/01/23. 2009;94(4):1361–6.
15. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Sterne JA. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0) [Internet]. 2016. p. 52. Available from: https://www.unisa.edu.au/contentassets/72bf75606a2b4abcaf7f17404af374ad/rob2-0_indiv_main_guidance.pdf
16. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun;328(7454):1490–0.

Lista de estudos excluídos na elegibilidade

Autores	Ano	Título	Revista	T	C	T	I	D	O
				ipo	o	tema	nter	esfe	utros
				de	pa	er	ven	ch	s
				est	ar	v	ç	h	
				udo	do	çã	o		
				r					
	1984	A multicenter comparison of the antihypertensive effects of atenolol and chlorthalidone given alone and in combination	Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental						X
	1991	Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group	Jama				X		
	1991	The treatment of mild hypertension study. A randomized, placebo-controlled trial of a nutritional-hygienic regimen along with various drug monotherapies. The Treatment of Mild Hypertension Research Group	Arch Intern Med				X		
	1996	Efficacy and tolerability of losartan versus enalapril alone or in combination with hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension	Cardiovascular Reviews and Reports				X		
	2000	Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group	Jama						X
	2002	Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)	Jama						X
	2003	Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)	Hypertension						X
Abe, M, Okada, K, Maruyama, T and Matsumoto, K	2009	Antiproteinuric and blood pressure-lowering effects of a fixed-dose combination of losartan and hydrochlorothiazide in hypertensive patients with stage 3 chronic kidney disease	Pharmacotherapy				X		
Adalet, K, Nalbantgil, I, Kiliccioglu, B, Koylan, N, Bugra, Z, Adalet, I, Orak, E, Umman, B, Erzenigin, F and Buyukozturk, K	1995	Multicenter double blind comparative trial with benazepril versus captopril in the treatment of mild to moderate hypertension	Medical Bulletin of Istanbul Medical Faculty				X		
Agarwal, R, Sinha, A D, Cramer, A E, Balmes-Fenwick, M, Dickinson, J H, Ouyang, F and Tu, W	2011	Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease	N Engl J Med				X		
Alderman, M, Ford, C, Davis, B, Baraniuk, S, Einhorn, P, Haywood, J, Oparil, S, Piller, L and Retta, T	2014	Should antihypertensive treatment recommendation differ for patients with and without coronary heart disease? report from the antihypertensive and Lipid-Lowering	Journal of the American Society of						X

		Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)	Hypertension						
Alderman, M H	2003	Diuretic versus α -blocker as first-step antihypertensive therapy: Final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)	Hypertension				X		
Alderman, M H, Davis, B R, Piller, L B, Ford, C E, Baraniuk, M S, Pressel, S L, Assadi, M A, Einhorn, P T, Haywood, L J, Ilamathi, E, Oparil, S and Retta, T M	2016	Should Antihypertensive Treatment Recommendations Differ in Patients With and Without Coronary Heart Disease? (from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial [ALLHAT])	Am J Cardiol				X		
Alodhayani, A A, Alkhusail, A, Alhantoushi, M, Alsaad, S M, Almigbal, T H, Alotaibi, K, Batais, M A, Altheaby, A, Al Dalbhi, S and Alghamdi, Y	2019	Efficacy of treatment methods for uncontrolled hypertension and its effects on atrial fibrillation: A systematic narrative review	Int J Health Sci (Qassim)				X	X	
Ambrosioni, E, Bombelli, M, Cerasola, G, Cipollone, F, Ferri, C, Grazioli, I, Leprotti, C, Mancina, G, Melzi, G, Mugellini, A, Mulé, G, Giuseppe, Palasciano, Antonio, Salvetti and Bruno, Trimarco	2010	Ambulatory monitoring of systolic hypertension in the elderly: Eprosartan/hydrochlorothiazide compared with losartan/hydrochlorothiazide (INSIST Trial)	Adv Ther		X				
Arnett, D K, Davis, B R, Ford, C E, Boerwinkle, E, Leisenicker-Foster, C, Miller, M B, Black, H and Eckfeldt, J H	2005	Pharmacogenetic association of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) study	Circulation			X			
Bagatin, J, Sardelić, S, Pivac, N, Polic, S, Ljutić, D, Rakić, D, Naranča, M, Bojic, L, Kovačić, Z and Rumboldt, Z	1998	Comparison of chlorthalidone, propranolol and bopindolol in six-month treatment of arterial hypertension	Int J Clin Pharmacol Res						X
Bagatin, J, Sardelić, S, Pivac, N, Polić, S, Ljutić, D, Rakić, D, Naranča, M, Bojčić, L, Kovačić, Z and Rumboldt, Z	1998	Comparison of chlorthalidone, propranolol and bopindolol in six-month treatment of arterial hypertension	Int J Clin Pharmacol Res						X
Baguet, J P, Legallier, B, Auquier, P and Robitail, S	2007	Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure	Clin Drug Investig				X		
Baguet, J P, Robitail, S, Boyer, L, Debansson, D and Auquier, P	2005	A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure	Am J Cardiovasc Drugs				X		
Bakris, G L, Smith, A C, Richardson, D J, Hung, E, Preston, R, Goldberg, R and Epstein, M	2002	Impact of an ACE inhibitor and calcium antagonist on microalbuminuria and lipid subfractions in type 2 diabetes: a randomised, multi-centre pilot study	J Hum Hypertens				X		
Bakris, G L and Weir, M R	2003	Achieving goal blood pressure in patients with type 2 diabetes: conventional versus fixed-dose combination approaches	J Clin Hypertens (Greenwich)				X		
Bang, C N, Soliman, E Z, Simpson, L M, Davis, B R, Devereux, R B and Okin, P M	2007	Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy Predicts Cardiovascular Morbidity and Mortality in Hypertensive Patients: The ALLHAT Study	Am J Hypertens			X			
Bangalore, S, Davis, B R, Cushman, W C, Pressel, S L, Muntner, P M, Calhoun, D A, Kostis, J B, Whelton, P K, Probstfield, J L, Rahman, M and Black, H R	2007	Treatment-Resistant Hypertension and Outcomes Based on Randomized Treatment Group in ALLHAT	Am J Med			X			
Barzilay, J I, Davis, B R, Bettencourt, J, Margolis, K L, Goff Jr., D C, Black, H, Habib, G, Ellsworth, A, Force, R W, Wiegmann, T, Clocon, J O and Basile, J N	2004	Cardiovascular outcomes using doxazosin vs. chlorthalidone for the treatment of hypertension in older adults with and without glucose disorders: a report from the ALLHAT study	J Clin Hypertens (Greenwich)				X		
Barzilay, J I, Davis, B R, Pressel, S L, Cutler, J A, Einhorn, P T, Black, H R, Cushman, W C, Ford, C E, Margolis, K L, Moloo, J, Oparil, S, Piller, L B, Simmons, D L, Sweeney, M E, Whelton, P K, Wong, N D and Wright Jr., J T	2001	Long-term effects of incident diabetes mellitus on cardiovascular outcomes in people treated for hypertension: the ALLHAT Diabetes Extension Study	Circ Cardiovasc Qual Outcomes			X			
Barzilay, J I, Davis, B R, Pressel, S L, Ghosh, A, Rahman, M, Einhorn, P T, Cushman, W C, Whelton, P K and Wright Jr., J T	2008	The Effects of eGFR Change on CVD, Renal, and Mortality Outcomes in a Hypertensive Cohort Treated With 3 Different Antihypertensive Medications	Am J Hypertens			X			

Bengtsson, C	1972	Comparison between alprenolol and chlorthalidone as antihypertensive agents	Acta Med Scand	X				
Bhigjee, A I, Seedat, Y K and Hoosen, S	1983	Biochemical changes in Black and Indian hypertensive patients of diuretic therapy	South African Medical Journal					X
Bielmann, P, Leduc, G, Thibault, G, Lepage, J and Davignon, J	1991	Effects of chlorthalidone and metoprolol alone or in combination (logroton) on blood pressure, lipids, lipoproteins and circulating plasma ANF levels in essential hypertension	Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol	X				
Black, D M, Brand, R J, Greenlick, M, Hughes, G and Smith, J	1987	Compliance to treatment for hypertension in elderly patients: the SHEP pilot study. Systolic Hypertension in the Elderly Program	J Gerontol				X	
Blaufox, M D, Hyo Bok, Lee, Davis, B, Oberman, A, Wassertheil-Smoller, S and Langford, H	1992	Renin predicts diastolic blood pressure response to nonpharmacologic and pharmacologic therapy	Journal of the American Medical Association			X		
Boike, S C, Durely, Y and Cubberley, R B	1982	Atenolol and chlorthalidone administered alone and in combination for essential hypertension	Clin Pharm	X				
Bonaduce, D., Ferrara, N., Petretta, M., Canonico, V., Romango, E. and Rengo, F.	1981	Comparison of the antihypertensive activities of xipamide and chlorthalidone: a double-blind, randomized, crossover trial	Curr Med Res Opin		X			
Brewster, L M, Boermeester, A S, Seedat, Y K and Van Montfrans, G A	2002	Initial combination therapy for hypertension in patients of African ancestry: a systematic review and meta-analysis	J Hypertens			X		
Bueno, J, Amiguet, J A, Carasusan, J, Cebollada, J and Carretero, J	1990	Bisoprolol vs. chlorthalidone: a randomized, double-blind, comparative study in arterial hypertension	J Cardiovasc Pharmacol		X			
Burris, J F, Davidov, M E, Jenkins, P, Rofman, B, Ginsberg, D, Rosenbaum, R, Ryan, J R, Jain, A K and Mroczek, W J	1989	Comparison of the antihypertensive effects of betaxolol and chlorthalidone as monotherapy and in combination	Arch Intern Med		X			
Byyny, R L	1996	Antihypertensive efficacy of the angiotensin II AT1-receptor antagonist losartan: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial using 24-hour blood pressure monitoring. Ambulatory Blood Pressure Monitoring Study Group	Blood Press Suppl				X	
Cammarata, R, Armas-Hernández, M J, Hernández-Hernández, R, Armas-Padilla, M C, Sosa-Canache, B, Pacheco, B, Guerrero, J, Israili, Z H and Valasco, M	2007	Effect of losartan plus hydrochlorothiazide on nitric oxide status in 'nondipper' hypertensive patients	Am J Ther	X				
Capone, P, Mayol, R and Mathieu, M	1985	A comparative study of celiprolol and chlorthalidone in hypertensive patients with reversible airways obstruction	Br J Clin Pract Suppl			X		
Cardillo, C, Mores, N, Motolese, M and Folli, G	1994	Effects of benazepril on stress testing blood pressure in essential hypertension	Am J Cardiol		X			
Carlos Bodanese, L and Brito Medeiros, A M	1994	Monotherapy of mild to moderate arterial hypertension. Amlodipine vs chlorthalidone	Rev Bras Med	X				
Catalano, M, Parini, J, Romano, M and Libretti, A	1985	Controlled clinical trial of cadralazine as a second-step drug in the treatment of hypertension	Eur J Clin Pharmacol				X	
Celentano, A, Galderisi, M, Tammaro, P, Mureddu, G F, Garofalo, M and de Divittis, O	1990	Effects on casual and 24-h ambulatory blood pressure of slow-release nocardipine and chlorthalidone in arterial essential hypertension: double-blind, crossover study	Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol					X
Chekka, L, Chapman, A, Gums, J, Turner, S, Cooper-DeHoff, R and Johnson, J	2002	Race-specific comparative efficacy and safety of thiazide-type (TT) and thiazide-like (TL) diuretics: Results from pear and pear-2 prospective clinical trials	Clin Pharmacol Ther	X				

Chekka, L M S, Chapman, A B, Gums, J G, Cooper-DeHoff, R M and Johnson, J A	2021	Race-Specific Comparisons of Antihypertensive and Metabolic Effects of Hydrochlorothiazide and Chlorthalidone	Am J Med	X		X			
Chen, C H, Hsu, T L, Lin, S J, Ting, C T, Chou, P, Wang, S P, Yin, F C and Chang, M S	1995	Short-term and long-term effects of benazepril in mild to moderate hypertensives	Zhong hua Yi Xue Za Zhi (Taipei)						X
Chen, J, Deng, C, Wang, H, Wu, Q and Chen, T G	2017	Effects of chlorthalidone and hydrochlorothiazide on blood pressure and serum potassium levels: A systematic review and meta-analysis	International Journal of Clinical and Experimental Medicine		X				
Chen, X, Zheng, F, Chen, P, Tang, L, Wei, R, Yu, Y, Su, Y, Kikkawa, T and Yamamoto, M	2006	An open-label, randomized, controlled, 4-week comparative clinical trial of barnidipine hydrochloride, a calcium-channel blocker, and benazepril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, in Chinese patients with renal parenchymal hypertension	J Int Med Res			X			
Cho, E. J., Lee, H. Y., Sung, K. C., Park, S., Sohn, I. S., Park, C. G., Choi, D. J., Ha, J. W., Ahn, Y. K., Shin, J., Hong, S. J., Kim, S. K., Chung, W. J., Yoo, B. S., Hong, T. J., Youn, H. J., Cho, M. C., Chae, S. C., Kim, Y. J. and Kim, C. J.	2019	Comparison of 24-Hour Ambulatory Central Blood Pressure Reduction Efficacy Between Fixed Amlodipine or Up-Titrated Hydrochlorothiazide Plus Losartan: The K-Central Study	Am J Hypertens				X		
Chrysant, S G, Fagan, T, Glazer, R and Kriegman, A	1996	Effects of benazepril and hydrochlorothiazide, given alone and in low- and high-dose combinations, on blood pressure in patients with hypertension	Arch Fam Med		X				
Chrysant, S G, Sugimoto, D H, Lefkowitz, M, Salko, T, Khan, M, Arora, V and Shi, V	2007	The effects of high-dose amlodipine/benazepril combination therapies on blood pressure reduction in patients not adequately controlled with amlodipine monotherapy	Blood Press Suppl				X		
Chung, J W, Lee, H Y, Kim, C H, Seung, I W, Shin, Y W, Jeong, M H, Cho, M C and Oh, B H	2009	Losartan/Hydrochlorothiazide fixed combination versus amlodipine monotherapy in korean patients with mild to moderate hypertension	Korean Circ J				X		
Clark, E C, Podolsky, S and Thompson, E J	1997	Double-blind comparison of hydrochlorothiazide plus triameterene therapy versus chlorthalidone therapy in hypertension	South Med J		X				
Coca, A, Sobrino, J, Soler, J, Felip, A, Pelegrí, A, Mínguez, A, Vila, J, de la Sierra, A and Plana, J	2002	Trough-to-peak ratio, smoothness index, and circadian blood pressure profile after treatment with once-daily fixed combination of losartan 100 and hydrochlorothiazide 25 in essential hypertension	J Cardiovasc Pharmacol	X					
Conlin, P R, Elkins, M, Liss, C, Vrecenak, A J, Barr, E and Edelman, J M	1998	A study of losartan, alone or with hydrochlorothiazide vs nifedipine GITS in elderly patients with diastolic hypertension	J Hum Hypertens				X		
Consoli, G and Di Martino, G	1985	[Evaluation of the hypotensive efficacy in a double-blind study of xipamide versus chlorthalidone]	Clin Ter						X
Corea, L, Bentivoglio, M, Verdecchia, P and Provvienza, M	1984	Converting enzyme inhibition vs diuretic therapy as first therapeutic approach to the elderly hypertensive patient	Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental						X
Corea, L, Valori, C, Bentivoglio, M, Verdecchia, P and Bichisao, E	1985	Age and responses to isometric exercise in hypertension: possible predictors of the antihypertensive effect of diuretics and beta-blockers	Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol			X			
Critchley, J A J H, Gilchrist, N, Ikeda, L, Dubois, C, Bradstreet, D C, Shaw, W C, Goldberg, A I and Sweet, C S	1996	A randomized, double-masked comparison of the antihypertensive efficacy and safety of combination therapy with losartan and hydrochlorothiazide versus captopril	Current Therapeutic Research -				X		

		and hydrochlorothiazide in elderly and younger patients	Clinical and Experimental						
Cushman, W C, Davis, B R, Pressel, S L, Cutler, J A, Einhorn, P T, Ford, C E, Oparil, S, Probstfield, J L, Whelton, P K, Wright Jr., J T, Alderman, M H, Basile, J N, Black, H R, Grimm Jr., R H, Hamilton, B P, Haywood, L J, Ong, S T, Piller, L B, Simpson, L M, Stanford, C and Weiss, R J	2011	Mortality and morbidity during and after the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial	J Clin Hypertens (Greenwich)			X			
Cushman, W C, Evans, G W, Rodriguez, C J, Ringer, R J, Wright, J T, Whelton, P K and Oparil, S	2011	Blood pressure intervention and control in the systolic blood pressure intervention trial (SPRINT)	Journal of the American Society of Hypertension			X			
Cushman, W C, Ford, C E, Cutler, J A, Margolis, K L, Davis, B R, Grimm, R H, Black, H R, Hamilton, B P, Holland, J, Nwachuku, C, Papademetriou, V, Probstfield, J, Wright Jr., J T, Alderman, M H, Weiss, R J, Piller, L, Bettencourt, J and Walsh, S M	2002	Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT)	J Clin Hypertens (Greenwich)				X		
Cushman, W C, Ford, C E, Einhorn, P T, Wright Jr., J T, Preston, R A, Davis, B R, Basile, J N, Whelton, P K, Weiss, R J, Bastien, A, Courtney, D L, Hamilton, B P, Kirchner, K, Louis, G T, Retta, T M and Vidt, D G	2008	Blood pressure control by drug group in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)	J Clin Hypertens (Greenwich)				X		
Dahlöf, B, Lindholm, L H, Carney, S, Pentikäinen, P J and Ostergren, J	1999	Main results of the losartan versus amlodipine (LOA) study on drug tolerability and psychological general well-being. LOA Study Group	J Hypertens				X		
Davis, B R	2000	Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT)	Journal of the American Medical Association				X		
Davis, B R, Cutler, J A, Furberg, C D, Wright Jr, J T, Farber, M A, Felicetta, J V and Stokes, J D	2002	Relationship of antihypertensive treatment regimens and change in blood pressure to risk for heart failure in hypertensive patients randomly assigned to doxazosin or chlorthalidone: Further analyses from the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial	Ann Intern Med					X	
Davis, B R, Kostis, J B, Simpson, L M, Black, H R, Cushman, W C, Einhorn, P T, Farber, M A, Ford, C E, Levy, D, Massie, B M and Nawaz, S	2008	Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial	Circulation					X	
Davis, B R, Piller, L B, Cutler, J A, Furberg, C, Dunn, K, Franklin, S, Goff, D, Leenen, F, Mohiuddin, S, Papademetriou, V, Proschan, M, Ellsworth, A, Golden, J, Colon, P and Crow, R	2006	Role of diuretics in the prevention of heart failure: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial	Circulation				X		
Davis, B R, Vogt, T, Frost, P H, Burlando, A, Cohen, J, Wilson, A, Brass, L M, Frishman, W, Price, T and Stamler, J	1998	Risk factors for stroke and type of stroke in persons with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group	Stroke				X		
De Cesaris, R, Ranieri, G, Chiarappa, R, Balestrazzi, M and Antoncicchi, E	1986	[Comparison of nadolol and chlorthalidone in hypertensive subjects resistant to therapy with only captopril]	Clin Ter						X
de la Sierra, A, Gil-Extremera, B, Calvo, C, Campo, C, Garcia-Puig, J, Márquez, E, Oliván, J, Roca Cusachs, A, Sanz de Castro, S, Pontes, C and Delgado, J	2004	Comparison of the antihypertensive effects of the fixed dose combination enalapril 10 mg/nitrendipine 20 mg vs losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg, assessed by 24-h ambulatory blood pressure monitoring, in essential hypertensive patients	J Hum Hypertens			X			
De Luca, N, Savonitto, S, Ricciardelli, B, Marchegiano, R, Lamenza, F, Lembo, G and Trimarco, B	1993	Effects of the single and repeated administration of benazepril on systemic and forearm circulation and cardiac function in hypertensive patients	Cardiovasc Drugs Ther			X			
Del Nero Júnior, E, Lima, E V, Savioli, R M and de Rezende, M C	1983	[Evaluation of the antihypertensive efficacy of acebutolol, chlorthalidone and the combination of acebutolol and chlorthalidone in the treatment of mild and moderate primary arterial hypertension]	Arq Bras Cardiol	X					X

Dessi-Fulgheri, P, Motolese, M, Di Noto, G, Delfino, D, Giacchetti, G, Boria, C and Rappelli, A	1 9 8 9	Blunting of atrial natriuretic factor response to volume expansion by benazepril in hypertensive patients	J Hypertens Suppl			X			
Dewland, T A, Soliman, E Z, Davis, B R, Magnani, J W, Yamal, J M, Piller, L B, Haywood, L J, Alonso, A, Albert, C M and Marcus, G M	2 0 1 6	Effect of the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) on Conduction System Disease	JAMA Intern Med						X
Dewland, T A, Soliman, E Z, Davis, B R, Yamal, J M, Alonso, A, Albert, C M, Simpson, L M and Marcus, G M	2 0 1 5	Pharmacologic prevention of incident atrial fibrillation: Long-term follow up from the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (allhat)	Heart Rhythm						X
Dewland, T A, Soliman, E Z, Yamal, J M, Davis, B R, Alonso, A, Albert, C M, Simpson, L M, Haywood, L J and Marcus, G M	2 0 1 7	Pharmacologic Prevention of Incident Atrial Fibrillation: Long-Term Results From the ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)	Circ Arrhythm Electro physiol						X
Dineva, S, Uzunova, K, Pavlova, V, Filipova, E, Kalinov, K and Vekov, T	2 0 1 9	Comparative efficacy and safety of chlorthalidone and hydrochlorothiazide-meta-analysis	J Hum Hypertens			X	X		
Dineva, S, Uzunova, K, Pavlova, V, Filipova, E, Kalinov, K and Vekov, T	2 0 2 1	Network meta-analysis of efficacy and safety of chlorthalidone and hydrochlorothiazide in hypertensive patients	Blood Press Monit			X	X		
Duprez, D, Ferdinand, K, Purkayastha, D, Samuel, R and Wright, R	2 0 1 1	Ambulatory blood pressure response to triple therapy with an angiotensin-receptor blocker (ARB), calcium-channel blocker (CCB), and HCTZ versus dual therapy with an ARB and HCTZ	Vasc Health Risk Manag					X	
Durel, L A, Hayashi, P J, Weidler, D J and Schneiderman, N	1 9 9 2	Effectiveness of antihypertensive medications in office and ambulatory settings: a placebo-controlled comparison of atenolol, metoprolol, chlorthalidone, verapamil, and an atenolol-chlorthalidone combination	J Clin Pharmacol	X					
Elliott, W J, Kurtis Childers, W, Basu, S and Meyer, P M	2 0 1 2	Outcomes in clinical trials with diuretics stratified by the 2011 nice guidelines: Network & bayesian meta-analyses	J Clin Hypertens						X
Elliott, W J, Kurtis Childers, W, Meyer, P M and Basu, S	2 0 1 2	Outcomes with different diuretics in clinical trials in hypertension: Results of network and bayesian meta-analyses	J Clin Hypertens						X
Ernst, M E, Carter, B L, Zheng, S and Grimm Jr., R H	2 0 1 0	Meta-analysis of dose-response characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium	Am J Hypertens						X
Erwtaman, T M, Nagelkerke, N and Lubsen, J	1 9 8 4	β Blockade, diuretics, and salt restriction for the management of mild hypertension: A randomised double blind trial	Br Med J					X	
Esfehani, R J, Gharai, A M, Esfehani, A J, Kalat, A R, Abbasi, F and Jalalyazdi, M	2 0 1 2	A comparative study of the management of stage 2 hypertension by combined therapy with Losartan, Amlodipine and Hydrochlorothiazide	Int Cardio vasc Res J					X	
Flack, J M and Cushman, W C	1 9 9 6	Evidence for the efficacy of low-dose diuretic monotherapy	Am J Med	X					
Flack, J M, Saunders, E, Gradman, A, Kraus, W E, Lester, F M, Pratt, J H, Alderman, M, Green, S, Vargas, R, Espenshade, M, Ceasay, P, Alexander Jr., J and Goldberg, A	2 0 0 1	Antihypertensive efficacy and safety of losartan alone and in combination with hydrochlorothiazide in adult African Americans with mild to moderate hypertension	Clin Ther					X	
Fogari, R, Malamani, G D, Zoppi, A, Mugellini, A, Rinaldi, A, Vanasia, A and Preti, P	2 0 0 3	Effect of benazepril addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients	J Hum Hypertens					X	
Fogari, R, Preti, P, Lazzari, P, Corradi, L, Zoppi, A, Fogari, E and Mugellini, A	2 0 0 3	Effect of benazepril amlodipine combination on fibrinolysis in hypertensive diabetic patients	Eur J Clin Pharmacol					X	
Fogari, R, Zoppi, A, Lusardi, P, Mugellini, A and Bertocchi, F	1 9 8	Effects of benazepril alone and in combination with hydrochlorothiazide in comparison with felodipine extended release in elderly patients with mild- to-moderate essential hypertension	Curren t Therap eutic Resear ch - Clinical and Exper imental		X				
Fogari, R, Zoppi, A, Lusardi, P, Mugellini, A, Preti, P and Motolese, M	1 9	Fixed combination of benazepril and low-dose amlodipine in the treatment	J Cardio		X				

	97	of mild to moderate essential hypertension: evaluation by 24-hour noninvasive ambulatory blood pressure monitoring	vasc Pharm acol						
Fogari, R, Zoppi, A, Pasotti, C and Poletti, L	1985	Treatment of hypertension in the elderly with a fixed combination of atenolol with chlorthalidone	Minerva Cardio angiolo				X		
Forattini, C, Fabris, R, Mattiello, M, Pitzorno, G, Pollavini, G and Vincenzi, M	1989	Felodipine extended release and chlorthalidone in the treatment of essential hypertension	Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental	X					
Fox, J C, Leight, K, Sutradhar, S C, Demopoulos, L A, Gleim, G W, Lewin, A J and Bakris, G L	2004	The JNC 7 approach compared to conventional treatment in diabetic patients with hypertension: a double-blind trial of initial monotherapy vs. combination therapy	J Clin Hypertens (Greenwich)				X		
Franse, L V, Pahor, M, Bari, M D, Shorr, R I, Wan, J Y, Somes, G W and Applegate, W B	2000	Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program (SHEP)	J Hypertens				X		
Franse, L V, Pahor, M, Di Bari, M, Somes, G W, Cushman, W C and Applegate, W B	2000	Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program	Hypertension				X		
Frishman, W H, Ram, C V, McMahon, F G, Chrysant, S G, Graff, A, Kupiec, J W and Hsu, H	1995	Comparison of amlodipine and benazepril monotherapy to amlodipine plus benazepril in patients with systemic hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. The Benazepril/Amlodipine Study Group	J Clin Pharmacol				X		
Fujisaki, K, Tsuruya, K, Nakano, T, Taniguchi, M, Higashi, H, Katafuchi, R, Kanai, H, Nakayama, M, Hirakata, H and Kitazono, T	2014	Impact of combined losartan/hydrochlorothiazide on proteinuria in patients with chronic kidney disease and hypertension	Hypertens Res				X		
Fukutomi, M, Hoshide, S, Eguchi, K, Watanabe, T, Shimada, K and Kario, K	2012	Differential effects of strict blood pressure lowering by losartan/hydrochlorothiazide combination therapy and high-dose amlodipine monotherapy on microalbuminuria: the ALPHABET study	J Am Soc Hypertens				X		
Furberg, C D, Wright Jr, J T, Davis, B R, Cutler, J A, Alderman, M, Black, H, Cushman, W, Grimm, R, Haywood, L J, Leenen, F, Oparil, S, Probstfield, J, Whelton, P, Nwachuku, C, Gordon, D, Proschan, M, Einhorn, P, Ford, C E, Piller, L B, Dunn, I K, Goff, D, Pressel, S, Bettencourt, J, DeLeon, B, Simpson, L M, Blanton, J, Geraci, T, Walsh, S M, Nelson, C, Rahman, M, Juratovac, A, Pospisil, R, Carroll, L, Sullivan, S, Russo, J, Barone, G, Christian, R, Feldman, S, Lucente, T, Calhoun, D, Jenkins, K, McDowell, P, Johnson, J, Kingry, C, Alzate, J, Margolis, K L, Holland-Klemme, L A, Jaeger, B, Williamson, J, Louis, G, Ragusa, P, Williard, A, Ferguson, R L S, Tanner, J, Eckfeldt, J, Crow, R and Pelosi, J	2002	Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT)	Journal of the American Medical Association				X		
Galderisi, M, Celentano, A, Tammaro, P, Garofalo, M, Mureddu, G F and de Divitiis, O	1990	Hypertension and arrhythmias: effects of slow-release nifedipine vs chlorthalidone: a double-blind crossover study	Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol						X
Garde, K and Lindahl, A	1965	[Ethacrynic acid and furosemide used in the treatment of hypertension as compared with chlorthalidone]	Ugeskr Laeger						X
Garjón, J, Saiz, L C, Azparren, A, Gaminde, I, Ariz, M J and Erviti, J	2020	First-line combination therapy versus first-line monotherapy for primary hypertension	Cochrane Database of Systematic Reviews				X		
Geyskes, G G, Stutterheim, A, Boer, P and Dorhout Mees, E J	1975	Comparison of the antihypertensive effect of propranolol and practolol combined with chlorthalidone	Eur J Clin Pharmacol				X		
Gismondi, R A, Bedirian, R, Pozzobon, C R, Ladeira, M C, Oigman, W and Neves, M F	2015	Renin-Angiotensin System Blockade Associated with Statin Improves Endothelial Function in Diabetics	Arq Bras Cardiol				X		
Gismondi, R A O C, Oigman, W, Bedirian, R, Pozzobon, C R, Ladeira, M C B and Neves, M F	2000	Comparison of benazepril and losartan on endothelial function and vascular stiffness in patients with Type 2	JRAAS - Journal				X		

	1 5	diabetes mellitus and hypertension: A randomized controlled trial	of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System						
Gleim, G W, Rubino, J, Zhang, H, Shahinfar, S, Soffer, B A, Lyle, P A, Littlejohn Ii, T W and Feig, P U	2 0 0 6	A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group trial of the antihypertensive efficacy and tolerability of a combination of once-daily losartan 100 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg compared with losartan 100-mg monotherapy in the treatment of mild to severe essential hypertension	Clin Ther				X		
Goicolea, I, Fernández González, R, Piniés, J, Garrido, J, Martínez, J M, Armenteros, S and Moreno Carretero, E	2 0 0 2	[Effect of antihypertensive combinations on arterial pressure, albuminuria, and glycemic control in patients with type II diabetic nephropathy: a randomized study]	Nefrologia				X		
Gradman, A H, Brady, W E, Gazdick, L P, Lyle, P and Zeldin, R K	2 0 0 2	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week trial of the efficacy and tolerability of once-daily losartan 100 mg/hydrochlorothiazide 25 mg and losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg in the treatment of moderate-to-severe essential hypertension	Clin Ther		X				
Gray, D R, Weber, M A and Drayer, J I	1 9 8 3	Effects of low-dose antihypertensive therapy in elderly patients with predominant systolic hypertension	J Gerontol				X		
Grell, G A, Alleyne, G A, Robinson, H M and Anderson, M	1 9 8 1	Treatment of Jamaican hypertensives with atenolol and chlorthalidone	West Indian Med J				X		
Grimm Jr, R H, Black, H, Rowen, R, Lewin, A, Shi, H and Ghadanfar, M	2 0 0 2	Amlodipine versus chlorthalidone versus placebo in the treatment of stage I isolated systolic hypertension	Am J Hypertens						X
Gruppolo, P, Tomasi, A M, Masoni, A and Finzi, C	1 9 8 0	Comparison of oxprenolol plus chlorthalidone in fixed combination against chlorthalidone alone in mild to moderate essential hypertension; a clinical trial	G Ital Cardiol				X		
Guyene, T T, Bellet, M, Sassano, P, Serrurier, D, Corvol, P and Ménard, J	1 9 8 9	Crossover design for the dose determination of an angiotensin converting enzyme inhibitor in hypertension	J Hypertens		X				
Hamada, T, Kuwabara, M, Watanabe, A, Mizuta, E, Ohtahara, A, Omodani, H, Watanabe, M, Nakamura, H, Hirota, Y, Miyazaki, S, Kato, M, Ogino, K, Kosaka, H, Haruaki, N, Taniguchi, S, Yamamoto, K, Kotake, H and Hisatome, I	2 0 1 4	A comparative study on the effectiveness of losartan/hydrochlorothiazide and telmisartan/hydrochlorothiazide in patients with hypertension	Clin Exp Hypertens				X		
Hamada, T, Mizuta, E, Kondo, T, Hirai, M, Yamada, K, Kato, M, Shigemasa, C, Yamamoto, Y, Ninomiya, H, Igawa, O and Hisatome, I	2 0 1 0	Effects of a low-dose antihypertensive diuretic in combination with losartan, telmisartan, or candesartan on serum urate levels in hypertensive patients	Arznei mittelf orschung		X				
Hanayama, Y, Uchida, H A, Nakamura, Y and Makino, H	2 0 1 2	Losartan/hydrochlorothiazide combination therapy surpasses high-dose angiotensin receptor blocker in the reduction of morning home blood pressure in patients with morning hypertension	Acta Med Okayama		X				
Hatt, P Y and Leblond, J B	1 9 7 5	A comparative study of the activity of a new agent, indapamide, in essential arterial hypertension	Curr Med Res Opin		X				
Hilleman, D E, Ryschon, K L, Mohiuddin, S M and Wurdeman, R L	1 9 9 9	Fixed-dose combination vs monotherapy in hypertension: a meta-analysis evaluation	J Hum Hypertens						X
Hou, F F, Xie, D, Zhang, X, Chen, P Y, Zhang, W R, Liang, M, Guo, Z J and Jiang, J P	2 0 0 7	Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency	J Am Soc Nephrol				X		
Hulley, S B, Furberg, C D, Gurland, B, McDonald, R, Perry, H M, Schnaper, H W, Schoenberger, J A, Smith, W M and Vogt, T M	1 9 8 5	Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): antihypertensive efficacy of chlorthalidone	Am J Cardiol				X		
Ishimitsu, T, Ohno, E, Nakano, N, Furukata, S, Akashiba, A, Minami, J, Numabe, A and Matsuoka, H	2 0 1 1	Combination of angiotensin II receptor antagonist with calcium channel blocker or diuretic as antihypertensive	Clin Exp Hypertens				X		

		therapy for patients with chronic kidney disease							
Itoga, N K, Tawfik, D S, Montez-Rath, M E and Chang, T I	2021	Contributions of Systolic and Diastolic Blood Pressures to Cardiovascular Outcomes in the ALLHAT Study	J Am Coll Cardiol				X		
Izzo Jr., J L, Purkayastha, D, Hall, D and Hilkert, R J	2011	Comparative efficacy and safety of amlodipine/benazepril combination therapy and amlodipine monotherapy in severe hypertension	J Hum Hypertens				X		
Jaattela, A and Pyorala, K	1976	A controlled study on the antihypertensive effect of a new β adrenergic receptor blocking drug, metoprolol, in combination with chlorthalidone	Br J Clin Pharmacol				X		
Jacobsen, P, Andersen, S, Jensen, B R and Parving, H H	2003	Additive effect of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in type I diabetic patients with diabetic nephropathy	J Am Soc Nephrol		X				
Jafarzadeh Esfehiani, R, Mahmoodi Gharai, A, Jafarzadeh Esfehiani, A, Rezaie Kalat, A, Abbasi, F and Jalalyzadi, M	2012	A Comparative Study of the Management of Stage 2 hypertension by Combined therapy with Losartan, Amlodipine and Hydrochlorothiazide	Int Cardiovasc Res J				X		
Jamerson, K A, Nwose, O, Jean-Louis, L, Schofield, L, Purkayastha, D and Baron, M	2004	Initial angiotensin-converting enzyme inhibitor/calcium channel blocker combination therapy achieves superior blood pressure control compared with calcium channel blocker monotherapy in patients with stage 2 hypertension	Am J Hypertens				X		
Kai, H, Ueda, T, Kaneyuki, M, Shihara, M, Toyama, Y and Imaizumi, T	2012	Losartan/hydrochlorothiazide combination was superior to high-dose losartan in controlling morning hypertension and reducing urinary albumin excretion	Circulation				X		
Kai, H, Ueda, T, Uchiwa, H, Iwamoto, Y, Aoki, Y, Aneawa, T, Fukuda, K, Fukumoto, Y and Imaizumi, T	2015	Benefit of losartan/hydrochlorothiazide-fixed dose combination treatment for isolated morning hypertension: The MAPPY study	J Clin Hypertens (Greenwich)				X		
Karotsis, A K, Symeonidis, A, Mastorantonakis, S E and Stergiou, G S	2006	Additional antihypertensive effect of drugs in hypertensive subjects uncontrolled on diltiazem monotherapy: a randomized controlled trial using office and home blood pressure monitoring	Clin Exp Hypertens				X		
Ke, Y S, Tao, Y Y, Yang, H and Yu, G H	2003	Effects of valsartan with or without benazepril on blood pressure, angiotensin II, and endoxin in patients with essential hypertension	Acta Pharmacol Sin		X				
Kereiakes, D J, Neutel, J M, Punzi, H A, Xu, J, Lipka, L J and Dubiel, R	2007	Efficacy and safety of olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide compared with benazepril and amlodipine besylate	Am J Cardiovasc Drugs		X				
Kim, K S, Fan, W H, Kim, Y D, Zhu, W, Ngau, Y Y, Tong, P, Kim, B S, Santos, M, Lin, W H, Buranakijaroen, P, Massaad, R and Smith, R D	2009	Effectiveness of open-label losartan/hydrochlorothiazide combination therapy in Asian patients with hypertension not controlled with ACE inhibitor or ARB monotherapy	Hypertens Res		X				
Kinouchi, K, Ichihara, A, Sakoda, M, Kurauchi-Mito, A and Itoh, H	2009	Safety and benefits of a tablet combining losartan and hydrochlorothiazide in Japanese diabetic patients with hypertension	Hypertens Res				X		
Kjeldsen, S E, Dahlöf, B, Devereux, R B, Julius, S, Aurup, P, Edelman, J, Beevers, G, de Faire, U, Fyhrquist, F, Ibsen, H, Kristianson, K, Lederballe-Pedersen, O, Lindholm, L H, Nieminen, M S, Omvik, P, Oparil, S, Snapinn, S and Wedel, H	2002	Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy	Jama				X		
Koenig, W	2000	Comparison of the efficacy and tolerability of combination tablets containing candesartan cilexetil and hydrochlorothiazide or losartan and hydrochlorothiazide in patients with moderate to severe hypertension. Results of the CARLOS-Study	Clin Drug Investig		X				
Kohlmann Jr, O, Roca-Cusachs, A, Laurent, S, Schmieder, R E, Wenzel, R R and Fogari, R	2009	Fixed-dose manidipine/delaprilil versus losartan/hydrochlorothiazide in hypertensive patients with type 2 diabetes and microalbuminuria	Adv Ther		X				
Kostis, W J, Cheng, J Q, Kostis, J B, Cabrera, J, Sargsyan, D, Cosgrove, N M, Pressel, S L and Davis, B R	2016	30-year survival in the active and placebo groups of the systolic hypertension in the elderly program	Circulation						X
Kuschnir, E, Acuña, E, Sevilla, D, Vasquez, J, Bendersky, M, Resk, J and Glazer, R	1991	Treatment of patients with essential hypertension: amlodipine 5 mg/benazepril 20 mg compared with	Clin Ther				X		

	9 6	amlodipine 5 mg, benazepril 20 mg, and placebo							
Lacourcière, Y, Gil-Extremera, B, Mueller, O, Byrne, M and Williams, L	2 0 0 3	Efficacy and tolerability of fixed-dose combinations of telmisartan plus HCTZ compared with losartan plus HCTZ in patients with essential hypertension	Int J Clin Pract		X				
Lacourcière, Y, Neutel, J M and Schumacher, H	2 0 0 5	Comparison of fixed-dose combinations of telmisartan/hydrochlorothiazide 40/12.5 mg and 80/12.5 mg and a fixed-dose combination of losartan/hydrochlorothiazide 50/12.5 mg in mild to moderate essential hypertension: pooled analysis of two multicenter, prospective, randomized, open-label, blinded-end point (PROBE) trials	Clin Ther	X					
Lacourcière, Y and Poirier, L	2 0 0 3	Antihypertensive effects of two fixed-dose combinations of losartan and hydrochlorothiazide versus hydrochlorothiazide monotherapy in subjects with ambulatory systolic hypertension	Am J Hypertens				X		
Lacourcière, Y, Poirier, L and Lefebvre, J	2 0 0 7	Expedited blood pressure control with initial angiotensin II antagonist/diuretic therapy compared with stepped-care therapy in patients with ambulatory systolic hypertension	Can J Cardiol				X		
Langford, H G, Davis, B R, Blaufox, D, Oberman, A, Wassertheil-Smoller, S, Hawkins, M and Zimbaldi, N	1 9 9 1	Effect of drug and diet treatment of mild hypertension on diastolic blood pressure. The TAIM Research Group	Hypertension				X		
Lee, I T, Hung, Y J, Chen, J F, Wang, C Y, Lee, W J and Sheu, W H	2 0 1 2	Comparison of the efficacy and safety profiles of two fixed-dose combinations of antihypertensive agents, amlodipine/benazepril versus valsartan/hydrochlorothiazide, in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a 16-week, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study	Clin Ther		X				
Lee, I T, Hung, Y J, Chen, J F, Wang, C Y and Sheu, W H H	2 0 1 1	Efficacy and safety of two fixed-combination antihypertensive regimens, amlodipine-benazepril versus valsartan-hydrochlorothiazide, in type 2 diabetic patients with hypertension	J Hypertens						X
Leonetti, G, Pasotti, C and Capra, A	1 9 8 6	Low-dose atenolol-chlorthalidone combination for treatment of mild hypertension	Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol						X
Lewis, C E, Grandits, A, Flack, J, McDonald, R and Elmer, P J	1 9 9 6	Efficacy and tolerance of antihypertensive treatment in men and women with stage 1 diastolic hypertension. Results of the Treatment of Mild Hypertension Study	Arch Intern Med				X		
Li, Y, Liu, G, Jiang, B, Gao, R, Chen, L, Su, L and Li, J	2 0 0 3	A comparison of initial treatment with losartan/HCTZ versus losartan monotherapy in chinese patients with mild to moderate essential hypertension	Int J Clin Pract						X
Liang, W, Ma, H, Cao, L, Yan, W and Yang, J	2 0 1 7	Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis					X		
Louis, W J, Doyle, A E, Dawborn, J K and Johnston, C I	1 9 7 3	A comparison of chlorothiazide, chlorthalidone and cyclopentiazide in the treatment of hypertension	Med J Aust	X					
MacDonald, T M, Williams, B, Webb, D J, Morant, S, Caulfield, M, Cruickshank, J K, Ford, I, Sever, P, Mackenzie, I S, Padmanabhan, S, McCann, G P, Salisbury, J, McInnes, G and Brown, M J	2 0 1 7	Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial	J Am Heart Assoc				X		
MacKay, J H, Arcuri, K E, Goldberg, A I, Snapinn, S M and Sweet, C S	1 9 9 6	Losartan and low-dose hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A double-blind, placebo-controlled trial of concomitant administration compared with individual components	Arch Intern Med				X		
MacKinnon, M, Leenen, F H and Ruzicka, M	2 0 0 5	Does ALLHAT change the management of hypertension in chronic kidney disease?	Curr Hypertens Rep	X					
Malacco, E, Mancia, G, Rappelli, A, Menotti, A, Zuccaro, M S and Coppini, A	2 0	Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results	Blood Press		X				

	0 3									
Malacco, E, Piazza, S, Carretta, R, Di Somma, S, Mugellini, A, Bertocchi, F and Palatini, P	2 0 0 2	Comparison of benazepril-amlodipine and captopril-thiazide combinations in the management of mild-to-moderate hypertension	Int J Clin Pharm acol Ther							X
Manolis, A J, Grossman, E, Jelakovic, B, Jacovides, A, Bernhardt, D C, Cabrera, W J, Watanabe, L A, Barragan, J, Matadamas, N, Mendiola, A, Woo, K S, Zhu, J R, Mejia, A D, Bunt, T, Dumortier, T and Smith, R D	2 0 0 0	Effects of losartan and candesartan monotherapy and losartan/hydrochlorothiazide combination therapy in patients with mild to moderate hypertension. Losartan Trial Investigators	Clin Ther					X		
Manzur, F, Rico, A, Romero, J D and Rodriguez-Martinez, C E	2 0 1 8	Efficacy and Safety of Valsartan or Chlorthalidone vs. Combined Valsartan and Chlorthalidone in Patients With Mild to Moderate Hypertension: The VACLOR Study	Clin Med Insights Cardiol		X					
Martina, B, Dieterle, T, Weinbacher, M and Battegay, E	1 9 9 9	Effects of losartan titrated to Losartan/Hydrochlorothiazide and amlodipine on left ventricular mass in patients with mild-to-moderate hypertension. A double-blind randomized controlled study	Cardiology					X		
Maschio, G, Alberti, D, Janin, G, Locatelli, F, Mann, J F, Motolese, M, Ponticelli, C, Ritz, E and Zucchelli, P	1 9 6	Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group	N Engl J Med			X				
Materson, B J, Oster, J R, Michael, U F, Bolton, S M, Burton, Z C, Stambaugh, J E and Morledge, J	1 9 7 8	Dose response to chlorthalidone in patients with mild hypertension. Efficacy of a lower dose	Clin Pharmacol Ther		X					
Matsumura, K, Arima, H, Tominaga, M, Ohtsubo, T, Sasaguri, T, Fujii, K, Fukuhara, M, Uezono, K, Morinaga, Y, Ohta, Y, Otonari, T, Kawasaki, J, Kato, I and Tsuchihashi, T	2 0 1 2	Does a combination pill of antihypertensive drugs improve medication adherence in Japanese? A randomized controlled trial	Circ J		X					
Matsumura, K, Arima, H, Tominaga, M, Ohtsubo, T, Sasaguri, T, Fujii, K, Fukuhara, M, Uezono, K, Morinaga, Y, Ohta, Y, Otonari, T, Kawasaki, J, Kato, I and Tsuchihashi, T	2 0 1 2	Impact of antihypertensive medication adherence on blood pressure control in hypertension: The comfort study	J Hypertens	X						
Matsumura, K, Arima, H, Tominaga, M, Ohtsubo, T, Sasaguri, T, Fujii, K, Fukuhara, M, Uezono, K, Morinaga, Y, Ohta, Y, Otonari, T, Kawasaki, J, Kato, I and Tsuchihashi, T	2 0 1 5	Effect of losartan on serum uric acid in hypertension treated with a diuretic: the COMFORT study	Clin Exp Hypertens					X	X	
Messerli, F H, Oparil, S and Feng, Z	2 0 0 0	Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium antagonist (either nifedipine or amlodipine) versus high-dose calcium antagonist monotherapy for systemic hypertension	Am J Cardiol					X		
Miller, M N, Mora-Garzon, E, Chait, R and Tamariz, L	2 0 1 4	Antihypertensive efficacy of chlorthalidone- versus hydrochlorothiazide- angiotensin receptor blocker combination therapy: A meta-analysis of randomized trials	Cardiology (Switzerland)							X
Minami, J, Furukata, S, Ishimitsu, T and Matsuoka, H	2 0 0 9	Comparison of therapies between fixed-dose telmisartan/hydrochlorothiazide and losartan/hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate hypertension	Int Heart J	X						
Moes, A D, Hesselink, D A, van den Meiracker, A H, Zietse, R and Hoom, E J	2 0 1 7	Chlorthalidone Versus Amlodipine for Hypertension in Kidney Transplant Recipients Treated With Tacrolimus: A Randomized Crossover Trial	Am J Kidney Dis			X				
Mohler 3rd, E R, Herrington, D, Ouyang, P, Mangano, C, Ritter, S, Davis, P, Purkayastha, D, Gatlin, M and Vogel, R A	2 0 0 6	A randomized, double-blind trial comparing the effects of amlodipine besylate/benazepril HCl vs amlodipine on endothelial function and blood pressure	J Clin Hypertens (Greenwich)					X		
Morledge, J H, Ettinger, B, Aranda, J, McBarron, F, Barra, P, Gorwit, J and Davidov, M	1 9 8 6	Isolated systolic hypertension in the elderly. A placebo-controlled, dose-response evaluation of chlorthalidone	J Am Geriatr Soc		X					
Moser, M, Abraham, P A, Bennett, W M, Brachfeld, N, Goodman, R P, McKenney, J M, Hollifield, J W, Kirkendall, W M, Lasseter, K C, Leon, A S and et al.	1 9 9 1	The effects of benazepril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, in mild to moderate essential hypertension: a multicenter study	Clin Pharmacol Ther					X		
Motolese, M, Agabiti-Rosei, E, Carotti, A, Innocenti, P, Montervino, C, Solinas, E, Toso, M and Mulesan, G	1 9 8 0	Antihypertensive activity of a fixed combination of oxprenolol and chlorthalidone in mild to moderate arterial hypertension	Int J Clin Pharmacol					X		

			Ther Toxicol						
Muntner, P, Levitan, E B, Lynch, A I, Simpson, L M, Whittle, J, Davis, B R, Kostis, J B, Whelton, P K and Oparil, S	2014	Effect of chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril on visit-to-visit variability of blood pressure: results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial	J Clin Hypertens (Greenwich)						X
Musini, V M, Nazer, M, Bassett, K and Wright, J M	2014	Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension	Cochrane Database of Systematic Reviews		X				
Naidoo, D P	1999	Increased efficacy and tolerability with losartan plus hydrochlorothiazide in patients with uncontrolled hypertension and therapy-related symptoms receiving two monotherapies	Adv Ther						X
Neutel, J M, Kolloch, R E, Plouin, P F, Meinicke, T W and Schumacher, H	2003	Telmisartan vs losartan plus hydrochlorothiazide in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension--a randomised ABPM study	J Hum Hypertens		X				
Neutel, J M, Littlejohn, T W, Chrysant, S G and Singh, A	2005	Telmisartan/Hydrochlorothiazide in comparison with losartan/hydrochlorothiazide in managing patients with mild-to-moderate hypertension	Hypertens Res		X				
Neutel, J M and Smith, D	2005	Ambulatory blood pressure comparison of the anti-hypertensive efficacy of fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide and losartan/hydrochlorothiazide in patients with mild-to-moderate hypertension	J Int Med Res		X				
Neutel, J M, Smith, D H and Weber, M A	1999	Low Dose Combination Therapy vs. High Dose Monotherapy in the Management of Hypertension	J Clin Hypertens (Greenwich)		X				
Neutel, J M, Smith, D H, Weber, M A, Schofield, L, Purkayastha, D and Gatlin, M	2005	Efficacy of combination therapy for systolic blood pressure in patients with severe systolic hypertension: the Systolic Evaluation of Lotrel Efficacy and Comparative Therapies (SELECT) study	J Clin Hypertens (Greenwich)				X		
Neutel, J M, Smith, D H, Weber, M A, Schofield, L, Purkayastha, D and Gatlin, M	2006	Efficacy of combination therapy with amlodipine besylate/benazepril hydrochloride for lowering systolic blood pressure in stage 2 hypertension	Am J Geriatr Cardiol						X
Neuvonen, P J, Pentikainen, P J and Jounela, A J	1978	Effect of diuretic, β -adrenoceptor blocking agent and their combination on elevated blood pressure and serum potassium: A cross-over study	Br J Clin Pharmacol		X				
Nishimura, H, Shintani, M, Maeda, K, Otoshi, K, Fukuda, M, Okuda, J, Nishi, S, Ohashi, S, Kato, S and Baba, Y	2013	Which is a better treatment for hypertensive patients with diabetes: a combination of losartan and hydrochlorothiazide or a maximum dose of losartan?	Clin Exp Hypertens				X		
Nishiwaki, M, Hosoai, H, Ikewaki, K, Ayaori, M, Yamashita, T, Shige, H, Higashi, K, Nashida, Y, Shimizu, S, Kijima, F, Yokoyama, M and Nakamura, H	2013	Efficacy and effects on lipid metabolism of combination treatment with losartan + hydrochlorothiazide versus losartan + amlodipine: a 48-week prospective, multicenter, randomized, open-label trial	Clin Ther				X		
Nissinen, A and Tuomilehto, J	1980	Evaluation of the antihypertensive effect of atenolol in fixed or free combination with chlorthalidone	Pharmatherapeutic				X		
Novo, S, Giannola, A, Immordino, R and Strano, A	1987	[Results of a multicenter trial of antihypertensive treatment with atenolol, alone or in combination with chlorthalidone, of patients with mild, moderate and severe hypertension]	Cardiologia						X
Obel, A O	1989	Effects of chlorthalidone, oxprenolol, and their combination in hypertensive blacks: a randomized double-blind crossover study	J Cardiovasc Pharmacol		X				
Obel, A O	1990	Efficacy and tolerability of long term oxprenolol and chlorthalidone singly and in combination in hypertensive blacks	Jpn Heart J		X				

Ohma, K P, Milon, H and Valnes, K	2000	Efficacy and tolerability of a combination tablet of candesartan cilexetil and hydrochlorothiazide in insufficiently controlled primary hypertension--comparison with a combination of losartan and hydrochlorothiazide	Blood Press		X				
Olbinskaya, L I, Golubev, S A and Bolshakova, T D	1993	Influence of benazepril and captopril on blood pressure, glucocorticoids and progesterone in essential hypertensives	J Hum Hypertens			X			
Olbinskaya, L I, Golubev, S A and Morozova, T E	1995	Antihypertensive efficacy and tolerance of benazepril versus captopril in patients with essential hypertension	Klinicheskaya Meditsina						X
Oparil, S, Abate, N, Chen, E, Creager, M A, Galet, V, Jia, G, Julius, S, Lerman, A, Lyle, P A, Pool, J and Tershakovec, A M	2008	A double-blind, randomized study evaluating losartan potassium monotherapy or in combination with hydrochlorothiazide versus placebo in obese patients with hypertension	Curr Med Res Opin				X		
Oparil, S, Barr, E, Elkins, M, Liss, C, Vrecenak, A and Edelman, J	1996	Efficacy, tolerability, and effects on quality of life of losartan, alone or with hydrochlorothiazide, versus amlodipine, alone or with hydrochlorothiazide, in patients with essential hypertension	Clin Ther				X		
Oparil, S, Davis, B R, Cushman, W C, Ford, C E, Furberg, C D, Habib, G B, Haywood, L J, Margolis, K, Probstfield, J L, Whelton, P K and Wright Jr., J T	2003	Mortality and morbidity during and after Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial: results by sex	Hypertension			X			
Oshikawa, J, Toya, Y, Morita, S, Taguri, M, Hanaoka, K, Hasegawa, T, Kaizu, K, Kamata, K, Kobayashi, S, Ohtake, T, Sato, T, Yasuda, G, Kimura, K and Umemura, S	2014	Angiotensin receptor blocker (ARB)-diuretic versus ARB-calcium channel blocker combination therapy for hypertension uncontrolled by ARB monotherapy	Clin Exp Hypertens				X		
Owens, P, Kelly, L, Nallen, R, Ryan, D, Fitzgerald, D and O'Brien, E	2000	Comparison of antihypertensive and metabolic effects of losartan and losartan in combination with hydrochlorothiazide--a randomized controlled trial	J Hypertens				X		
Pahor, M, Shorr, R I, Somes, G W, Cushman, W C, Ferrucci, L, Bailey, J E, Elam, J T and Applegate, W B	1998	Diuretic-based treatment and cardiovascular events in patients with mild renal dysfunction enrolled in the systolic hypertension in the elderly program	Arch Intern Med				X		
Papademetriou, V, Neutel, J, Narayan, P, Smith, D and Kokkinos, P	1998	Comparison of bisoprolol and low dose hydrochlorothiazide combination with losartan, alone or in combination with hydrochlorothiazide, in the treatment of hypertension: A double blind, randomized, placebo controlled trial	Cardiovascular Reviews and Reports				X		
Papakonstantinou, E, Pikilidou, M, Antoniou, M, Hadjistavri, L, Kladas, G, Hatzis, G and Zebekakis, P	2015	Comparison of olmesartan and chlorthalidone on hemodynamic parameters. An open label randomized controlled trial	J Hypertens						X
Papakonstantinou, E, Pikilidou, M, Antoniou, M, Hadjistavri, L, Kladas, G and Zebekakis, P	2015	Effects of olmesartan and chlorthalidone on blood pressure, arterial stiffness. An open label randomized controlled trial	J Hypertens						X
Pareek, A, Basavanagowdappa, H, Zavar, S, Kumar, A and Chandurkar, N	2009	A randomized, comparative study evaluating the efficacy and tolerability of losartan-low dose chlorthalidone (6.25 mg) combination with losartan-hydrochlorothiazide (12.5 mg) combination in Indian patients with mild-to-moderate essential hypertension	Expert Opin Pharmacother		X				
Pasotti, C, Rossi, R and Gandolfi, P	1981	[Fenquizone in the medium term treatment of essential hypertension. Double-blind comparison with chlorthalidone and placebo]	Minerva Med						X
Peterzan, M A, Hardy, R, Chaturvedi, N and Hughes, A D	2012	Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate	Hypertension		X				
Podzolkov, V I, Bulatov, V A, Son, E A and Os, I	2003	Central and peripheral hemodynamic effects of losartan and in combination with hydrochlorothiazide in mild to moderate essential hypertension	Blood Press				X		
Pollavini, G, Comi, D and Grillo, C	1984	Multicentre randomized cross-over double-blind comparison between chlorthalidone and slow-release oxprenolol in mild-to-moderate hypertension	Current Therapeutic Research		X				

			Clinical and Experimental						
Pool, J, Kaihlanen, P, Lewis, G, Ginsberg, D, Oparil, S, Glazer, R and Messerli, F H	2001	Once-daily treatment of patients with hypertension: a placebo-controlled study of amlodipine and benazepril vs amlodipine or benazepril alone	J Hum Hypertens				X		
Porcellati, C, Verdecchia, P, Schillaci, G, Boldrini, F and Motolese, M	1991	Long-term effects of benazepril on ambulatory blood pressure, left ventricular mass, diastolic filling and aortic flow in essential hypertension	Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol	X					
Probstfield, J L, Cushman, W C, Davis, B R, Pressel, S, Cutler, J A, Einhorn, P, Ford, C, Oparil, S, Whelton, P and Wright, J T	2000	Mortality and morbidity during and after the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT)	Eur Heart J						X
Racine, N, Hamet, P, Sampalis, J S, Longo, N and Bastien, N	2001	A 52-week prospective, cohort study of the effects of losartan with or without hydrochlorothiazide (HCTZ) in hypertensive patients with metabolic syndrome	J Hum Hypertens				X		
Radchenko, G D, Sirenko, Y M, Kushnir, S M, Torbas, O O and Dobrokhod, A S	2013	Comparative effectiveness of a fixed-dose combination of losartan + HCTZ versus bisoprolol + HCTZ in patients with moderate-to-severe hypertension: results of the 6-month ELIZA trial	Vasc Health Risk Manag		X				
Rahman, M, Ford, C E, Cutler, J A, Davis, B R, Piller, L B, Whelton, P K, Wright Jr., J T, Barzilay, J I, Brown, C D, Colon Sr., P J, Fine, L J, Grimm Jr., R H, Gupta, A K, Baimbridge, C, Haywood, L J, Henriquez, M A, Ilamaythi, E, Oparil, S and Preston, R	2012	Long-term renal and cardiovascular outcomes in Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) participants by baseline estimated GFR	Clin J Am Soc Nephrol				X		
Rahman, M, Pressel, S, Davis, B R, Nwachuku, C, Wright Jr, J T, Whelton, P K, Barzilay, J, Batuman, V, Eckfeldt, J H, Farber, M A, Franklin, S, Henriquez, M, Kopyt, N, Louis, G T, Saklayen, M, Stanford, C, Walworth, C, Ward, H and Wiegmann, T	2016	Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate	Ann Intern Med				X		
Rahman, M, Pressel, S, Davis, B R, Nwachuku, C, Wright Jr., J T, Whelton, P K, Barzilay, J, Batuman, V, Eckfeldt, J H, Farber, M, Henriquez, M, Kopyt, N, Louis, G T, Saklayen, M, Stanford, C, Walworth, C, Ward, H and Wiegmann, T	2015	Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)	Arch Intern Med					X	
Rahman, M, Pressel, S, Davis, B R, Nwachuku, C, Wright Jr., J T, Whelton, P K, Barzilay, J, Batuman, V, Eckfeldt, J H, Farber, M A, Franklin, S, Henriquez, M, Kopyt, N, Louis, G T, Saklayen, M, Stanford, C, Walworth, C, Ward, H and Wiegmann, T	2016	Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate	Ann Intern Med				X		
Rakugi, H, Tsuchihashi, T, Shimada, K, Numaguchi, H, Nishida, C, Yamaguchi, H, Fujimoto, G, Azuma, K, Shirakawa, M, Hanson, M E and Fujita, K P	2014	Efficacy and safety of losartan 100 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg in Japanese subjects with essential hypertension: two randomized, controlled trials	Hypertens Res					X	
Rakugi, H, Tsuchihashi, T, Shimada, K, Numaguchi, H, Nishida, C, Yamaguchi, H, Shirakawa, M, Azuma, K and Fujita, K P	2015	Efficacy and safety of fixed-dose losartan/hydrochlorothiazide/amlodipine combination versus losartan/hydrochlorothiazide combination in Japanese patients with essential hypertension	Clin Exp Hypertens					X	
Rakugi, H, Tsuchihashi, T, Shimada, K, Numaguchi, H, Nishida, C, Yamaguchi, H, Shirakawa, M, Azuma, K and Fujita, K P	2015	Add-on effect of hydrochlorothiazide 12.5 mg in Japanese subjects with essential hypertension uncontrolled with losartan 50 mg and amlodipine 5 mg	Hypertens Res					X	
Ramires, J A, Mansur Ade, P, Almeida, F A and Carvalho, J G	1993	[Multicenter comparative study of the effects of benazepril and captopril in mild and moderate systemic hypertension]	Arq Bras Cardiol						X
Ramires, J A L F, Mansur, A P, Almeida, F A and Carvalho, J G R	1993	Comparison between effects of benazepril versus captopril in mild to moderate essential hypertension	Arq Bras Cardiol						X
Reisin, E, Graves, J W, Yamal, J M, Barzilay, J I, Pressel, S L, Einhorn, P T, Dart, R A, Retta, T M, Saklayen, M G and Davis, B R	2014	Blood pressure control and cardiovascular outcomes in normal-weight, overweight, and obese hypertensive patients treated with three different antihypertensives in ALLHAT	J Hypertens				X		
Reisin, E and Weed, S G	1992	The treatment of obese hypertensive black women: a comparative study of chlorthalidone versus clonidine	J Hypertens			X			
Roca-Cusachs, A, Schmieder, R E, Triposkiadis, F, Wenzel, R R, Laurent, S, Kohlmann Jr., O and Fogari, R	2010	Efficacy of manidipine/delapril versus losartan/hydrochlorothiazide fixed	J Hypertens			X			

	08	combinations in patients with hypertension and diabetes							
Rosei, E A, Dal Palù, C, Leonetti, G, Magnani, B, Pessina, A and Zanchetti, A	1997	Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. VHAS Investigators	J Hypertens					X	
Roush, G, Holford, T R and Guddati, A	2012	Chlorthalidone compared to hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: Systematic review and network meta-analyses	J Am Coll Cardiol						X
Roush, G C, Abdelfattah, R, Song, S, Kostis, J B, Ernst, M E and Sica, D A	2018	Hydrochlorothiazide and alternative diuretics versus renin-angiotensin system inhibitors for the regression of left ventricular hypertrophy: a head-to-head meta-analysis	J Hypertens					X	
Roush, G C, Buddharaju, V and Ernst, M E	2013	Is chlorthalidone better than hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events in hypertensives?	Curr Opin Cardiol	X					
Roush, G C, Holford, T R and Guddati, A K	2012	Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses	Hypertension					X	
Roush, G C and Messerli, F H	2012	Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide: major cardiovascular events, blood pressure, left ventricular mass, and adverse effects	J Hypertens		X				
Ruilope, L M, Simpson, R L, Toh, J, Arcuri, K E, Goldberg, A I and Sweet, C S	1996	Controlled trial of losartan given concomitantly with different doses of hydrochlorothiazide in hypertensive patients	Blood Press					X	
Salerno, C. M., Demopoulos, L., Mukherjee, R. and Gradman, A. H.	2004	Combination angiotensin receptor blocker/hydrochlorothiazide as initial therapy in the treatment of patients with severe hypertension	J Clin Hypertens (Greenwich)					X	
Salveti, A, Magagna, A, Innocenti, P, Cagianelli, A, Cipriani, M, Gandolfi, E, Del Prato, C, Ballestra, A M, Saba, P, Giuntoli, F and et al.	1989	Chlorthalidone does not increase the hypotensive effect of nifedipine in essential hypertensives: a crossover multicentre study	J Hypertens Suppl						X
Saruta, T, Ogihara, T, Matsuoka, H, Suzuki, H, Toki, M, Hirayama, Y, Nonaka, K and Takahashi, K	2007	Antihypertensive efficacy and safety of fixed-dose combination therapy with losartan plus hydrochlorothiazide in Japanese patients with essential hypertension	Hypertens Res					X	
Sato, N, Saijo, Y, Sasagawa, Y, Morimoto, H, Takeuchi, T, Sano, H, Koyama, S, Takehara, N, Morita, K, Sumitomo, K, Maruyama, J, Kikuchi, K and Hasebe, N	2013	Combination of antihypertensive therapy in the elderly, multicenter investigation (CAMUI) trial: results after 1 year	J Hypertens						X
Sato, N, Saijo, Y, Sasagawa, Y, Morimoto, H, Takeuchi, T, Sano, H, Koyama, S, Takehara, N, Morita, K, Sumitomo, K, Maruyama, J, Kikuchi, K and Hasebe, N	2015	Visit-to-visit variability and seasonal variation in blood pressure: Combination of Antihypertensive Therapy in the Elderly, Multicenter Investigation (CAMUI) Trial subanalysis	Clin Exp Hypertens					X	
Schillaci, G and Verdecchia, P	2000	[Are all antihypertensive agents equal? Cardiovascular events in hypertensive patients randomized to treatment with doxazosin or chlorthalidone. The ALLHAT study]	Ital Heart J Suppl	X					
Schoenberger, J A	1995	Losartan with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension	J Hypertens Suppl					X	
Serro-Azul, J B, de Paula, R S, Gruppi, C, Pinto, L, Pierri, H, Nussbacher, A, Gebara, O, Moffa, P, Pereira-Barreto, A C and Wajngarten, M	2011	Effects of chlorthalidone and diltiazem on myocardial ischemia in elderly patients with hypertension and coronary artery disease	Arq Bras Cardiol					X	
Shimosawa, T, Gohchi, K, Yatomi, Y and Fujita, T	2007	Effectiveness of add-on low-dose diuretics in combination therapy for hypertension: losartan/hydrochlorothiazide vs. candesartan/amlodipine	Hypertens Res		X				
Siragy, H M	2003	Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitors or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)	Curr Hypertens Rep					X	
Smith, W M, Feigal, D W, Furberg, C D, Greenlick, M, Kuller, L, Perry, H M, Schnaper, H W and Schoenberger, J A	1986	Use of diuretics in treatment of hypertension in the elderly	Drugs		X				
Soffer, B A, Wright Jr, J T, Pratt, J H, Wiens, B, Goldberg, A I and Sweet, C S	1996	Effects of losartan on a background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension	Hypertension					X	

	9 5									
Song, S, Abdelfattah, R, Kostis, J B, Ernst, M E, Sica, D A and Roush, G C	2 0 1 7	Hydrochlorothiazide and alternative diuretics versus renin-angiotensin system inhibitors for the regression of left ventricular hypertrophy: A head-to-head meta-analysis	Circulation							X
Sorrentino, F, Finocchiaro, S and Bonaventura, S	1 9 8 6	Metoprolol slow-release, chlorthalidone and their combination in the management of arterial hypertension. A multicentre study	Acta Therapeutica							X
Stergiou, G S, Makris, T, Papavasiliou, M, Efstathiou, S and Manolis, A	2 0 0 5	Comparison of antihypertensive effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a calcium antagonist and a diuretic in patients with hypertension not controlled by angiotensin receptor blocker monotherapy	J Hypertens					X		
Steurer, J	2 0 0 1	The alpha-blocker doxazosin (Cardura®) versus chlorthalidone (Hygroton®) in the treatment of arterial hypertension. Chlorthalidone reduces late complications of hypertension	Schweizerische Rundschau für Medizin/Praxis	X						
Stornello, M, Valvo, E V and Scapellato, L	1 9 9 0	Effect of sustained-release nicardipine, chlorthalidone, and the two drugs combined in patients with mild to moderate hypertension	Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental					X		
Stornello, M, Valvo, E V and Scapellato, L	1 9 9 1	Comparative effects of enalapril, atenolol and chlorthalidone on blood pressure and kidney function of diabetic patients affected by arterial hypertension and persistent proteinuria	Nephron							X
Strauss, M H, Weinstein, J and Newton, G E	2 0 0 9	Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension	N Engl J Med	X						
Suh, S Y, Ahn, T, Bae, J H, Lim, D S, Lee, S U, Kim, Y K, Hyon, M S, Kim, W H, Han, K R and Park, H K	2 0 1 4	Efficacy and tolerability of amlodipine camsylate/losartan 5/100-mg versus losartan/hydrochlorothiazide 100/12.5-mg fixed-dose combination in hypertensive patients nonresponsive to losartan 100-mg monotherapy	Clin Ther		X					
Takahara, S, Moriyama, T, Kokado, Y, Hanafusa, T, Yazawa, K, Yi, S, Tanaka, T, Kojima, Y, Tabata, T, Oka, K and Imai, E	2 0 0 2	Randomized prospective study of effects of benazepril in renal transplantation: An analysis of safety and efficacy	Clin Exp Nephrol					X		
Tanaka, N, Babazono, T, Tanaka, M, Shimada, Y, Tomonaga, O and Uchigata, Y	2 0 1 6	Antihypertensive and metabolic effects of hydrochlorothiazide versus amlodipine when added to losartan in patients with type 2 diabetes	Diabetol Int					X		
Thomopoulos, C, Parati, G and Zanchetti, A	2 0 5	Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs--overview and meta-analyses	Trials					X		
Thurmann, P, Odenthal, H J and Rietbrock, N	1 9 9 1	Converting enzyme inhibition in coronary artery disease: A randomized, placebo-controlled trial with benazepril	J Cardiovasc Pharmacol				X			
Toh, R, Ishida, T, Nishimura, K, Nonaka, H, Inoue, Y, Kitagawa, Y, Suematsu, M, Miki, T, Emoto, N and Hirata, K	2 0 1 2	Comparison of medium-dose losartan/hydrochlorothiazide and maximal-dose angiotensin II receptor blockers in the treatment of Japanese patients with uncontrolled hypertension: the Kobe-CONNECT Study	Hypertens Res		X					
Torbias, O, Sirenko, Y and Radchenko, G	2 0 1 7	Effect of different types of combined therapy on central BP and arterial stiffness in patients with moderate to severe AH: Results of a prospective randomized open label trial	J Hypertens							X
Trimarco, V, de Simone, G, Izzo, R, De Luca, N, Giudice, R, Marino, M, Damiano, S, Rozza, F, Trimarco, B and Di Renzo, G	2 0 1 2	Persistence and adherence to antihypertensive treatment in relation to initial prescription: diuretics versus	J Hypertens					X		

		other classes of antihypertensive drugs							
Trimarco, V, Izzo, R, Migliore, T, Rozza, F, Marino, M, Manzi, M V, De Marco, M, de Simone, G and De Luca, N	2015	Should thiazide diuretics be given as first line antihypertensive therapy or in addition to other medications?	High Blood Press Cardio vasc Prev					X	
Tsubakimoto, Y, Tanigaki, T, Isodono, K, Sakatani, T, Kimura, S, Matsuo, A, Inoue, K, Fujita, H and Kitamura, M	2012	Antihypertensive efficacy and safety of losartan/hydrochlorothiazide vs high-dose angiotensin receptor blocker (ARB) in patients with uncontrolled hypertension: Kamanza anti-hypertensive treatment trial (KAHT-trial)	J Hypertens						X
Uchiwa, H, Kai, H, Iwamoto, Y, Ane-gawa, T, Fukuda, K, Imaizumi, T and Fukumoto, Y	2016	Safety and efficacy of losartan/hydrochlorothiazide combination in elderly patients with morning hypertension: Mappy study	Journal of Cardiac Failure						X
Uchiwa, H, Kai, H, Iwamoto, Y, Ane-gawa, T, Kajimoto, H, Fukuda, K, Imaizumi, T and Fukumoto, Y	2018	Losartan/hydrochlorothiazide combination is safe and effective for morning hypertension in Very-Elderly patients	Clin Exp Hypertens					X	
Ueda, T, Kai, H and Imaizumi, T	2012	Losartan/hydrochlorothiazide combination vs. high-dose losartan in patients with morning hypertension: a prospective, randomized, open-labeled, parallel-group, multicenter trial	Hypertension Research					X	
Ueng, K C, Lin, L C, Voon, W C, Lin, M C, Liu, Y B, Su, H M, Chang, P Y, Lin, T H, Chen, W L, Wu, C C, Lai, W T and Lin, C S	2008	An eight-week, multicenter, randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and tolerability of fixed-dose amlodipine/benazepril combination in comparison with amlodipine as first-line therapy in chinese patients with mild to moderate hypertension	Blood Press Suppl					X	
Vardan, S, Mehrotra, K G and Mookherje, S	1987	Efficacy and reduced metabolic side effects of a 15-mg chlorthalidone formulation in the treatment of mild hypertension. A multicenter study	Journal of the American Medical Association		X				
Volpe, M, Junren, Z, Maxwell, T, Rodriguez, A, Gamboa, R, Gomez-Fernandez, P, Ortega-Gonzalez, G, Matadamas, N, Rodriguez, F, Dass, B, Kyle, C, Clarysse, L, Bryce, A, Moreno-Heredia, E, Germano, G, Gilles, L, Smith, R D and Sanderson, J E	2003	Comparison of the blood pressure-lowering effects and tolerability of Losartan- and Amlodipine-based regimens in patients with isolated systolic hypertension	Clin Ther					X	
Waanders, F, Vaidya, V S, van Goor, H, Leuvenink, H, Damman, K, Hamming, I, Bonventre, J V, Vogt, L and Navis, G	2019	Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, dietary sodium restriction, and/or diuretics on urinary kidney injury molecule 1 excretion in nondiabetic proteinuric kidney disease: a post hoc analysis of a randomized controlled trial	Am J Kidney Dis			X			
Wang, J, Qiu, B, Du, J L, Deng, S B, Liu, Y J and She, Q	2015	The effects of a low-salt diet on the efficacy of different antihypertensive drug regimens	J Clin Pharmacol					X	
Wang, J G, Xie, L D, Zhan, S Y and Xien, L	2011	The antihypertensive efficacy and tolerability of benazepril in Chinese: A meta-analysis of randomized controlled trials	J Hypertens						X
Wang, S, Li, J, Zhou, X, Liu, K, Zhang, X, Meng, Q, Shi, R, Shi, D and Chen, X	2017	Comparison between the effects of hydrochlorothiazide and indapamide on the kidney in hypertensive patients inadequately controlled with losartan	J Hum Hypertens					X	
Weinberger, M H, Black, H R, Lasseter, K C, Lewis, G P, MacLeod, C M, Pascual, A V, Zager, P G, DeSilva, J, Gourley, L A, Bennett, D A and et al.	1990	Diurnal blood pressure in patients with mild-to-moderate hypertension treated with once-daily benazepril hydrochloride	Clin Pharmacol Ther		X				
Whelton, P K, Barzilay, J, Cushman, W C, Davis, B R, Iamathi, E, Kostis, J B, Leenen, F H, Louis, G T, Margolis, K L, Mathis, D E, Moloo, J, Nwachuku, C, Panebianco, D, Parish, D C, Pressel, S, Simmons, D L and Thadani, U	2005	Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)	Arch Intern Med			X			
Whittle, J, Lynch, A I, Tanner, R M, Simpson, L M, Davis, B R, Rahman, M, Whelton, P K, Oparil, S and Muntner, P	2016	Visit-to-Visit Variability of BP and CKD Outcomes: Results from the ALLHAT	Clin J Am Soc Nephrol			X			
Winer, N, Folker, A, Murphy, J A, Hung, E, Bard, M, Perkelvald, A, Sowers, J R and Bakris, G L	2000	Effect of fixed-dose ACE-inhibitor/calcium channel blocker	Prev Cardiol					X	

	05	combination therapy vs. ACE-inhibitor monotherapy on arterial compliance in hypertensive patients with type 2 diabetes							
Wright, R F, Duprez, D, Purkayastha, D, Samuel, R and Ferdinand, K C	2011	Combination angiotensin-receptor blocker (ARB)/calcium channel blocker with HCTZ vs the maximal recommended dose of an ARB with HCTZ in patients with stage 2 hypertension: the exforge as compared to losartan treatment in stage 2 systolic hypertension (EXALT) study	J Clin Hypertens (Greenwich)				X		
Wylie-Rosett, J, Wassertheil-Smoller, S, Blaufox, M D, Davis, B R, Langford, H G, Oberman, A, Jennings, S, Hataway, H, Stern, J and Zimbaldi, N	1993	Trial of antihypertensive intervention and management: greater efficacy with weight reduction than with a sodium-potassium intervention	J Am Diet Assoc				X		
Zanchetti, A	1995	Vascular complications in hypertension: the VHAS study. Verapamil-Hypertension Atherosclerosis Study	Cardio vasc Drugs Ther				X		
Zanchetti, A	1995	Vascular complications in hypertension: The VHAS study	Cardio vasc Drugs Ther						X
Zeng, Q L and He, L	2006	Effectiveness of losartan and benazepril in improving diastolic function of left ventricle in patients with heart failure and hypertension	Pharmaceutical Care and Research				X		
Zhang, X and Zhao, Q	2016	Association of Thiazide-Type Diuretics With Glycemic Changes in Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials	J Clin Hypertens (Greenwich)					X	

Análise de Custo-Efetividade

Clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado da pressão arterial com monoterapia

Brasília - DF

2023

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação de incorporação do clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de elaboração do PCDT de Hipertensão Arterial Sistêmica. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). O objetivo do presente relatório é de avaliar razão custo-efetividade e o impacto orçamentário do clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado da pressão arterial com monoterapia.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi inicialmente planejado a realização de um estudo econômico para estimar a relação de custo-efetividade incremental das tecnologias para o tratamento de hipertensão arterial sistêmica. Foi desenvolvido então, um único modelo para avaliação de diferentes medicamentos para o tratamento de hipertensão arterial, que compõem o processo de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica de Hipertensão Arterial, incluindo a intervenção em avaliação neste presente PTC.

Como demonstrado durante a revisão sistemática neste PTC, no geral, não foi demonstrado diferença estatística significativa em termos de eficácia (variação de pressão arterial) entre os grupos avaliados (intervenção e comparadores).

Sabe-se que uma avaliação de custo-minimização é realizada quando não há diferença de efetividade entre as alternativas em análise. Uma avaliação de custo-efetividade pode ser considerada quando há diferença de efetividade entre as alternativas em análise, mas também pode ser utilizado quando não há essa diferença. Isso não gera prejuízo para os resultados e análise, pelo contrário, possibilita a elaboração de um modelo mais completo, que pode englobar outros parâmetros associados a condição clínica e aproximar o desenho do estudo com a realidade. Os resultados podem ser expressos como diferença de custos entre as alternativas (aumento, equivalência ou diminuição), juntamente com uma efetividade semelhante.

O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (1). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report* (2), conforme apresentado abaixo.

Tabela 29. Características do modelo de análise de custo-efetividade

População-alvo	Adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado da pressão arterial
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Clortalidona
Comparador	Opções disponíveis no SUS em monoterapia ou combinação de medicamentos.
Horizonte temporal	10, 20 e 30 anos
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade ganhos (AVAQ)
Estimativa de custos e duração de ciclo	Custos médicos diretos e ciclos anuais
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Modelo de Markov
Análise de sensibilidade	Análise probabilística com 1000 simulação de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Safety Assessment – PSA</i>).

4. MÉTODOS

A presente análise econômica foi realizada no Microsoft® Excel® e seguiu as Diretrizes metodológicas para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde do Ministério da Saúde (1).

4.1 População-alvo

Foram avaliados pacientes adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado da pressão arterial. Os pacientes tinham idade média inicial de 50 anos.

4.2 Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.3 Comparador

A intervenção em questão foi clortalidona em monoterapia.

Os comparadores escolhidos para esta análise de custo-efetividade foram: atenolol, hidroclorotiazida, nifedipino, captopril + hidroclorotiazida, anlodipino e espironolactona. Entre os motivos para esta escolha, estão:

- 1) Tratamento disponibilizado pelo SUS em monoterapia ou combinação de medicamentos;
- 2) Conforme apresentado no capítulo de revisão sistemática, estes foram os comparadores identificados nos estudos clínicos; e com evidência disponível.

4.4 Horizonte temporal

Foram considerados três cenários de horizonte temporal: 10, 20 e 30 anos (*lifetime*). Esses três cenários foram realizados com o intuito de mensurar se haveria ou não um impacto dos parâmetros usados no modelo ao longo do tempo.

4.5 Taxa de desconto

A taxa de desconto aplicada para custos e desfechos foi de 5%, como preconizado pelas diretrizes brasileiras (1).

4.6 Modelo econômico

Foi escolhido o modelo de Markov em função das características das alternativas em questão e das medidas a serem avaliadas. Conforme recomendado pela diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, a escolha do modelo de Markov é adequada quando o problema puder ser representado em termos de estados de saúde. É usado para representar processos complexos, e que envolvam transições de acordo com o ciclo entre estes estados de saúde em um período total de avaliação (1). A figura abaixo apresenta o racional do modelo de Markov com os respectivos estados de saúde: sem eventos (ou seja, paciente com hipertensão arterial – sobreviva livre de eventos), infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e óbito.

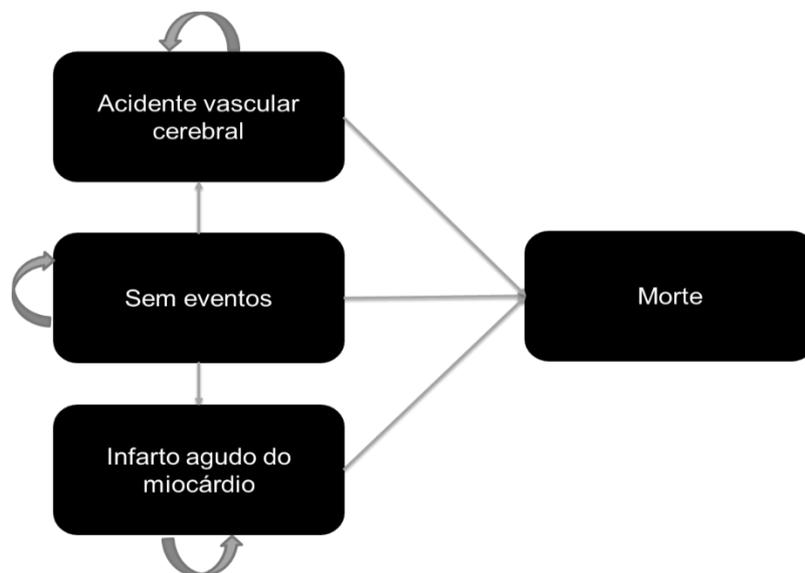


Figura 17. Modelo de Markov

4.7 Desfechos de saúde

O desfecho avaliado para medir a efetividade das tecnologias foi: anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ).

Os dados de transição entre os estados foram obtidos a partir do *Global Burden of Disease* (GBD) (3). Este é um abrangente estudo epidemiológico mundial envolvendo as principais doenças que são mais relevantes para a formulação de políticas de saúde pública. A Rede GBD Brasil participa na identificação, estimativas e a validação dos dados, obtidos de fontes nacionais como o Sistema de Informações sobre Mortalidade (4). Os dados disponibilizados do GBD são por faixa etária e evento, conforme apresentado a seguir.

Tabela 30. Probabilidades de incidência e mortalidade utilizados no modelo.

Parâmetros	Infarto agudo do miocárdio (incidência)	Acidente vascular cerebral (incidência)	Infarto agudo do miocárdio (mortalidade)	Acidente vascular cerebral (mortalidade)
40-44 anos	0,001	0,004	0,009	0,011
45-49 anos	0,002	0,004	0,013	0,013
50-54 anos	0,004	0,006	0,016	0,015
55-59 anos	0,006	0,010	0,017	0,016
60-64 anos	0,008	0,012	0,019	0,018
65-69 anos	0,011	0,016	0,019	0,020
70-74 anos	0,012	0,018	0,018	0,022
75-79 anos	0,013	0,022	0,017	0,024

Nota 1: para mortalidade por todas as causas os dados foram obtidos a partir da tábua de mortalidade do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), que disponibiliza dados até a idade de 79 anos. Nota 2: para IAM, GBD

apresenta os dados dentro do bloco “Doença Arterial Coronariana”, definidos como indivíduos com IAM prévio, angina estável ou insuficiência cardíaca isquêmica. Por essa razão, aplicou uma proporção de 60% em cima da incidência e óbitos para estimativa de IAM (6).

Os dados apresentados acima consideram a população em geral. Por essa razão, foram calculadas as probabilidades para a população alvo, com controle inadequado da pressão arterial. Para isso foram aplicados dados disponibilizados na literatura (7). A diferença entre os braços se deu de acordo com a diminuição da pressão arterial sistólica. Uma redução da pressão arterial sistólica de 10 mmHg possibilita a redução da ocorrência dos eventos (8). Esses e outros dados utilizados no modelo estão apresentados a seguir.

Tabela 31. Parâmetros utilizados no modelo.

Parâmetros	Valor utilizado (limite inferior e superior) ou (erro padrão)	Distribuição	Referência
Risco relativo evento cardiovascular (população com níveis pressóricos não controlados)	2,19 (0,377)	Gamma	(7)
Risco relativo evento cerebral (população com níveis pressóricos não controlados)	3,01 (0,710)	Gamma	(7)
Risco relativo mortalidade geral (população com níveis pressóricos não controlados)	1,60 (0,153)	Gamma	(7)
Redução da pressão arterial de 10 mmHg promove redução do risco de evento cardíaco	0,83 (0,025)	Gamma	(8)
Redução da pressão arterial de 10 mmHg promove redução do risco de evento cerebral	0,73 (0,024)	Gamma	(8)
Redução da pressão arterial sistólica de 10 mmHg promove redução de morte por todas as causas	0,87 (0,017)	Gamma	(8)
Utilidade - hipertensão	0,81 (0,021)	Beta	(9)
Utilidade - Infarto agudo do miocárdio	0,66 (0,017)	Beta	(10)
Utilidade - Acidente vascular cerebral	0,58 (0,015)	Beta	(10)

Os dados de variação da pressão arterial sistólica foram obtidos da literatura, conforme apresentado no capítulo de revisão sistemática, e estão apresentados a seguir, para cada uma das comparações. Conforme anteriormente apresentado, não houve diferença estatística significativa entre os grupos, de maneira que foi considerado uma mesma redução para todos os medicamentos em questão. Na sequência foi calculada a redução do risco de eventos.

Tabela 32. Redução da pressão arterial sistólica para cada comparação

Parâmetros	Redução da pressão arterial sistólica (intervenção)	Redução da pressão arterial sistólica (comparador)	Referência
Clortalidona versus atenolol monoterapia	-13,5	-13,5	Calculado*
Clortalidona versus hidroclorotiazida monoterapia	-13,5	-13,5	Calculado*
Clortalidona versus nifedipino monoterapia	-13,5	-13,5	Calculado*
Clortalidona versus captopril + anlodipino	-13,5	-13,5	Calculado*
Clortalidona versus anlodipino monoterapia	-13,5	-13,5	Calculado*

Clortalidona versus espironolactona monoterapia	-13,5	-13,5	Calculado*
--	-------	-------	------------

*Com base nos dados apresentados e calculados em metanálise, ou estudos individuais, conforme capítulo de revisão sistemática.

4.8 Estimativa de recursos e custos

O modelo considerou ciclos anuais e apenas custos médicos diretos. Foram considerados os custos da intervenção e comparadores (custo anual dos medicamentos), custo anual do paciente com hipertensão (consultas e exames), custo do primeiro ano do IAM e AVC (consultas, unidade de terapia intensiva e enfermaria, medicamentos e exames), conforme apresentado abaixo.

Tabela 33. Custos utilizados no modelo por estado e ciclo

Parâmetros	Valor utilizado, em R\$	Fonte
Custo anual da intervenção – clortalidona	73,00	Banco de preço em saúde*
Custo anual da comparador 1 – atenolol monoterapia	32,67	Banco de preço em saúde*
Custo anual da comparador 2 – hidroclorotiazida monoterapia	29,57	Banco de preço em saúde*
Custo anual da comparador 3 - nifedipino monoterapia	262,80	Banco de preço em saúde*
Custo anual da comparador 4 - captopril + anlodipino	71,29	Banco de preço em saúde*
Custo anual da comparador 5 - anlodipino monoterapia	16,13	Banco de preço em saúde*
Custo anual da comparador 6 – espironolactona monoterapia	153,30	Banco de preço em saúde*
Custos anual do paciente com hipertensão	91,54	(11), SIGTAP
Infarto agudo do miocárdio – ano 1	4.958,06	(12,13), SIGTAP
Acidente vascular cerebral – ano 1	2.768,39	(14,15); SIGTAP

*Base SIASG, compras administrativas, dez-2020 a jun-2022 (média ponderada). Nota: Para cálculo do custo anual da intervenção e comparador foi considerado a média da dose mínima e máxima (dose usual recomendada) disponibilizada no caderno de atenção básica “Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial sistêmica” ou bula do medicamento aprovada na ANVISA.

4.9 Análise de sensibilidade

Para análise de sensibilidade probabilística foram realizadas 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (PSA). As variações anteriormente descritas foram englobadas nesta análise, exceto para os parâmetros custos, cujos os valores foram variados em $\pm 20\%$. Estes resultados estão expressos em gráficos de dispersões.

4.10 Premissas do modelo

- Foram considerados quatro estados de saúde: sobrevida livre de eventos, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e óbito, pelo fato de estes serem eventos com elevada incidência e impacto clínico e financeiro dentro do contexto da hipertensão arterial.

- Os pacientes não poderiam voltar ao estado de saúde anterior. Dessa forma, permaneciam no estado progressão até a morte.
- A idade média considerada para o modelo foi de 50 anos.
- Não foi considerada redução de dose ou descontinuação para os medicamentos.
- Para cálculo de dados do estado IAM foram usadas as informações disponibilizadas pelo GBD, que apresenta estas dentro do bloco “Doença Arterial Coronariana”, definidos como indivíduos com IAM prévio, angina estável ou insuficiência cardíaca isquêmica (5). Por essa razão, aplicou uma proporção de 60% em cima da incidência e óbitos para estimar as probabilidades de incidência e mortalidade de IAM (6).
- Para mortalidade por todas as causas os dados foram obtidos a partir da tábua de mortalidade do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, que disponibiliza dados até a idade de 79 anos).

5. RESULTADOS

Clortalidona versus atenolol monoterapia

O resultado do caso-base demonstrou que clortalidona apresentou benefício clínico semelhante e maior custo total de tratamento em relação a atenolol monoterapia, com uma diferença de custo incremental variando de 302 reais a 540 reais, conforme apresentado a seguir.

Tabela 34. Análise de custo-efetividade (caso-base): CLO versus ATE

Comparadores	Horizonte temporal					
	10 anos		20 anos		30 anos	
	Custos	AVAQ	Custos	AVAQ	Custos	AVAQ
ATE	R\$ 1.418,50	5,89	R\$ 2.244,90	8,83	R\$ 2.548,99	10,07
CLO	R\$ 1.720,69	5,89	R\$ 2.710,19	8,83	R\$ 3.089,75	10,07
Incremental	R\$ 302,18	0,00	R\$ 465,29	0,00	R\$ 540,77	0,00

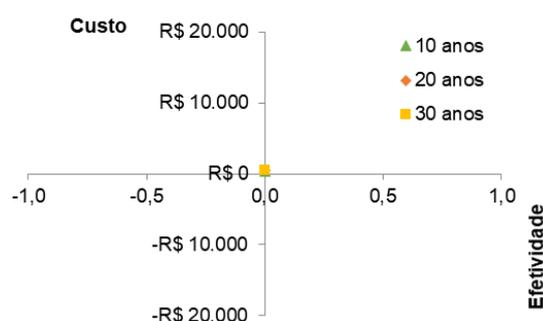


Figura 18. Plano de custo-efetividade (caso-base): CLO versus ATE

A análise probabilística corrobora com os resultados iniciais, mostrando que CLO apresenta um maior custo total de tratamento, porém benefício clínico semelhante, ou variando de forma marginal em favor de um dos braços, conforme apresentado abaixo.



Figura 19. Gráfico de dispersão considerando os diferentes horizontes temporais: CLO versus ATE

Clortalidona versus hidroclorotiazida monoterapia

O resultado do caso-base demonstrou que clortalidona apresentou benefício clínico semelhante e maior custo total de tratamento em relação a hidroclorotiazida monoterapia, com uma diferença de custo incremental variando de 325 reais a 582 reais, conforme apresentado a seguir.

Tabela 35. Análise de custo-efetividade (caso-base): CLO versus HCTZ

Comparadores	Horizonte temporal					
	10 anos		20 anos		30 anos	
	Custos	AVAQ	Custos	AVAQ	Custos	AVAQ
HCTZ	R\$ 1.395,26	5,89	R\$ 2.209,11	8,83	R\$ 2.507,39	10,07
CLO	R\$ 1.720,69	5,89	R\$ 2.710,19	8,83	R\$ 3.089,75	10,07
Incremental	R\$ 325,43	0,00	R\$ 501,08	0,00	R\$ 582,36	0,00

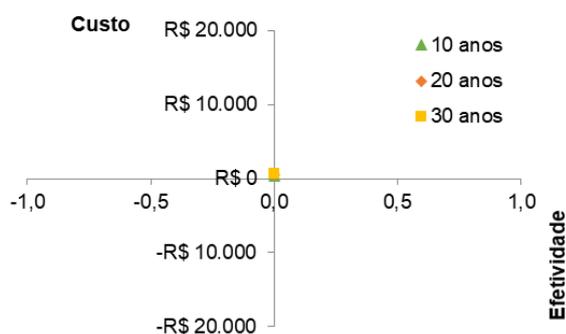


Figura 20. Plano de custo-efetividade (caso-base): CLO versus HCTZ

A análise probabilística corrobora com os resultados iniciais, mostrando que CLO apresenta um maior custo total de tratamento, porém benefício clínico semelhante, ou variando de forma marginal em favor de um dos braços, conforme apresentado abaixo.

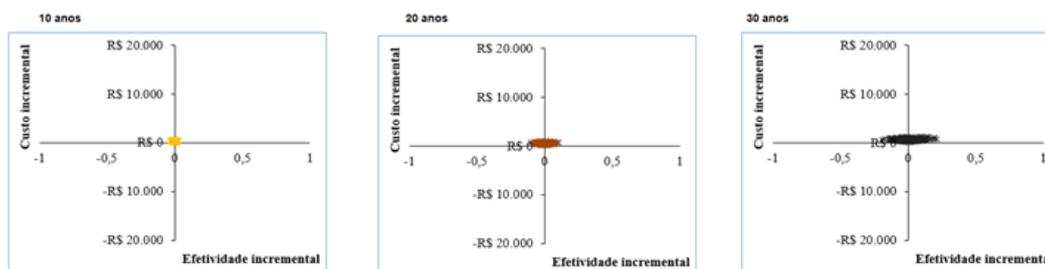


Figura 21. Gráfico de dispersão considerando os diferentes horizontes temporais: CLO versus HCTZ

Clortalidona versus nifedipino monoterapia

O resultado do caso-base demonstrou que clortalidona apresentou benefício clínico semelhante e menor custo total de tratamento em relação a nifedipino monoterapia, com uma diferença de custo incremental variando de -1,4 mil reais a -2,5 mil reais, conforme apresentado a seguir.

Tabela 36. Análise de custo-efetividade (caso-base): CLO versus NIF

	Horizonte temporal					
	10 anos		20 anos		30 anos	
Comparadores	Custos	AVAQ	Custos	AVAQ	Custos	AVAQ
NIF	R\$ 3.142,71	5,89	R\$ 4.899,80	8,83	R\$ 5.634,54	10,07
CLO	R\$ 1.720,69	5,89	R\$ 2.710,19	8,83	R\$ 3.089,75	10,07
Incremental	-R\$ 1.422,03	0,00	-R\$ 2.189,61	0,00	-R\$ 2.544,79	0,00

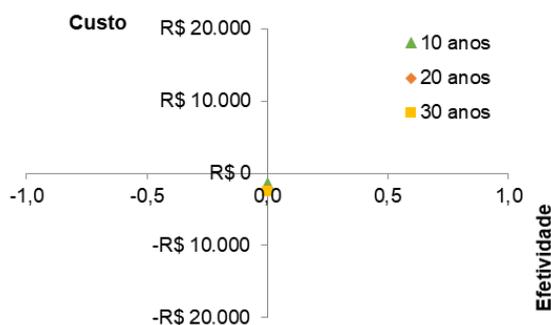


Figura 22. Plano de custo-efetividade (caso-base): CLO versus NIF

A análise probabilística corrobora com os resultados iniciais, mostrando que CLO apresenta um menor custo total de tratamento, porém benefício clínico semelhante, ou variando de forma marginal em favor de um dos braços, conforme apresentado abaixo.



Figura 23. Gráfico de dispersão considerando os diferentes horizontes temporais: CLO versus NIF

Clortalidona versus captopril + hidroclorotiazida

O resultado do caso-base demonstrou que clortalidona apresentou benefício clínico semelhante e maior custo total de tratamento em relação a captopril + hidroclorotiazida, com uma diferença de custo incremental variando de 12 reais a 22 reais, conforme apresentado a seguir.

Tabela 37. Análise de custo-efetividade (caso-base): CLO versus CAP + HCTZ

Comparadores	Horizonte temporal					
	10 anos		20 anos		30 anos	
	Custos	AVAQ	Custos	AVAQ	Custos	AVAQ
CAP + HCTZ	R\$ 1.707,87	5,89	R\$ 2.690,46	8,83	R\$ 3.066,82	10,07
CLO	R\$ 1.720,69	5,89	R\$ 2.710,19	8,83	R\$ 3.089,75	10,07
Incremental	R\$ 12,81	0,00	R\$ 19,73	0,00	R\$ 22,93	0,00

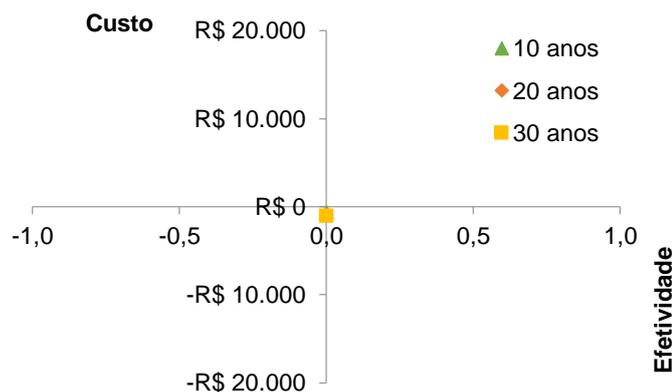


Figura 24. Plano de custo-efetividade (caso-base): CLO versus CAP + HCTZ

A análise probabilística corrobora com os resultados iniciais, mostrando que CLO apresenta um custo total e benefício clínico de tratamento próximo ao do comparador, conforme apresentado abaixo.

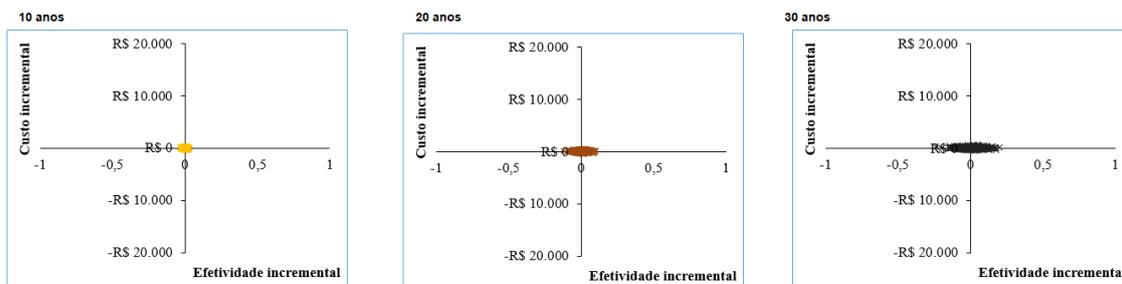


Figura 25. Gráfico de dispersão considerando os diferentes horizontes temporais: CLO versus CAP + HCTZ

Clortalidona versus anlodipino

O resultado do caso-base demonstrou que clortalidona apresentou benefício clínico semelhante e maior custo total de tratamento em relação a anlodipino, com uma diferença de custo incremental variando de 426 reais a 762 reais, conforme apresentado a seguir.

Tabela 38. Análise de custo-efetividade (caso-base): CLO versus ANL

Comparadores	Horizonte temporal					
	10 anos		20 anos		30 anos	
	Custos	AVAQ	Custos	AVAQ	Custos	AVAQ
ANL	R\$ 1.294,57	5,89	R\$ 2.054,07	8,83	R\$ 2.327,20	10,07
CLO	R\$ 1.720,69	5,89	R\$ 2.710,19	8,83	R\$ 3.089,75	10,07
Incremental	R\$ 426,11	0,00	R\$ 656,12	0,00	R\$ 762,55	0,00

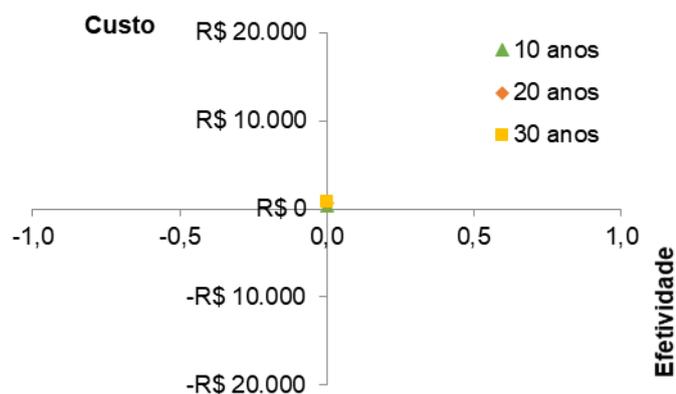


Figura 26. Plano de custo-efetividade (caso-base): CLO versus ANL

A análise probabilística corrobora com os resultados iniciais, mostrando que CLO apresenta um custo total maior e benefício clínico de tratamento próximo ao do comparador, conforme apresentado abaixo.

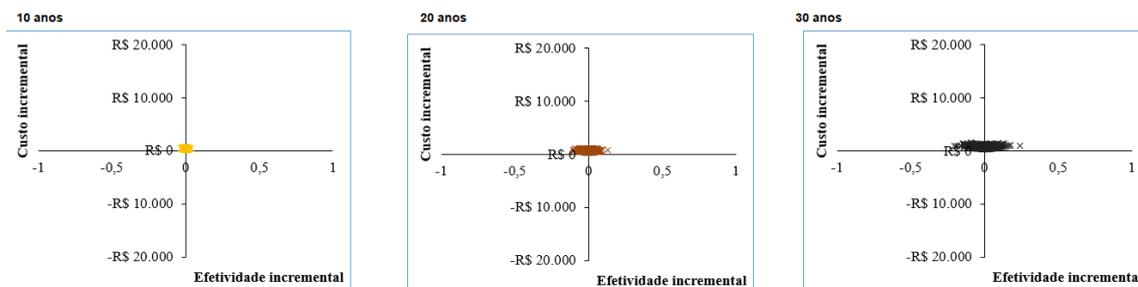


Figura 27. Gráfico de dispersão considerando os diferentes horizontes temporais: CLO versus ANL

Clortalidona versus espironolactona

O resultado do caso-base demonstrou que clortalidona apresentou benefício clínico semelhante e menor custo total de tratamento em relação a espironolactona, com uma diferença de custo incremental variando de -601 reais a -1 mil reais, conforme apresentado a seguir.

Tabela 39. Análise de custo-efetividade (caso-base): CLO versus ESP

Comparadores	Horizonte temporal					
	10 anos		20 anos		30 anos	
	Custos	AVAQ	Custos	AVAQ	Custos	AVAQ
ESP	R\$ 2.322,31	5,89	R\$ 3.636,57	8,83	R\$ 4.166,40	10,07
CLO	R\$ 1.720,69	5,89	R\$ 2.710,19	8,83	R\$ 3.089,75	10,07
Incremental	-R\$ 601,63	0,00	-R\$ 926,37	0,00	-R\$ 1.076,64	0,00

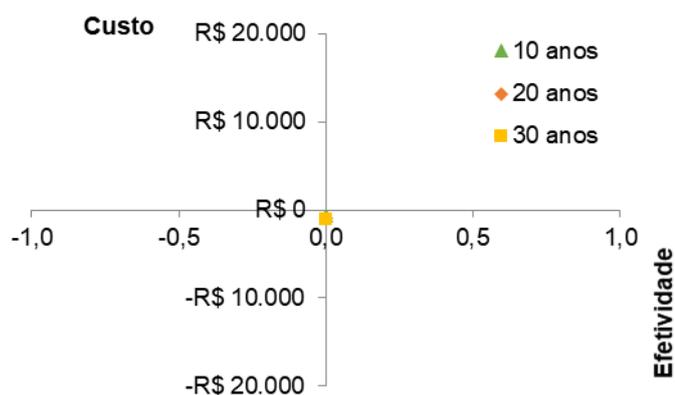


Figura 28. Plano de custo-efetividade (caso-base): CLO versus ESP

A análise probabilística corrobora com os resultados iniciais, mostrando que CLO apresenta um custo total menor e benefício clínico de tratamento próximo ao do comparador, conforme apresentado abaixo.



Figura 29. Gráfico de dispersão considerando os diferentes horizontes temporais: CLO versus ESP

6. LIMITAÇÕES

É inerente a qualquer modelo econômico a presença de determinadas limitações. Algumas destas são apontadas a seguir referentes ao modelo desenvolvido neste documento:

- Não foram considerados no modelo a presença de outras comorbidades ou tratamentos.
- No modelo considerou-se apenas IAM e AVC como estados de saúde, de maneira que não foram considerados outros eventos cardiovasculares no modelo, pelo fato de estes serem eventos com elevada incidência e impacto clínico e financeiro dentro do contexto da hipertensão arterial.
- Não foram considerados no modelo eventos adversos ou descontinuações por eventos adversos, considerando que a intervenção e comparadores apresentaram desempenho semelhante quanto ao perfil de segurança, conforme apresentado no capítulo de evidências clínicas.
- Considerou-se uma manutenção da redução de pressão arterial sistólica ao longo do tempo.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasília; 2014.
2. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Repo.
3. Global Burden of Disease (GBD). GBD Results Tool. Available from: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
4. Oliveira GMM de, Brant LCC, Polanczyk CA, Biolo A, Nascimento BR, Malta DC, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2020. Arq Bras Cardiol. 2020 Sep;115(3):308–439.
5. Oliveira GMM de, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2021. Arq Bras Cardiol. 2022 Jan;118(1):115–373.
6. Nicolau, José Carlos et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST – 2021. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online]. 2021, v. 117, n. 1.

7. Zhou D, Xi B, Zhao M, Wang L, Veeranki SP. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III Linked Mortality Study. *Sci Rep*. 2018 Jun;8(1):9418.
8. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* (London, England). 2016 Mar;387(10022):957–67.
9. Zimmermann, Ivan R. et al. Health-related quality of life and self-reported long-term conditions: a population-based survey. *Revista Brasileira de Psiquiatria* [online]. 2017, v. 39, n. 1 [Accessed 11 July 2022] , pp. 62-68.
10. Ascef, Bruna de Oliveira et al. Health-related quality of life of patients of Brazilian primary health care. *Revista de Saúde Pública* [online]. 2017, v. 51, suppl 2.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial sistêmica. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
12. Alves, Leonardo e Polanczyk, Carisi Anne Hospitalização por Infarto Agudo do Miocárdio: Um Registro de Base Populacional. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [online]. 2020, v. 115, n. 5 [Acessado 11 Julho 2022] , pp. 916-924.
13. Auditasus. Custo paciente dia SIH/SUS (uf). 2022.
14. Moura MC, Casulari LA. Impacto da adoção de medidas inespecíficas no tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico agudo em idosos: a experiência do Distrito Federal, Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2015;38(1):57–63.
15. Rolim CLRC, Martins M. Qualidade do cuidado ao acidente vascular cerebral isquêmico no SUS . Vol. 27, *Cadernos de Saúde Pública* . scielo ; 2011. p. 2106–16.

Análise de Impacto Orçamentário
Clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado da pressão arterial com monoterapia

Brasília - DF

2023

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação de incorporação do clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de elaboração do PCDT de Hipertensão Arterial Sistêmica. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). O objetivo do presente relatório é de avaliar o impacto orçamentário do clortalidona para adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado da pressão arterial com monoterapia.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação para estimar o impacto orçamentário com a simulação da incorporação de clortalidona, em comparação com os medicamentos disponibilizados no SUS para o tratamento de pacientes adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado da pressão arterial no SUS.

4. MÉTODOS

4.1 Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2 Horizonte temporal

O tempo horizonte estabelecido foi de cinco anos, de acordo com a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (1).

4.3 Cenário e comparadores

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário referente à incorporação de clortalidona para o tratamento de pacientes adultos com hipertensão arterial sistêmica com controle inadequado da pressão arterial no SUS.

No cenário atual foram considerados os medicamentos disponibilizados no SUS para o tratamento de pacientes adultos com hipertensão arterial sistêmica. Estes medicamentos do cenário atual (i.e., sem incorporação do medicamento em avaliação) foram selecionados com base: 1) Caderno de atenção básica - Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial sistêmica – 2013 (2); 2) Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2022 (RENAME) (3); 3) Lista de medicamentos apresentados como disponíveis no site do Ministério da Saúde (4).

O tratamento da HAS pode envolver monoterapia ou combinações de dois ou mais medicamentos. No entanto, esse nível de complexidade (isto é, ≥ 3 medicamentos associados) não é possível ou encorajado de ser considerado em modelos matemáticos com o risco de agregar incertezas e reduzir a confiança dos achados. Assim, foi considerada a premissa de que os pacientes utilizariam monoterapia ou combinações de dois medicamentos (5,6).

4.4 Market share

Inicialmente, o *Market share* foi estabelecido com base no volume de compras públicas por meio de consulta do Banco de Preços em Saúde, e dados da literatura (5,6).

Para o cenário proposto, com a inclusão da intervenção em questão (isto é, clortalidona), foram estabelecidos dois cenários de incorporação, sendo um conservador, e outro. O *Market share* foi construído com a colaboração de um grupo de especialistas.

Foi possível observar que a simulação da incorporação de clortalidona influenciaria apenas uma parte dos medicamentos anteriormente citados como comparadores (anlodipino; atenolol;

captopril; espironolactona; hidroclorotiazida; losartana potássica). Para simplificar a análise, apenas estes foram considerados como comparadores na análise final. O conjunto desses medicamentos representa cerca de 45% do total dos comparadores. Com base nessa proporcionalidade, foi estabelecido o *Market share* do cenário atual e proposto (conservador e agressivo), conforme apresentado abaixo.

Tabela 40. Market share de mercado do cenário atual utilizado na AIO.

Medicamentos	Market share (%)
anlodipino	13,1%
atenolol	12,8%
captopril	7,3%
espironolactona	11,3%
hidroclorotiazida	13,3%
losartana potássica	42,3%
Clortalidona	0%

Tabela 41. Market share do cenário proposto conservador utilizado na AIO

Medicamentos	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
anlodipino	12,6%	12,2%	11,7%	11,3%	10,8%
atenolol	12,4%	11,9%	11,5%	11,1%	10,6%
captopril	7,1%	6,9%	6,6%	6,4%	6,2%
espironolactona	10,8%	10,4%	10,0%	9,5%	9,1%
hidroclorotiazida	12,8%	12,4%	11,9%	11,5%	11,1%
losartana potássica	42,0%	41,8%	41,6%	41,4%	41,2%
Clortalidona	2,2%	4,4%	6,6%	8,8%	11,1%

Tabela 42. Market share do cenário proposto conservador utilizado na AIO

Medicamentos	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
anlodipino	12,2%	11,3%	10,4%	9,5%	8,6%
atenolol	11,9%	11,1%	10,2%	9,3%	8,4%
captopril	6,9%	6,4%	6,0%	5,5%	5,1%
espironolactona	10,4%	9,5%	8,6%	7,7%	6,9%
hidroclorotiazida	12,4%	11,5%	10,6%	9,7%	8,8%
losartana potássica	41,8%	41,4%	40,9%	40,5%	40,0%
Clortalidona	4,4%	8,8%	13,3%	17,7%	22,1%

4.5 População elegível

Para o cálculo da população elegível, foi inicialmente selecionada a população adulta brasileira conforme dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (7). Na sequência, aplicou-se a prevalência de hipertensão, com base nos dados da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013 (21,3%) (8), a população com hipertensão que faz uso de medicamentos (94,6%) (5), e

pacientes em uso de medicamentos sem controle dos níveis pressóricos (45%) (6,9). Por fim, retirou-se da população elegível, aqueles pacientes que teriam hipertensão resistente (21,4%) (9). A proporcionalidade utilizada nos cenários atual e propostos também foi aplicada no cálculo da população elegível. Dessa forma, os números da população-alvo elegível estão apresentados na tabela a seguir.

Tabela 43. Parâmetros e população utilizados no modelo de impacto orçamentário.

Estimativa epidemiológica da população	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População adulta do Brasil	158.625.920	160.322.033	161.960.553	163.553.097	165.087.539
Pacientes com hipertensão	33.945.947	34.308.915	34.659.558	35.000.363	35.328.733
Pacientes com hipertensão em uso de medicamentos	32.112.866	32.456.234	32.787.942	33.110.343	33.420.982
Pacientes com hipertensão sem controle dos níveis pressóricos	14.450.790	14.605.305	14.754.574	14.899.654	15.039.442
Pacientes com hipertensão sem controle dos níveis pressóricos (retirando os casos de hipertensão resistente)	11.358.321	11.479.770	11.597.095	11.711.128	11.821.001
Pacientes com hipertensão sem controle dos níveis pressóricos (retirando os casos de hipertensão resistente), com base no Market share – população utilizada no modelo	5.133.961	5.188.856	5.241.887	5.293.430	5.343.093

4.6 Custos de tratamento

Para esta análise, foram considerados apenas os custos de aquisição dos medicamentos. No caso-base, para cálculo do custo anual da intervenção e comparadores foram considerados a média da dose mínima e máxima (dose usual recomendada) disponibilizada no caderno de atenção básica “Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial sistêmica” (2) ou bula do medicamento aprovada na ANVISA.

A seguir são apresentados os custos utilizados no modelo (caso-base e análises de sensibilidade).

Tabela 44. Custos utilizados na análise de impacto orçamentário

Alternativa	Dose mínima (em mg)	Dose máxima (em mg)	Valor anual utilizado no caso-base (dose média; em reais)	Valor mínimo utilizado na análise de sensibilidade (em reais)	Valor máximo utilizado na análise de sensibilidade (em reais)
Anlodipino	5	10	16,13	10,75	21,50
Atenolol	50	100	32,67	25,19	40,15
Captopril	50	100	41,72	27,82	55,63
Espironolactona	50	100	153,30	102,20	204,40

Furose mida	20	40	13,41	8,94	17,89
Hidroclorotiazida	50	100	29,57	19,71	39,42
Losartana potássica	50	100	34,38	22,92	45,84
Clortalidona	25	50	73,00	62,05	83,95

4.7 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) realizada é multivariada por simulações de coorte de Monte Carlo de segunda ordem (1.000 interações). Os resultados estão expressos como intervalo de confiança.

Nesta análise foram variados os custos dos medicamentos, considerando variações entre os valores mínimos e máximos apresentados anteriormente. Além disso, foi variada a proporção de pacientes com hipertensão sem controle dos níveis pressóricos, considerando valores entre o mínimo (40%) e máximo (50%) (obs: caso-base utilizou a proporção de 45%).

Adicionalmente, uma análise de cenário foi realizada considerando uma diferente estimativa da população elegível. Nessa análise, não foi aplicado o critério de pacientes em uso de medicamentos sem controle dos níveis pressóricos (45%); o qual foi utilizado no caso-base. Dessa forma, a população elegível foi formada por pacientes com hipertensão (retirando os casos de hipertensão resistente): o número de pacientes dos anos 1 a 5 foi de respectivamente 11.408.802, 11.530.791, 11.648.638, 11.763.178, e 11.873.539.

5. RESULTADOS

Utilizando os dados do caso-base, observa-se que a incorporação de clortalidona no SUS tem como resultado um incremento de custo, ou seja, um impacto econômico positivo.

No cenário proposto conservador, o impacto orçamentário inicia em R\$ 2 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 11 milhões no quinto ano de análise, totalizando 33 milhões de reais em cinco anos.

Considerando o cenário proposto agressivo, o impacto orçamentário varia entre R\$ 4 milhões no primeiro ano e R\$ 22 milhões no quinto ano de análise (total de 66 milhões em cinco anos).

Tabela 45. Resultado do Impacto orçamentário (caso base) – Market share, cenário proposto conservador

	Custos (R\$)					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário Atual	231.507.028,61	233.982.424,44	236.373.767,18	238.698.009,84	240.937.455,95	1.181.498.686,02
Cenário proposto	233.671.657,72	238.357.973,39	243.004.168,96	247.625.473,76	252.201.481,82	1.214.860.755,66

Impacto incremental	2.164.629,1	4.375.548,9	6.630.401,7	8.927.463,9	11.264.025,	33.362.069,64
	1	5	8	2	87	

Tabela 46. Resultado do Impacto orçamentário (caso base) – Market share, cenário proposto agressivo

Custos (R\$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário Atual	231.507.028,61	233.982.424,44	236.373.767,18	238.698.009,84	240.937.455,95	1.181.498.686,02
Cenário proposto	235.836.286,84	242.733.522,35	249.634.570,74	256.552.937,68	263.465.507,69	1.248.222.825,30
Impacto incremental	4.329.258,23	8.751.097,90	13.260.803,56	17.854.927,85	22.528.051,74	66.724.139,27

A análise de sensibilidade probabilística corrobora os resultados do caso base. Estes resultados estão apresentados nas tabelas abaixo.

Tabela 47. Resultados da análise de sensibilidade probabilística (Market share, cenário proposto conservador)

Custos (R\$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário Atual	230.019.248,27	232.478.735,97	234.854.710,74	237.164.016,64	239.389.070,95	1.173.905.782,58
Cenário proposto	232.257.366,90	237.002.835,52	241.710.215,74	246.394.569,42	251.035.512,34	1.208.400.499,92
Impacto incremental	2.238.118,63	4.524.099,55	6.855.505,00	9.230.552,78	11.646.441,38	34.494.717,34
Intervalo de confiança	463.785 ; 4.012.451	937.489 ; 8.110.709	1.420.606 ; 12.290.403	1.912.766 ; 16.548.339	2.413.389 ; 20.879.493	-

Tabela 48. Resultados da análise de sensibilidade probabilística (Market share, cenário proposto agressivo)

Custos (R\$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário Atual	230.036.532,22	232.496.204,73	234.872.358,04	237.181.837,46	239.407.058,96	1.173.993.991,41
Cenário proposto	234.481.947,96	241.482.101,69	248.488.959,71	255.515.827,51	262.539.556,60	1.242.508.393,47
Impacto incremental	4.445.415,74	8.985.896,96	13.616.601,68	18.333.990,05	23.132.497,64	68.514.402,06
Intervalo de confiança	998.572 ; 7.892.259	2.018.499 ; 15.953.294	3.058.693 ; 24.174.510	4.118.358 ; 32.549.621	5.196.245 ; 41.068.749	-

A análise de cenário considerando a diferente estimativa da população elegível, isto é, não aplicando o critério de pacientes em uso de medicamentos sem controle dos níveis pressóricos, obteve os seguintes resultados (de acordo com o Market share conservador ou agressivo):

Tabela 49. Resultado do Impacto orçamentário – análise de cenário, Market share cenário proposto conservador

Custos (R\$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário Atual	514.460.063,58	519.960.943,21	525.275.038,19	530.440.021,86	535.416.568,78	2.625.552.635,61
Cenário proposto	519.270.350,50	529.684.385,32	540.009.264,37	550.278.830,58	560.447.737,37	2.699.690.568,13
Impacto incremental	4.810.286,92	9.723.442,11	14.734.226,18	19.838.808,72	25.031.168,59	74.137.932,52

Tabela 50. Resultado do Impacto orçamentário – análise de cenário, Market share cenário proposto agressivo

Custos (R\$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário Atual	514.460.063,58	519.960.943,21	525.275.038,19	530.440.021,86	535.416.568,78	2.625.552.635,61
Cenário proposto	524.080.637,42	539.407.827,43	554.743.490,54	570.117.639,30	585.478.905,97	2.773.828.500,66
Impacto incremental	9.620.573,84	19.446.884,23	29.468.452,36	39.677.617,44	50.062.337,19	148.275.865,05

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Brasília : Ministério da Saúde, 2012.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial sistêmica. 2013.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022.
4. Ministério da Saúde. Hipertensão (pressão alta). Medicamentos ofertados gratuitamente no SUS para hipertensão. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hipertensao-pressao-alta-1/hipertensao-pressao-alta>
5. Mengue, Sotero Serrate et al. Access to and use of high blood pressure medications in Brazil. Revista de Saúde Pública [online]. 2016, v. 50, suppl 2 [Acessado 18 Julho 2022] , 8s.
6. Picon R V, Dias-da-Costa JS, Fuchs FD, Olinto MTA, Choudhry NK, Fuchs SC. Hypertension Management in Brazil: Usual Practice in Primary Care—A Meta-Analysis. Katsuya T, editor. Int J Hypertens [Internet]. 2017;2017:1274168. Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/1274168>
7. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população. 2022.

8. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, Machado CA, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. Arq. Bras. Cardiol. 2021;116(3):516-658.
9. Lopes RD, Barroso WKS, Brandao AA, Barbosa ECD, Malachias MVB, Gomes MM, et al. The First Brazilian Registry of Hypertension. Vol. 205, American heart journal. United States; 2018. p. 154–7.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136