



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

DANIEL DA SILVA PEREIRA

CUSTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E DE SUAS COMPLICAÇÕES
NO SISTEMA CIRCULATORIO NA PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE
SAÚDE EM 2019

Brasília, 2020

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

DANIEL DA SILVA PEREIRA

CUSTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E DE SUAS COMPLICAÇÕES
NO SISTEMA CIRCULATÓRIO NA PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE
SAÚDE EM 2019

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Doutor Everton Nunes da Silva

BRASÍLIA

2020

DANIEL DA SILVA PEREIRA

CUSTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E DE SUAS COMPLICAÇÕES
NO SISTEMA CIRCULATÓRIO NA PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE
SAÚDE EM 2019

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade de Brasília.

Aprovado em 17 de setembro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Everton Nunes da Silva (presidente)

Universidade de Brasília

Jorge Otávio Maia Barreto

Universidade de Brasília

Gustavo Laine Araújo de Oliveira

Ministério da Saúde

Leonor Maria Pacheco Santos (suplente)

Universidade de Brasília

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sempre ter me dado forças para continuar perseverando e lutando pelos meus objetivos. E, sem dúvidas, a Nossa Senhora, que tem cuidado de mim em todos os momentos.

Aos meus pais, Ramon e Edilene, que nunca mediram esforços para me dar a melhor educação. Sempre me incentivando em tudo na vida, com certeza vocês são os principais responsáveis pela pessoa que eu sou. Só com toda paciência, compreensão e oração de vocês que eu pude chegar a este ponto, e tenho certeza que continuarão a me apoiar nos próximos planos.

Aos meus irmãos, Patrícia, Gabriel e Ana Clara, que me deram todo o apoio durante o mestrado e constantemente adequaram suas rotinas para que eu pudesse desempenhar minhas atividades acadêmicas com excelência.

À minha noiva, Mariana, que foi a pessoa que mais me incentivou durante todo o mestrado. Sempre acreditou no meu sucesso e apoiou todos os meus planos e sonhos. Sem dúvidas, o seu suporte foi essencial para a realização deste trabalho. Você ter acreditado em mim me proporcionou mais confiança e tem me motivado a me tornar o melhor profissional que eu puder ser.

Aos meus amigos e demais parentes, por toda a compreensão nos diversos momentos em que estive ausente por conta de atividades do mestrado. Agradeço muito por apoiarem e torcerem pelo meu sucesso.

Aos meus colegas de trabalho do Ministério da Saúde, por todo o conhecimento que tenho adquirido em diversas áreas. Com toda certeza, conviver com vocês me fez aprender e aplicar muito mais do que qualquer curso de pós-graduação poderia me proporcionar. Considero ter tido uma grande oportunidade de ter realizado este mestrado ao mesmo tempo que aprendi muito com vocês. Não seria o mesmo trabalho sem as trocas de conhecimento que tivemos.

Ao Dr. Felipe Ferré, por gentilmente ter cedido seu tempo para me auxiliar na organização dos dados da Pesquisa Nacional Sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM).

Aos coautores do artigo elaborado como parte deste trabalho, Dalila, Thales, Paulo Henrique, Professora Dra. Noêmia Urruth Leão Tavares e Professora Dra. Camila Alves Arede. Agradeço por terem aceitado o meu convite de participação e espero que possamos continuar trabalhando juntos em projetos futuros.

Ao Professor Dr. Everton Nunes da Silva, grande pesquisador e referência na área, que me acolheu generosamente como seu orientando. Sou extremamente grato por todos os ensinamentos e suporte providos pelo senhor. Agradeço toda a paciência e grande dedicação durante minha orientação.

Ao Dr. Gustavo Laine Araújo de Oliveira, pelas várias horas de ensinamentos sobre as mais diversas áreas relacionadas a Avaliação de Tecnologias em Saúde, e por ter colaborado a cada dia com o meu crescimento profissional. Saiba que você, que me acompanha desde o meu período de estágio, tem parte importante nessa história e certamente foi uma das pessoas que me levaram a seguir por esse caminho.

Ao Professor Dr. Jorge Otávio Maia Barreto e à Professora Dra. Leonor Maria Pacheco Santos por terem se disponibilizado a compor minha banca de defesa do mestrado. É uma honra ter grandes pesquisadores colaborando na fase final deste trabalho.

E a todos que, direta ou indiretamente, colaboraram nessa jornada.

Muito obrigado!

RESUMO

Introdução: A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um problema de saúde pública global e o principal fator de risco para as doenças cardiovasculares, que impacta financeiramente os sistemas de saúde. **Objetivo:** Estimar o custo da HAS e das doenças do sistema circulatório atribuíveis à HAS na perspectiva do Sistema Único de saúde no ano de 2019. **Métodos:** Foi conduzido um estudo de custo da doença com a abordagem *top-down* e baseado na prevalência. O risco atribuível populacional (RAP) foi usado para estimar a fração atribuível à HAS das doenças do aparelho circulatório. Os custos diretos médicos foram obtidos de registros oficiais do Ministério da Saúde e de parâmetros da literatura, compreendendo os três níveis de atenção (primário, secundário e terciário). Também foram conduzidas análises de sensibilidade univariadas determinísticas. **Resultados:** O custo total da HAS e da fração atribuível à HAS das doenças do sistema circulatório foi de R\$ 1.278.497.824,40, variando entre R\$ 1.103.416.648,87 e R\$ 1.707.603.343,73. Analisando apenas os custos da HAS em todos os níveis de atenção (R\$ 1.086.308.180,95), 97,3% se concentraram na atenção primária, especialmente por conta dos medicamentos anti-hipertensivos fornecidos gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (R\$ 800.554.788,31). O Acidente Vascular Cerebral (AVC) foi a doença associada com maior custo atribuível à HAS e com o terceiro maior RAP, representando 47% do custo total das doenças do sistema circulatório atribuível à HAS. A prevalência foi o parâmetro que mais afetou as análises de sensibilidade, representando 36% de toda a variação nos custos. **Conclusão:** Os resultados deste estudo apontam que a principal estratégia brasileira para combater a HAS tem sido implementada na atenção primária, por meio do acesso a anti-hipertensivos gratuitos e da cobertura de equipes multiprofissionais, atuando de forma conjunta para prover cuidados de promoção, prevenção e controle da HAS.

Palavras-chave: hipertensão; doenças cardiovasculares; custo da doença; saúde pública; Brasil.

ABSTRACT

Introduction: Systemic Arterial Hypertension (SAH) is a global public health problem and the main risk factor for cardiovascular diseases, which has a financial impact on health systems. **Objective:** To estimate the cost of SAH and circulatory system diseases attributable to SAH from the perspective of the Unified Health System (SUS) in 2019. **Methods:** A cost-of-illness study with the top-down approach and based on prevalence was conducted. The Population Attributable Risk (PAR) was used to estimate the fraction attributable to SAH of diseases of the circulatory system. Direct medical costs were obtained from official Brazilian Ministry of Health records and from literature parameters, comprising the three levels of care (primary, secondary and tertiary). Deterministic univariate sensitivity analyzes were also conducted. **Results:** The total cost of SAH and fraction attributed to SAH of the circulatory system diseases was R\$ 1,278,497,824.40, ranging between R\$ 1,103,416,648.87 and R\$ 1,707,603,343.73. Analyzing only the costs of SAH at all levels of care (R\$ 1,086,308,180.95), 97.3% focused on primary care, especially due to the antihypertensive drugs provided for free by the Unified Health System (SUS) (R\$ 800,554,788.31). Stroke was a disease associated with the highest cost attributable to SAH and with the third highest PAR, representing 47% of the total cost of circulatory system diseases attributable to SAH. Prevalence was the parameter that most affected the sensitivity analysis representing 36% of all variation in costs. **Conclusion:** The results of this study indicate that the main Brazilian strategy to combat SAH has been implemented in primary care, through access to free antihypertensive drugs and the coverage of multiprofessional teams, working together to provide care for the promotion, prevention and control of SAH.

Keywords: hypertension; cardiovascular diseases; cost of illness; public health; Brazil.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Classificação dos principais fatores de risco para DALY mundialmente em 1990, 2005 e 2015.	17
Figura 2 - Estimativa da população em uso de medicamentos anti-hipertensivos fornecidos pelo SUS. Brasil, 2019.....	35
Figura 3 - Relação entre as variações do RAP e dos custos atribuíveis à HAS.....	42
Figura 4 - Proporção dos custos da HAS e de suas complicações no sistema circulatório, de acordo com cada componente da análise.....	43
Figura 5 - Diagrama de tornado referente ao custo total da HAS e das suas complicações no SUS, em milhões (R\$)..	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação da HAS baseada na aferição realizada em consultório.....	15
Tabela 2 - Custos estimados dos anti-hipertensivos de farmácias públicas na atenção primária.....	26
Tabela 3 - Custos estimados dos anti-hipertensivos do Programa Farmácia Popular do Brasil (PFPB) na atenção primária.	26
Tabela 4 - Parâmetros para estimativa da população com hipertensão em uso de anti-hipertensivos na atenção primária do SUS.	27
Tabela 5 - Distribuição de uso de anti-hipertensivos na atenção primária. Brasil, 2019.	28
Tabela 6 - Custos diretos estimados da HAS no SUS. Brasil, 2019.....	37
Tabela 7 - Medidas de efeito, código da CID-10 correspondentes e Risco Atribuível Populacional das doenças do sistema circulatório associadas à HAS.....	39
Tabela 8 - Custos das doenças do sistema circulatório atribuíveis à HAS na atenção secundária e terciária no SUS. Brasil, 2019.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMSTAR - *Assessment of Multiple Systematic Reviews*

AVC - Acidente Vascular Cerebral

BPS - Banco de Preços em Saúde

CEP/CONEP - Comitê de Ética em Pesquisa da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CID-10 - Classificação Internacional de Doenças - 10^a versão

DALY - *Disability-Adjusted Life Years*

DDD - Dose Diária Definida

ESF - Estratégia Saúde da Família

EUA - Estados Unidos da América

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

HR – *Hazard Ratio*

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC95% - Intervalo de Confiança de 95%

NASF - Núcleos de Apoio à Saúde da Família

OMS - Organização Mundial da Saúde

OR - *Odds Ratio*

PFPB - Programa Farmácia Popular do Brasil

PIB - Produto Interno Bruto

PNAUM - Pesquisa Nacional Sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos

PNS - Pesquisa Nacional de Saúde

RAP - Risco Atribuível Populacional

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

RR - Risco Relativo

SIA/SUS - Sistema de Informação Ambulatorial do SUS

SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS

SIH/SUS - Sistema de Informação Hospitalar do SUS

SISAB/SUS - Sistema de Informação em Saúde para a Atenção Básica do SUS

SUS - Sistema Único de Saúde

UPA - Unidade de Pronto Atendimento

Vigitel - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
3	OBJETIVOS	23
3.1	OBJETIVO GERAL	23
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
4	MÉTODOS	24
4.1	DESENHO DE ESTUDO.....	24
4.2	CUSTOS DA HAS	24
4.3	CUSTOS DAS DOENÇAS DO SISTEMA CIRCULATORIO ATRIBUÍVEIS À HAS 32	
4.4	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DOS CUSTOS ESTIMADOS	33
4.5	ASPECTOS ÉTICOS	34
5	RESULTADOS	35
5.1	CUSTOS DA HAS	35
5.2	CUSTOS DAS DOENÇAS DO SISTEMA CIRCULATORIO ATRIBUÍVEIS À HAS 38	
5.3	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DOS CUSTOS ESTIMADOS	43
6	DISCUSSÃO	45
6.1	FORTALEZAS E LIMITAÇÕES.....	47
6.2	IMPLICAÇÕES PARA POLÍTICAS PÚBLICAS.....	48
7	REFERÊNCIAS	50
8	APÊNDICE A	61

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), também referida como pressão sanguínea elevada ($\geq 140/90$ mmHg) (1–3), é um problema de saúde pública tanto em países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento (4,5). A HAS é considerada o principal fator de risco para as doenças cardiovasculares (6–9). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), se não tratada, a HAS ainda pode causar demência, insuficiência renal e cegueira (10).

Em 2015, a prevalência da HAS foi de 24,1% em homens e de 20,1% em mulheres, acometendo cerca de 1,13 bilhão de pessoas no mundo (11). No mesmo ano, foi encontrada uma prevalência geral de HAS igual a 32,3% em países de baixa e média renda (12). No Brasil, pesquisas nacionais realizadas entre 2013 e 2019 indicam que a prevalência de HAS em adultos varia entre 21,4% e 32,3%, a depender da metodologia utilizada para identificação e medição da pressão sanguínea (13–15). Por conta de uma crescente prevalência de elevada pressão sanguínea, países de baixa e média renda dificilmente atingirão a meta mundial de reduzir esta prevalência em 25% até 2025 (11), conforme recomendado pela OMS (16). Estimativas sugerem que a pressão sanguínea elevada levou a cerca de 7,8 milhões de óbitos e 143 milhões de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (no inglês, *Disability-Adjusted Life Years* - DALY) mundialmente em 2015, por ser fator de risco de cardiopatia isquêmica e acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico e isquêmico. No Brasil, foram estimadas 203 mil mortes e 3,9 milhões de DALY, em 2015 (9). Enquanto o controle da HAS tem melhorado em países de alta renda (17,18), tem-se observado que em países de baixa e média renda, mesmo que discretamente, este controle tem diminuído (19).

Além do sofrimento humano, a HAS impõe importantes consequências financeiras e exige mais dos sistemas de saúde (10,20,21). Nos Estados Unidos da América (EUA), onde foi observada uma prevalência de HAS de 36,9%, estimou-se em 2018 que pacientes com HAS tiveram um custo médico incremental anual de US\$ 131 bilhões quando comparados com pacientes sem HAS (22). Em 2014, os custos atribuíveis à HAS para o sistema de saúde britânico foram estimados em £ 2,1 bilhões,

considerando uma prevalência de HAS de 30% (23). No Canadá, com uma prevalência de HAS de 23%, o custo direto médico verificado foi de CAD\$ 20,5 bilhões atribuíveis à HAS na perspectiva do financiamento público da saúde para o ano de 2020 (24).

Na perspectiva dos sistemas de saúde público e privado brasileiros, estimou-se um custo direto anual da HAS de US\$ 671,6 milhões, o que representou 0,08% do Produto Interno Bruto (PIB) brasileiro de 2005 e 1,11% dos custos totais em saúde no Brasil (25). Outro estudo brasileiro estimou apenas os custos diretos relacionados ao sistema público, encontrando um custo atribuível à HAS de R\$ 2,03 bilhões (US\$ 523,7 milhões) em 2018 (26). Em ambos os estudos, não foi conduzida uma análise abrangente dos custos da atenção primária ofertados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), incluindo distribuição gratuita de anti-hipertensivos e consultas médicas e de profissionais de saúde não médicos ofertadas tanto nas unidades de saúde como no domicílio dos indivíduos.

No campo da saúde, em que são necessárias decisões complexas em meio a restrições orçamentárias, os conceitos de avaliação econômica se tornam cada vez mais presentes quando se trata de sistemas e serviços de saúde. Nesse sentido, a sistematização e apresentação de evidências de custos podem subsidiar de maneira importante os tomadores de decisão na saúde quanto aos investimentos a serem realizados (27). Estudos de custo da doença, que podem ser conduzidos para identificação da utilização de recursos financeiros no tratamento de doenças evitáveis, são potencialmente úteis no subsídio a futuras alocações de recursos em saúde (28).

Desse modo, considerando a escassez de estudos sobre a carga econômica da HAS e de complicações no sistema circulatório em países de baixa e média renda, torna-se relevante conhecer os custos do tratamento da HAS e das doenças do sistema circulatório atribuíveis à HAS no SUS, especialmente em um cenário com restrições orçamentárias importantes (29). Estes custos podem ser reduzidos no caso de maior prevenção e controle da HAS no Brasil e, conseqüentemente, possibilitar uma utilização mais eficiente dos recursos humanos e financeiros dentro do SUS. Estudos de custo da doença como este podem contribuir para o planejamento de políticas públicas bem como priorização de investimentos e pesquisas em saúde no SUS.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA HAS

A HAS, também chamada de pressão sanguínea elevada, é definida como uma elevação persistente da pressão sanguínea do indivíduo, com valores iguais a ≥ 140 mmHg da pressão sistólica e/ou ≥ 90 mmHg da pressão diastólica (1–3). A partir da aferição da pressão sanguínea realizada em consultório, a HAS pode ser classificada da seguinte forma (3):

Tabela 1 - Classificação da HAS baseada na aferição realizada em consultório.

	Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)
Pressão sanguínea normal	<130	e	<85
Pressão sanguínea normal-alta	130–139	e/ou	85–89
Hipertensão estágio 1	140–159	e/ou	90–99
Hipertensão estágio 2	≥ 160	e/ou	≥ 100

Fonte: Unger et al. (2020) (3).

A prevalência da HAS varia globalmente e está relacionada a questões socioeconômicas, havendo substancial diferença entre os países de alta renda e os países de baixa e média renda. Em geral, a prevalência estimada para 2015 foi de 24,1% em homens e de 20,1% em mulheres, acometendo cerca de 1,13 bilhão de pessoas no mundo (11). Uma revisão sistemática que incluiu 242 estudos, compreendendo 1.494.609 adultos de 45 países de baixa e média renda, encontrou uma prevalência geral de HAS igual a 32,3% (IC95% 29,4% – 35,3%). Além disso, as maiores estimativas foram observadas na América Latina e região do Caribe (39,1%; IC95% 33,1 – 45,2) (12).

Em relação ao Brasil, uma revisão sistemática com metanálise analisou 40 estudos observacionais conduzidos entre 1980 e 2010 para estimar a prevalência da HAS no País. Considerando os critérios do *Joint National Committee* (pressão

sanguínea $\geq 140/90$ mmHg ou uso de medicamentos para redução da pressão sanguínea) (1), os autores estimaram a prevalência de HAS entre 28,7% (IC95% 26,2% – 31,4%) e 32,9% (IC95% 29,9% – 36,0%), a depender do ano de publicação dos estudos (30).

A Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), inquérito nacional realizado com 60.202 brasileiros em 2013, mensurou a prevalência da HAS por meio de três critérios diagnósticos: HAS autorreferida (21,4%; IC95% 20,8% – 22,0%); medida por instrumento, verificando pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg (22,8%; IC95% 22,1% – 23,4%); e medida e/ou em uso de medicamentos anti-hipertensivos (32,3%; IC95% 31,7% – 33,0%) (13).

A Pesquisa Nacional Sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM), que se tratou de estudo transversal de base populacional realizado com 41.433 indivíduos de domicílios urbanos brasileiros entre 2013 e 2014 (31), estimou uma prevalência autorreferida de HAS igual a 23,7% (IC95% 22,8% – 24,6%) no Brasil (15).

Um inquérito telefônico realizado anualmente com amostras da população adulta (≥ 18 anos) residente em domicílios das capitais brasileiras, chamado Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), identificou que a prevalência estimada da HAS no ano de 2019 foi de 24,5% (IC95% 23,8% - 25,3%) no Brasil, com base no diagnóstico médico de HAS referido pelos participantes (14).

A mortalidade por conta da HAS tem sido um fator preocupante no mundo todo. Uma revisão sistemática sobre carga global das doenças, considerando fatores de risco entre 1990 e 2015, estimou que a pressão sanguínea elevada levou a cerca de 10,7 milhões de óbitos e 211,8 milhões de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (no inglês, *Disability-Adjusted Life Years* - DALY) mundialmente em 2015 (8). Um outro estudo, que focou na carga global da HAS e estratificou seus desfechos de acordo com a faixa da pressão sanguínea, projetou 7,8 milhões de óbitos e 143 milhões de DALY globalmente para HAS com pressão ≥ 140 mmHg em 2015. No caso do Brasil, estimou-se 203 mil mortes e 3,9 milhões de DALY em 2015 (9).

2.2 HAS COMO FATOR DE RISCO PARA OUTRAS DOENÇAS

Em uma revisão sistemática que avaliou a mortalidade de indivíduos que possuíram doenças consideradas fatores de risco para outras, os autores apresentaram a pressão sanguínea elevada como fator de risco para cardiopatia reumática, cardiopatia isquêmica, AVC isquêmico, AVC hemorrágico, doença cardíaca hipertensiva, cardiomiopatia e miocardite, fibrilação e *flutter* atrial, aneurisma da aorta, doença arterial periférica, endocardite, outras doenças cardiovasculares e circulatórias, e doença renal crônica (8). O mesmo é relatado em estudo derivado deste primeiro, e que focou na carga global da HAS (9). Além disso, a pressão sanguínea elevada era considerada o principal fator de risco para DALY mundialmente em 2005 e continuou a ocupar a primeira posição no *ranking* com os demais fatores de risco em 2015, conforme a Figura 1 (8).

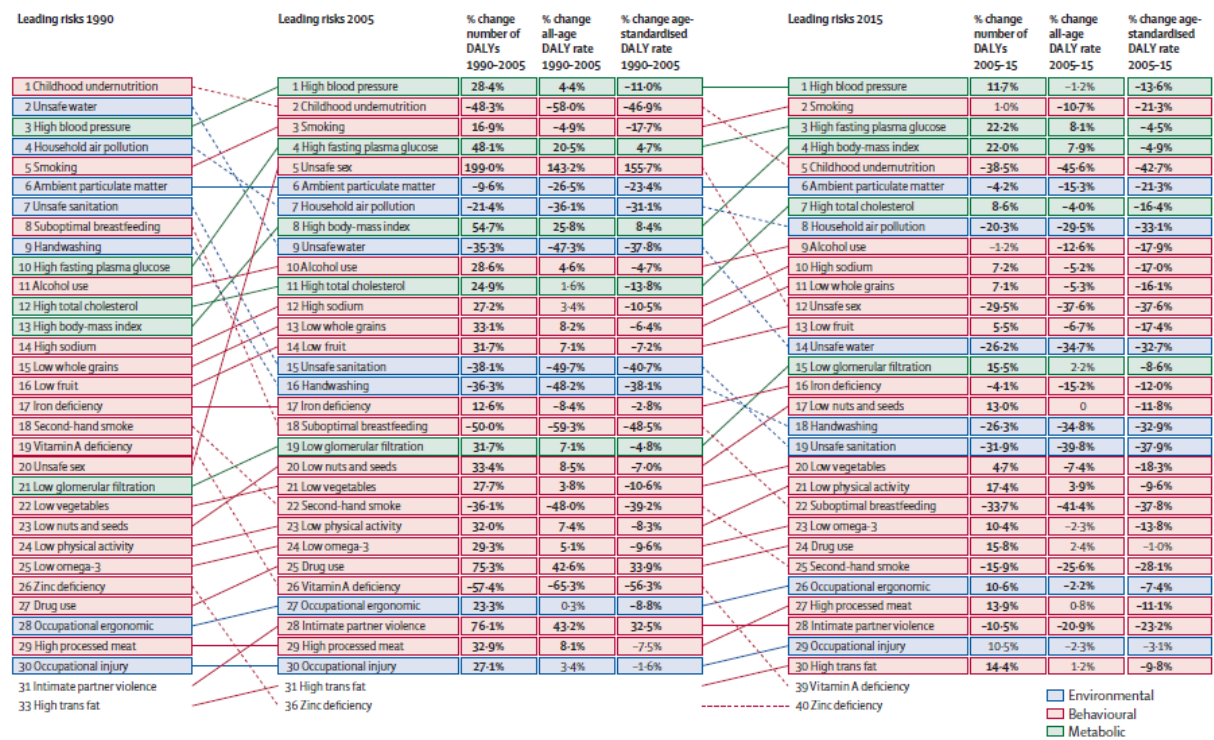


Figura 1 - Classificação dos principais fatores de risco para DALY mundialmente em 1990, 2005 e 2015.

Fonte: Forouzanfar et al, 2015 (8).

A PNS, em 2013, verificou que 14% (IC95% 12,9% - 15,1%) dos adultos entrevistados referiram diagnóstico de HAS e internação por conta da HAS ou de alguma de suas complicações. Ademais, 4,7% (IC95% 4,0 – 5,4) dos adultos relataram possuir HAS e grau intenso ou muito intenso de limitações nas atividades habituais devido à HAS ou a alguma de suas complicações (32).

Considerando suas possíveis complicações, a OMS publicou o Plano de Ação Global para Prevenção e Controle de Doenças Não-Transmissíveis 2013-2020, no qual recomendou redução de 25% na prevalência de HAS até o ano de 2025 (16). Um estudo projetou o aumento da prevalência da HAS entre 1975 e 2015 no mundo, demonstrando que especialmente países de baixa e média renda têm apresentado um crescimento nos níveis de HAS que os deixam mais distantes de atingir a meta proposta pela OMS (11).

2.3 CUIDADO DA HAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

No Brasil, a HAS é tratada em todos os níveis de atenção, atendendo ao princípio de integralidade do SUS. Em 2013, o Ministério da Saúde publicou os Cadernos de Atenção Básica para a Hipertensão Arterial Sistêmica, que orientam o cuidado integral do paciente com HAS no SUS. Este cuidado é realizado por meio da adoção de estratégias que vão desde a promoção à saúde e prevenção da hipertensão, na atenção primária, até o tratamento e controle de suas complicações, como doenças cardiovasculares, na alta complexidade, compondo um fluxo assistencial amplo dentro da rede de cuidado. Além de ações preventivas, o rastreamento, diagnóstico, tratamento e controle da hipertensão são realizados especialmente na atenção primária (33).

Na atenção primária, os usuários têm acesso às equipes da Estratégia Saúde da Família (ESF), compostas por médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem e agentes comunitários de saúde (34). Por meio dessas equipes, são ofertados cuidados de promoção, prevenção e controle de doenças crônicas (incluindo a HAS) e infecciosas, bem como de vigilância em saúde.

Além disso, o SUS possui uma relação de medicamentos essenciais (incluindo anti-hipertensivos), chamada Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), que apresenta todos os medicamentos incorporados ao SUS e disponibilizados à população brasileira (35). Estes medicamentos são ofertados gratuitamente, por meio de farmácias públicas (unidades da própria rede do SUS) e, de forma complementar, por farmácias privadas credenciadas no Programa Farmácia Popular do Brasil (PFPB) (36). O PFPB foi criado com o objetivo de ampliar o acesso a medicamentos considerados essenciais à população brasileira, subsidiados pelo Ministério da Saúde. Assim, os medicamentos essenciais para HAS, diabetes e asma também são disponibilizados gratuitamente por meio de farmácias credenciadas ao PFPB (37–39).

Há ainda os Núcleos de Apoio à Saúde da Família (NASF), que atuam de maneira integrada com os profissionais de saúde não-médicos na atenção primária. Esta atuação permite avaliação conjunta dos casos, atendimento compartilhado entre profissionais e elaboração de planejamentos terapêuticos que otimizam as intervenções adotadas localmente. Estes núcleos podem ser compostos por profissionais de saúde relacionados à saúde mental, reabilitação, nutrição, cuidados maternos e infantis, farmácia e assistência social (40).

Na atenção secundária, são ofertados cuidados especializados, tais como exames, consultas com especialistas e internações para casos menos graves. Geralmente, esses cuidados especializados são ofertados em clínicas médicas (Unidades de Pronto Atendimento – UPA). Já os cuidados terciários referem-se a procedimentos de alta complexidade e densidade tecnológica, ofertados em âmbito hospitalar. Atualmente, 75% da população brasileira dependem exclusivamente do SUS para receber cuidados em saúde (41).

2.4 CUSTOS DA HAS PARA OS SISTEMAS DE SAÚDE

De acordo com o relatório de 20 anos do SUS, do Banco Mundial, os gastos públicos em saúde representam aproximadamente 4% do PIB. Comparando com os países da Organização para a Cooperação e o Desenvolvimento Econômico (OCDE) e alguns países de renda média, o Banco Mundial considerou que o Brasil apresentou

um baixo nível de despesa pública em saúde (42). Apesar de ter se observado que a participação dos gastos em saúde no PIB brasileiro passou de 8,0% para 9,2% no período de 2010 a 2017, os gastos do governo representaram 3,6% e 3,9% do PIB, enquanto que famílias e instituições sem fins de lucro a serviços das famílias foram responsáveis por 4,4% e 5,4%, em 2010 e 2017, respectivamente. Assim como apontado pelo relatório do Banco Mundial, isso reforça um lento crescimento dos gastos públicos em saúde no Brasil ao longo dos últimos anos (43).

O relatório também demonstrou que a taxa média de crescimento anual em gastos públicos na saúde observada no Brasil foi menor do que em outros países de média renda. Enquanto no Brasil foi de 3% ao ano, esta taxa variou entre 8% e 12% na China, República da Coreia, África do Sul e Turquia. Apesar de o crescimento em gastos reais em saúde ter acelerado após 10 anos de SUS (cerca de 6% ao ano), continuou inferior ao crescimento de muitos outros países comparáveis ao Brasil (42). Além disso, análises de cenários futuros do SUS sugerem a necessidade urgente de abordar as persistentes desigualdades geográficas, financiamento insuficiente e colaboração subótima entre o setor privado e o setor público, a fim de garantir a sustentabilidade do SUS (44). Adicionalmente, a Emenda Constitucional nº 95, de 2016, estabeleceu um teto de gastos públicos da União em vários setores, incluindo a saúde, durante 20 anos (29). Assim, afetando a garantia de recursos orçamentários para a oferta de ações e serviços públicos em saúde no Brasil.

Na perspectiva econômica da HAS nos sistemas de saúde, a literatura sugere que esta é uma doença com importantes implicações na saúde dos indivíduos em termos de custos e DALY. Assim, os custos reais da HAS não se restringem ao tratamento da HAS e de suas complicações, mas também se relacionam à perda de produtividade, o que impacta significativamente a economia dos países (20).

Com base em inquéritos nacionais realizados nos EUA, quatro estudos foram conduzidos para estimar os custos da HAS no país. Avaliando apenas os custos com anti-hipertensivos, observou-se que os gastos de pacientes com HAS com medicamentos (US\$ 2.337,00) foram em média US\$ 1.510,00 maiores do que os gastos com medicamentos de indivíduos sem HAS (US\$ 827,00) em 2007 (45). Considerando os valores de 2008, verificou-se que os custos de hospitalizações

relacionadas à HAS nos EUA aumentaram de US\$ 40 bilhões, em 1979–1982, para US\$ 113 bilhões, em 2003–2006 (46).

Em um outro estudo americano que analisou os gastos médicos de pacientes com HAS no período entre 2000 e 2013, os autores encontraram que os gastos anuais totais associados à HAS por pessoa foram US\$ 1.494,00 em 2012-2013. Também verificaram que os gastos anuais nacionais aumentaram significativamente, de US\$ 58,7 bilhões para US\$ 109,1 bilhões ($p=0,015$), especialmente pelo aumento de pessoas em tratamento para hipertensão nos EUA. Os pagamentos por medicamentos prescritos representaram 33% a 46% dos gastos médicos associados à HAS, quando comparados aos pagamentos por cuidados ambulatoriais ou outros serviços (47). Considerando uma prevalência de HAS de 36,9% nos EUA, outros autores estimaram que indivíduos com HAS tiveram um gasto incremental anual de US\$ 1.920,00 em relação àqueles sem HAS, por paciente, em 2018. Além disso, encontrou-se que pacientes com HAS tiveram um custo médico incremental anual de US\$ 131 bilhões quando comparados com indivíduos sem HAS no mesmo ano (22).

Em 2014, foi publicada uma avaliação dos custos da HAS e de suas complicações na Inglaterra, encomendada pelo *Public Health England*, órgão sanitário do Reino Unido. No relatório, estimou-se que o custo total da HAS para o sistema de saúde britânico foi de £ 2,1 bilhões, considerando uma prevalência de HAS de 30%. Este valor incluiu os custos atribuíveis à HAS da doença arterial coronariana (£ 750 milhões), AVC (£ 850 milhões), demência vascular (£ 320 milhões) e doença renal (£ 220 milhões). Contudo, os autores não consideraram os custos próprios da HAS no seu cuidado por si só (23).

Com base em dados administrativos de uma província canadense, referentes aos anos 2002 a 2010, um estudo projetou os custos totais em saúde da HAS e os custos atribuíveis à HAS para 2020 e extrapolou os resultados para o restante do Canadá. Considerando uma prevalência de HAS de 23%, os custos diretos médicos verificados foram CAD\$ 20,5 bilhões atribuíveis à HAS na perspectiva do financiamento público da saúde para o ano de 2020. Além disso, os autores destacaram que a HAS foi responsável por uma proporção significativa dos gastos em saúde no Canadá (10,2% do orçamento canadense para a saúde), que devem aumentar ao longo do tempo (24).

No Brasil, um estudo estimou os custos diretos anuais da HAS, na perspectiva dos sistemas de saúde público e privado, por meio de uma árvore de decisão que simulou os recursos utilizados com base em recomendações das Diretrizes Brasileiras de HAS (48) e na opinião de especialistas. Assim, considerando a prevalência de HAS em adultos (>18 anos) igual a 28,5%, foi encontrado o valor de aproximadamente US\$ 389,9 milhões (R\$ 947,46 milhões¹) para o SUS em 2005. Os custos diretos anuais da HAS para ambos os setores da saúde (público e privado) foram estimados em US\$ 671,6 milhões em 2005, o que representou 0,08% do Produto Interno Bruto (PIB) brasileiro de 2005 e 1,11% dos custos totais em saúde no Brasil (25).

Outro estudo brasileiro, que estimou apenas os custos diretos relacionados ao sistema de saúde público, avaliou os custos atribuíveis a obesidade, HAS e diabetes no Brasil. Para obtenção das medidas de efeito das doenças associadas à HAS necessárias para a realização do cálculo do Risco Atribuível Populacional (RAP), os autores se basearam em um único estudo que realizou metanálises de mortalidade relacionada à HAS (49). Dessa forma, foram definidas no estudo as seguintes doenças como atribuíveis à HAS: doença isquêmica do coração (I20-I25), acidente vascular cerebral (I60-I69), doenças hipertensivas (I10-I15), insuficiência cardíaca (I50), embolia pulmonar (I26), doença reumática do coração (I05-I09) e aneurisma de aorta (I71). Em relação aos custos da atenção primária, foram incluídos apenas os custos do PFPB referentes à HAS. Assim, considerando a prevalência de HAS igual a 32,3%, os autores estimaram que o custo atribuível à HAS no SUS foi R\$ 2,03 bilhões (US\$ 523,7 milhões) em 2018 (26).

¹ Valor considerando a taxa de câmbio nominal utilizada no estudo de Dib et al (2010) (25), referente ao ano de 2005 (US\$ 1 = R\$2,43).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Estimar o custo da HAS e das doenças do sistema circulatório atribuíveis à HAS na perspectiva do SUS, no ano de 2019, incluindo os custos com cuidados primários, secundários e terciários.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar a prevalência da HAS na população brasileira;
- Identificar, mensurar e valorar os custos da HAS na atenção primária, secundária e terciária para o SUS em 2019;
- Obter as medidas de efeito da HAS nas doenças do sistema circulatório;
- Calcular o Risco Atribuível Populacional da HAS em relação às doenças do sistema circulatório;
- Identificar, mensurar e valorar os custos das doenças do sistema circulatório atribuíveis à HAS na atenção secundária e terciária para o SUS em 2019.

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DE ESTUDO

Foi conduzido um estudo de custo da doença para estimar os custos diretos médico-hospitalares da HAS e das doenças do sistema circulatório para as quais esta condição é considerada fator de risco, por meio do Risco Atribuível Populacional (RAP). Foi utilizada a abordagem *top-down*, baseada em registros administrativos disponibilizados pelo Ministério da Saúde para a identificação, mensuração e valoração dos gastos com cuidados primários, secundários e terciários. Este estudo seguiu recomendações nacionais e internacionais sobre custo da doença (28,50).

Os custos foram estimados com base na prevalência de HAS no Brasil, incluindo todas as pessoas atendidas no SUS, independentemente da gravidade e do tempo de acometimento da doença (15). Além disso, considerou-se apenas a população adulta (≥ 20 anos de idade) na análise (51), referente ao principal inquérito nacional utilizado (15). A perspectiva adotada foi do SUS em 2019. Dessa forma, não foram considerados os custos diretos não médico-hospitalares (transporte do paciente, pagamento de cuidadores), custos indiretos (absenteísmo, presenteísmo e morte precoce) e custos intangíveis (dor/sofrimento).

4.2 CUSTOS DA HAS

O custo da HAS compreende os serviços provenientes dos três níveis de atenção à saúde (primária, secundária e terciária). A atenção primária foi incluída porque é neste nível de cuidado que ocorrem as principais estratégias do SUS para a prevenção, diagnóstico e controle da HAS (33).

Os custos da HAS na atenção secundária e terciária foram obtidos por meio dos Sistemas de Informação Ambulatorial (SIA/SUS) e Hospitalar (SIH/SUS). Ambos os sistemas têm abrangência nacional e fornecem os valores reembolsados pelo Ministério da Saúde aos serviços de saúde que realizaram os procedimentos de média e alta complexidade, incluindo consultas médicas, atendimento por profissionais de

saúde não-médicos, medicamentos utilizados nas unidades de saúde, hospitalizações, cirurgias, cuidados de suporte, procedimentos complementares e exames laboratoriais e de imagem. Os dados foram extraídos usando o código da Classificação Internacional da Doença em sua 10ª versão (CID-10) referente à HAS (I10). Os dados foram analisados por meio do *software* TabWin, desenvolvido pelo Ministério da Saúde (52).

Os custos da HAS na atenção primária compreendem os gastos com consultas médicas e de profissionais de saúde não-médicos e a dispensação de medicamentos anti-hipertensivos. A quantidade de consultas médicas e de profissionais de saúde não-médicos para a HAS foi obtida do Sistema de Informação em Saúde para a Atenção Básica (SISAB/SUS) (53). Tendo em vista que os valores pagos por consultas e atendimentos na atenção primária não são definidos por estarem agregados ao restante do repasse financeiro a este nível de atenção, adotaram-se os valores dos procedimentos na atenção especializada, segundo o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Desse modo, considerou-se o valor de R\$ 10,00 para as consultas médicas (código SIGTAP 03.01.01.007-2) e de R\$ 6,30 para os profissionais de saúde não-médicos (código SIGTAP 03.01.01.004-8); para as consultas realizadas no domicílio do paciente, foram adicionados R\$ 3,14 (código SIGTAP 03.01.01.016-1) (54).

Não há registro nacional de acesso público da quantidade de medicamentos dispensados para pacientes com HAS na atenção primária. Dessa forma, nossa estimativa baseou-se em dados epidemiológicos e de acesso público da Pesquisa Nacional Sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM) (15,31). Para cada medicamento, foi considerada a dose diária definida (DDD) (55) e multiplicada por 365 dias para obter o consumo anual.

Os custos por unidade farmacêutica dos medicamentos dispensados nas farmácias públicas (hidroclorotiazida, losartana, captopril, enalapril, atenolol, anlodipino, propranolol, furosemida e nifedipino) foram obtidos no Banco de Preços em Saúde (BPS) (56), com consulta em 24/07/2020 (Tabela 2). O BPS é um sistema de registro obrigatório e consulta de compras públicas de medicamentos e outros produtos de saúde no Brasil. Deste banco, foi extraída a média ponderada do preço

de cada medicamento, tendo como fator de ponderação a quantidade de aquisição dos medicamentos até 24/07/2020.

Tabela 2 - Custos estimados dos anti-hipertensivos de farmácias públicas na atenção primária.

Fármaco	Mg / unid.	DDD (mg)	Unid. / dia	Unid. / ano	Caso base*	Limite inferior*	Limite superior*
Anlodipino	5	5	1	365	0,0263	0,0250	0,0400
Atenolol	50	75	2	730	0,0372	0,0369	0,0500
Captopril	25	50	2	730	0,0224	0,0200	0,0300
Enalapril	10	10	1	365	0,0310	0,0300	0,0570
Furosemida	40	40	1	365	0,0316	0,0320	0,0500
Hidroclorotiazida	25	25	1	365	0,0133	0,0150	0,0300
Losartana	50	50	1	365	0,0578	0,0500	0,0800
Nifedipino	10	10	1	365	0,0342	0,0320	0,1125
Propranolol	40	160	4	1460	0,0303	0,0250	0,0400

Fonte: (56) Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde – BPS, 2020. Nota: * Valor unitário.

Mg – miligramas; DDD - dose diária definida; Unid. – unidade.

Para os medicamentos dispensados nas farmácias privadas do PFPB (hidroclorotiazida, losartana, captopril, enalapril, atenolol e propranolol), foram utilizados seus preços de referência estabelecidos pelo Ministério da Saúde (57) (Tabela 3). Como no PFPB os medicamentos anlodipino, furosemida e nifedipino não estão disponíveis, foram utilizados os valores praticados nas farmácias públicas.

Tabela 3 - Custos estimados dos anti-hipertensivos do Programa Farmácia Popular do Brasil (PFPB) na atenção primária.

Fármaco	Mg / unid.	DDD (mg)	Unid. / dia	Unid. / ano	Caso base*	Limite inferior*	Limite superior*
Atenolol	25	75	3	1095	0,10	0,08	0,12
Captopril	25	50	2	730	0,10	0,08	0,13
Enalapril	10	10	1	365	0,17	0,13	0,20
Hidroclorotiazida	25	25	1	365	0,06	0,05	0,06
Losartana	50	50	1	365	0,17	0,14	0,21
Propranolol	40	160	4	1460	0,07	0,06	0,08

Fonte: (57) Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 739/2018 – Atualiza os valores de referência dos medicamentos do Programa Aqui Tem Farmácia Popular para o tratamento de hipertensão, diabetes mellitus e asma no Brasil. Nota: * Valor unitário. Mg – miligramas; DDD - dose diária definida; Unid. – unidade.

A quantidade de pacientes com HAS sob tratamento medicamentoso foi obtida por meio da literatura (15). A distribuição dos medicamentos anti-hipertensivos em uso pela população no SUS foi calculada com base nos dados primários da PNAUM (31). Considerou-se os casos em que os pacientes faziam uso de até três fármacos concomitantemente. Assim, chegou-se na seguinte distribuição: 54,7% dos pacientes com HAS sob tratamento medicamentoso faziam uso de apenas um fármaco anti-hipertensivo; 37,4% de dois fármacos anti-hipertensivos; e 7,9% de três fármacos anti-hipertensivos. Com base na mesma pesquisa (31), também foi possível identificar a distribuição de cada medicamento em uso pelos pacientes com HAS, estratificada pela quantidade (1, 2 ou 3 fármacos). A Tabela 4 apresenta os parâmetros utilizados na análise e a Tabela 5 demonstra as distribuições extraídas da PNAUM.

Tabela 4 - Parâmetros para estimativa da população com hipertensão em uso de anti-hipertensivos na atenção primária do SUS.

Parâmetro	Valor	Fonte
Pacientes com hipertensão na atenção primária		
Prevalência de hipertensão arterial sistêmica no Brasil	0,237	PNAUM
Pacientes com hipertensão com indicação para tratamento com anti-hipertensivos	0,937	PNAUM
Pacientes com hipertensão que não abandonaram intencionalmente o tratamento com anti-hipertensivos	0,894	PNAUM
Pacientes com hipertensão em utilização de anti-hipertensivos	0,946	PNAUM
Fontes de obtenção de fármacos anti-hipertensivos		
Farmácias públicas	0,560	PNAUM
Programa Farmácia Popular do Brasil (PFPB)	0,183	PNAUM
Farmácias privadas (<i>out-of-pocket</i>)	0,257	PNAUM
Número de fármacos utilizados por pacientes com hipertensão obtidos nas farmácias públicas e no PFPB		
Um fármaco	0,547	PNAUM
Dois fármacos	0,374	PNAUM
Três fármacos	0,079	PNAUM

Fonte: (15) Pesquisa Nacional Sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM).

Tabela 5 - Distribuição de uso de anti-hipertensivos na atenção primária. Brasil, 2019.

Um fármaco	Farmácias públicas				PFPB			
	Caso base	Limite inf.	Limite sup.	Pop.	Caso base	Limite inf.	Limite sup.	Pop.
Anlodipino	0,03464	0,02400	0,04977	298343	0,03464	0,02400	0,04977	97494
Atenolol	0,09128	0,07661	0,10843	786071	0,09128	0,07661	0,10843	256877
Captopril	0,21966	0,19648	0,24474	1891603	0,21966	0,19648	0,24474	618149
Enalapril	0,17746	0,15367	0,20404	1528183	0,17746	0,15367	0,20404	499389
Furosemida	0,01344	0,00877	0,02056	115767	0,01344	0,00877	0,02056	37831
Hidroclorotiazida	0,12931	0,10990	0,15157	1113609	0,12931	0,10990	0,15157	363912
Losartana	0,27722	0,25321	0,30259	2387349	0,27722	0,25321	0,30259	780152
Nifedipino	0,01251	0,00851	0,01836	107741	0,01251	0,00851	0,01836	35208
Propranolol	0,04447	0,03649	0,05410	382959	0,04447	0,03649	0,05410	125146
Dois fármacos								
Anlodipino Atenolol	0,01318	0,00752	0,02300	77635	0,01318	0,00752	0,02300	25370
Anlodipino Captopril	0,00379	0,00189	0,00761	22331	0,00379	0,00189	0,00761	7298
Anlodipino Enalapril	0,01675	0,01109	0,02522	98641	0,01675	0,01109	0,02522	32234
Anlodipino Furosemida	0,00080	0,00025	0,00254	4730	0,00080	0,00025	0,00254	1546
Anlodipino Hidroclorotiazida	0,02013	0,01330	0,03035	118532	0,02013	0,01330	0,03035	38735
Anlodipino Losartana	0,03833	0,02956	0,04957	225734	0,03833	0,02956	0,04957	73767
Anlodipino Propranolol	0,00171	0,00051	0,00580	10095	0,00171	0,00051	0,00580	3299
Atenolol Captopril	0,01280	0,00810	0,02018	75404	0,01280	0,00810	0,02018	24641
Atenolol Enalapril	0,02410	0,01548	0,03734	141934	0,02410	0,01548	0,03734	46382
Atenolol Furosemida	0,00192	0,00045	0,00811	11298	0,00192	0,00045	0,00811	3692
Atenolol Hidroclorotiazida	0,04531	0,03337	0,06125	266840	0,04531	0,03337	0,06125	87199
Atenolol Losartana	0,04520	0,03409	0,05970	266194	0,04520	0,03409	0,05970	86988
Atenolol Nifedipino	0,00430	0,00145	0,01272	25336	0,00430	0,00145	0,01272	8279
Atenolol Propranolol	0,00091	0,00021	0,00403	5383	0,00091	0,00021	0,00403	1759
Captopril Enalapril	0,00224	0,00058	0,00859	13197	0,00224	0,00058	0,00859	4312
Captopril Furosemida	0,01427	0,00895	0,02269	84057	0,01427	0,00895	0,02269	27469

Captopril Hidroclorotiazida	0,14950	0,12787	0,17407	880437	0,14950	0,12787	0,17407	287714
Captopril Losartana	0,01022	0,00646	0,01613	60195	0,01022	0,00646	0,01613	19671
Captopril Nifedipino	0,00338	0,00145	0,00785	19919	0,00338	0,00145	0,00785	6509
Enalapril Furosemida	0,00745	0,00465	0,01191	43888	0,00745	0,00465	0,01191	14342
Enalapril Hidroclorotiazida	0,14888	0,12617	0,17486	876769	0,14888	0,12617	0,17486	286516
Enalapril Losartana	0,00382	0,00178	0,00818	22518	0,00382	0,00178	0,00818	7359
Enalapril Nifedipino	0,00259	0,00095	0,00703	15263	0,00259	0,00095	0,00703	4988
Enalapril Propranolol	0,00803	0,00488	0,01318	47264	0,00803	0,00488	0,01318	15445
Furosemida Hidroclorotiazida	0,00172	0,00043	0,00680	10139	0,00172	0,00043	0,00680	3313
Furosemida Losartana	0,02524	0,01652	0,03837	148639	0,02524	0,01652	0,03837	48573
Furosemida Nifedipino	0,00142	0,00038	0,00525	8358	0,00142	0,00038	0,00525	2731
Furosemida Propranolol	0,00219	0,00093	0,00518	12912	0,00219	0,00093	0,00518	4219
Hidroclorotiazida Losartana	0,29918	0,27134	0,32858	1761888	0,29918	0,27134	0,32858	575760
Hidroclorotiazida Nifedipino	0,01342	0,00891	0,02017	79019	0,01342	0,00891	0,02017	25822
Hidroclorotiazida Propranolol	0,05533	0,04210	0,07239	325821	0,05533	0,04210	0,07239	106474
Losartana Nifedipino	0,00634	0,00276	0,01447	37317	0,00634	0,00276	0,01447	12195
Losartana Propranolol	0,01256	0,00753	0,02087	73969	0,01256	0,00753	0,02087	24172
Nifedipino Propranolol	0,00296	0,00108	0,00808	17441	0,00296	0,00108	0,00808	5700
Três fármacos								
Anlodipino Atenolol Captopril	0,00302	0,00089	0,01015	3756	0,00302	0,00089	0,01015	1227
Anlodipino Atenolol Enalapril	0,02318	0,01091	0,04857	28875	0,02318	0,01091	0,04857	9436
Anlodipino Atenolol Furosemida	0,00842	0,00212	0,03284	10485	0,00842	0,00212	0,03284	3426
Anlodipino Atenolol Hidroclorotiazida	0,01447	0,00578	0,03577	18022	0,01447	0,00578	0,03577	5889
Anlodipino Atenolol Losartana	0,02249	0,00696	0,07019	28009	0,02249	0,00696	0,07019	9153
Anlodipino Captopril Enalapril	0,00579	0,00083	0,03927	7210	0,00579	0,00083	0,03927	2356
Anlodipino Captopril Furosemida	0,00085	0,00012	0,00610	1054	0,00085	0,00012	0,00610	345
Anlodipino Captopril Hidroclorotiazida	0,02999	0,01587	0,05597	37360	0,02999	0,01587	0,05597	12209
Anlodipino Enalapril Furosemida	0,00163	0,00023	0,01163	2026	0,00163	0,00023	0,01163	662
Anlodipino Enalapril Hidroclorotiazida	0,04536	0,02646	0,07667	56491	0,04536	0,02646	0,07667	18461

Anlodipino Enalapril Losartana	0,00297	0,00041	0,02090	3695	0,00297	0,00041	0,02090	1208
Anlodipino Enalapril Propranolol	0,00490	0,00118	0,02006	6105	0,00490	0,00118	0,02006	1995
Anlodipino Furosemida Losartana	0,02698	0,01221	0,05855	33600	0,02698	0,01221	0,05855	10980
Anlodipino Furosemida Propranolol	0,00390	0,00054	0,02761	4853	0,00390	0,00054	0,02761	1586
Anlodipino Hidroclorotiazida Losartana	0,12741	0,09303	0,17210	158699	0,12741	0,09303	0,17210	51861
Anlodipino Hidroclorotiazida Propranolol	0,00543	0,00209	0,01405	6768	0,00543	0,00209	0,01405	2212
Atenolol Captopril Furosemida	0,00248	0,00057	0,01072	3085	0,00248	0,00057	0,01072	1008
Atenolol Captopril Hidroclorotiazida	0,02691	0,01365	0,05237	33518	0,02691	0,01365	0,05237	10953
Atenolol Captopril Losartana	0,00363	0,00051	0,02548	4527	0,00363	0,00051	0,02548	1479
Atenolol Enalapril Furosemida	0,01784	0,00503	0,06122	22215	0,01784	0,00503	0,06122	7260
Atenolol Enalapril Hidroclorotiazida	0,11512	0,08208	0,15916	143392	0,11512	0,08208	0,15916	46858
Atenolol Enalapril Losartana	0,00265	0,00065	0,01074	3305	0,00265	0,00065	0,01074	1080
Atenolol Furosemida Losartana	0,00732	0,00203	0,02605	9122	0,00732	0,00203	0,02605	2981
Atenolol Furosemida Nifedipino	0,00072	0,00010	0,00517	894	0,00072	0,00010	0,00517	292
Atenolol Hidroclorotiazida Losartana	0,17048	0,12799	0,22347	212342	0,17048	0,12799	0,22347	69390
Atenolol Hidroclorotiazida Nifedipino	0,00917	0,00295	0,02816	11419	0,00917	0,00295	0,02816	3732
Atenolol Losartana Nifedipino	0,00401	0,00055	0,02837	4989	0,00401	0,00055	0,02837	1630
Captopril Enalapril Hidroclorotiazida	0,00554	0,00134	0,02268	6899	0,00554	0,00134	0,02268	2255
Captopril Furosemida Losartana	0,01100	0,00203	0,05722	13695	0,01100	0,00203	0,05722	4475
Captopril Furosemida Propranolol	0,00908	0,00269	0,03019	11311	0,00908	0,00269	0,03019	3696
Captopril Hidroclorotiazida Losartana	0,01614	0,00763	0,03385	20108	0,01614	0,00763	0,03385	6571
Captopril Hidroclorotiazida Nifedipino	0,02064	0,00888	0,04722	25708	0,02064	0,00888	0,04722	8401
Captopril Hidroclorotiazida Propranolol	0,07398	0,03474	0,15062	92142	0,07398	0,03474	0,15062	30111
Captopril Nifedipino Propranolol	0,00413	0,00058	0,02889	5144	0,00413	0,00058	0,02889	1681
Enalapril Furosemida Hidroclorotiazida	0,00280	0,00068	0,01154	3492	0,00280	0,00068	0,01154	1141
Enalapril Furosemida Losartana	0,00147	0,00020	0,01054	1832	0,00147	0,00020	0,01054	599
Enalapril Furosemida Propranolol	0,00255	0,00036	0,01809	3178	0,00255	0,00036	0,01809	1038
Enalapril Hidroclorotiazida Losartana	0,01774	0,00795	0,03912	22098	0,01774	0,00795	0,03912	7221
Enalapril Hidroclorotiazida Nifedipino	0,01579	0,00354	0,06746	19662	0,01579	0,00354	0,06746	6425

Enalapril Hidroclorotiazida Propranolol	0,02903	0,01465	0,05671	36163	0,02903	0,01465	0,05671	11818
Enalapril Nifedipino Propranolol	0,00587	0,00105	0,03209	7310	0,00587	0,00105	0,03209	2389
Furosemida Hidroclorotiazida Losartana	0,00528	0,00224	0,01236	6571	0,00528	0,00224	0,01236	2147
Furosemida Hidroclorotiazida Nifedipino	0,00152	0,00021	0,01089	1891	0,00152	0,00021	0,01089	618
Furosemida Losartana Nifedipino	0,00522	0,00076	0,03510	6505	0,00522	0,00076	0,03510	2126
Hidroclorotiazida Losartana Nifedipino	0,02036	0,00857	0,04759	25358	0,02036	0,00857	0,04759	8287
Hidroclorotiazida Losartana Propranolol	0,06048	0,03891	0,09285	75327	0,06048	0,03891	0,09285	24616
Hidroclorotiazida Nifedipino Propranolol	0,00362	0,00069	0,01872	4509	0,00362	0,00069	0,01872	1474
Losartana Nifedipino Propranolol	0,00065	0,00009	0,00473	814	0,00065	0,00009	0,00473	266

Fonte: (15) Pesquisa Nacional Sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM). Nota: Limite inf.: Limite inferior; Limite sup.: Limite superior; PFPB: Programa Farmácia Popular do Brasil; Pop.: População.

4.3 CUSTOS DAS DOENÇAS DO SISTEMA CIRCULATÓRIO ATRIBUÍVEIS À HAS

A literatura tem apontado que a HAS é fator de risco para as doenças do sistema circulatório (9). Dentre essas doenças, foram selecionadas aquelas que possuíam evidência quantitativa de efeito, por meio de revisões sistemáticas com metanálise, o que resultou nas seguintes doenças: doença arterial coronariana (I25.1), insuficiência cardíaca (I50), hemorragia subaracnóidea (I60), hemorragia intracerebral (I61), acidente vascular cerebral (I64), aterosclerose da carótida (I65.2 e I70.8), aneurisma da aorta abdominal (I71.3 e I71.4), doença arterial periférica (I73.9). Para calcular o custo das doenças do sistema circulatório atribuível à HAS, foi aplicado o RAP aos custos obtidos após consulta ao SIA/SUS e SIH/SUS. O cálculo do RAP foi realizado com a seguinte fórmula (28,58):

$$RAP = \frac{P (RR - 1)}{P (RR - 1) + 1}$$

P = Prevalência de pessoas com HAS no Brasil

RR = Medida de efeito (Risco Relativo, *Odds Ratio* ou *Hazard Ratio*) de pessoas com HAS que desenvolvem doenças do sistema circulatório *versus* pessoas sem HAS

A prevalência de HAS no Brasil foi obtida por meio da PNAUM, a qual apresentou o valor de 23,7% (15). A PNAUM foi um estudo transversal nacional de base populacional que avaliou o acesso e utilização de medicamentos pela população brasileira, incluindo pacientes com HAS (59).

Para obtenção das medidas de efeito (Risco Relativo, *Odds Ratio* ou *Hazard Ratio*) das doenças do sistema circulatório, foi conduzida uma *overview* de revisões sistemáticas com metanálise, indexadas em bases eletrônicas internacionais (*Cochrane Database of Systematic Reviews*, Embase e PubMed), sem restrição de idioma e ano de publicação. Os critérios de elegibilidade adotados foram: revisões sistemáticas ou estudos de análise agrupada (*pooled analysis*) que relacionaram a HAS com as doenças selecionadas, e que forneceram medidas de efeito. A triagem

dos artigos elegíveis foi realizada por duas duplas de pesquisadores (DSP² e PHRFA³; TBCS⁴ e DFG⁵). Todo o processo de seleção de publicações, incluindo a estratégia de busca adotada, pode ser verificado no Apêndice A. Após identificação de potenciais artigos elegíveis, dois pesquisadores independentes (DSP e TBCS) avaliaram a qualidade do relato das publicações selecionadas por meio da ferramenta *Assessment of Multiple Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2) (60) (Apêndice A).

Por meio do SIA/SUS e do SIH/SUS, foram obtidos os custos diretos, de janeiro de 2019 a dezembro de 2019, referentes aos códigos da CID-10 das doenças do sistema circulatório atribuíveis à HAS. Esses custos foram multiplicados pelo RAP, resultando nos custos das doenças do sistema circulatório atribuíveis à HAS.

4.4 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DOS CUSTOS ESTIMADOS

Foram conduzidas análises de sensibilidade univariadas determinísticas para avaliar as incertezas quanto aos parâmetros que poderiam afetar as estimativas de custo da HAS e das doenças do sistema circulatório atribuíveis à HAS no SUS em 2019 (61). A seleção dos parâmetros avaliados foi baseada na literatura (prevalência e medidas de efeito das doenças associadas à HAS) e na presença de variação de dados sobre a utilização dos medicamentos na atenção primária (distribuição do uso de anti-hipertensivos e seus respectivos custos).

Para a prevalência de HAS no Brasil, utilizaram-se os limites inferior de 21,4% e superior de 32,3%, advindos de outro inquérito brasileiro (13), a fim de explorar as incertezas presentes na literatura sobre esta prevalência no Brasil. A variação da prevalência afeta a população em utilização de anti-hipertensivos na atenção primária, a quantidade de consultas médicas e atendimentos por profissionais da saúde não-médicos a pacientes com HAS na atenção primária e o RAP de todas as doenças associadas à HAS. A variação da distribuição do uso de anti-hipertensivos na atenção primária foi baseada nos intervalos de confiança de 95% dos dados da PNAUM

² Daniel da Silva Pereira.

³ Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida.

⁴ Thales Brendon Castano Silva.

⁵ Dalila Fernandes Gomes.

analisados (Tabela 5), e afeta os custos totais dos anti-hipertensivos na atenção primária.

Os custos dos medicamentos das farmácias públicas foram variados por meio do 1º e 3º quartis dos preços verificados no BPS (56) para cada um dos anti-hipertensivos, a fim de se evitar valores discrepantes (Tabela 2) . No caso dos custos de medicamentos do PFPB, foram utilizados os valores de referência mínimos e máximos reembolsados aos estados brasileiros (57) (Tabela 3). A variação dos custos de ambas as fontes de fornecimento (farmácias públicas e PFPB) afeta apenas os custos de anti-hipertensivos na atenção primária. As medidas de efeito foram variadas com base nos seus intervalos de confiança de 95% apresentados nas mesmas publicações utilizadas para o caso base, afetando o RAP e, conseqüentemente, os custos das doenças do sistema circulatório atribuíveis à HAS. Os resultados das análises de sensibilidade univariadas determinísticas foram sumarizados e apresentados por meio do diagrama de tornado.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratar de um estudo que utilizou unicamente dados secundários, de domínio público, disponíveis em bancos de dados e que impossibilitam a identificação dos pacientes, não foi necessária a submissão e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CEP/CONEP) para a realização desta pesquisa (62).

5 RESULTADOS

5.1 CUSTOS DA HAS

A Figura 2 apresenta a estimativa da população brasileira adulta (≥ 20 anos de idade) com HAS em 2019, estratificada pelo tipo de fornecimento do medicamento, a quantidade de anti-hipertensivos concomitantes e o tipo de medicamento em uso. A população brasileira com HAS em uso de medicamentos anti-hipertensivos foi estimada em 28.118.310 indivíduos em 2019. Desses, estimou-se que 74,3% obtiveram gratuitamente anti-hipertensivos por meio do SUS. As populações calculadas para cada estrato podem ser verificadas, na íntegra, na Tabela 5.

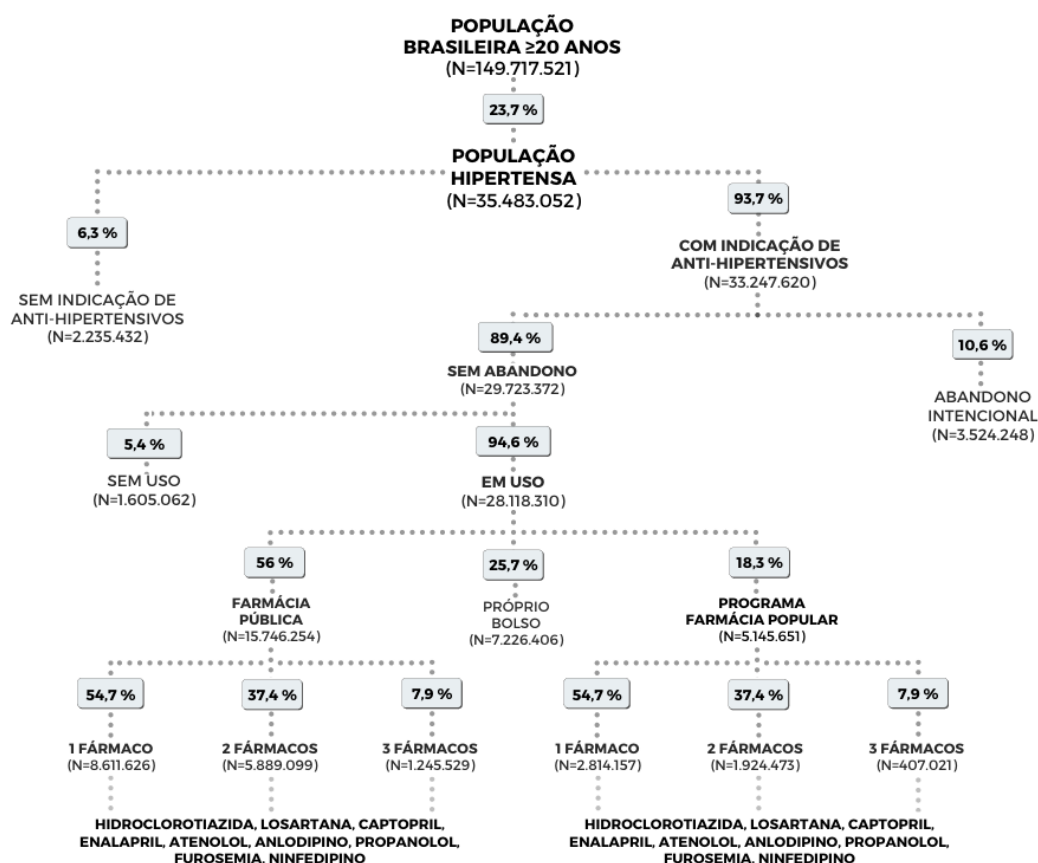


Figura 2 - Estimativa da população em uso de medicamentos anti-hipertensivos fornecidos pelo SUS. Brasil, 2019.

Os custos dos anti-hipertensivos das farmácias públicas foram cerca de R\$ 373 milhões, enquanto no PFPB foram aproximadamente R\$ 427 milhões em 2019. Em relação aos serviços clínicos, verificou-se que 70,9% (n=19.864.881) das consultas/atendimentos a pacientes com HAS na atenção primária foram realizadas por médicos, em todo o Brasil no ano de 2019. Esta quantidade de consultas médicas representou o custo de aproximadamente R\$ 201,3 milhões. No caso dos atendimentos por profissionais de saúde não-médicos, o custo em 2019 foi cerca de R\$ 54,8 milhões. Nos atendimentos ambulatorial e hospitalar da atenção secundária e terciária, os custos da HAS foram aproximadamente R\$ 10,3 milhões e R\$ 19,5 milhões, respectivamente (Tabela 6).

Tabela 6 - Custos diretos estimados da HAS no SUS. Brasil, 2019.

	Número de indivíduos / procedimentos (≥20 anos)	Custos (R\$)
Atendimento na Atenção Primária		
Medicamentos das farmácias públicas	15.746.254 indivíduos	373.316.344,33
Medicamentos do Programa Farmácia Popular do Brasil	5.145.651 indivíduos	427.238.443,99
Consulta médica		
Unidades de saúde	19.035.101 atendimentos	190.351.010,00
Domicílio	829.780 atendimentos	10.903.309,20
Atendimento por profissionais de saúde não-médicos		
Unidades de saúde	7.055.235 atendimentos	44.447.980,50
Domicílio	1.096.538 atendimentos	10.351.318,72
Custo total na atenção primária		1.056.608.406,73
Custo ambulatorial total da HAS na atenção secundária e terciária	443.817 procedimentos	10.245.424,97
Custo hospitalar total da HAS na atenção secundária e terciária	53.024 procedimentos	19.454.349,25
Custo total da HAS no SUS		1.086.308.180,95

Fonte: (56) Banco de Preços em Saúde (BPS); (15) Pesquisa Nacional Sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM); (57) Portaria Nº 739, de 27 de março de 2018, que atualiza os valores de referência dos medicamentos do Programa Aqui Tem Farmácia Popular para o tratamento de hipertensão arterial, diabetes mellitus e asma; (54) Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP); (53) Sistema de Informação em Saúde para a Atenção Básica (SISAB/SUS); (52) Sistema de Informação Ambulatorial (SIA/SUS) e Sistema de Informação Hospitalar (SIH/SUS)

5.2 CUSTOS DAS DOENÇAS DO SISTEMA CIRCULATORIO ATRIBUÍVEIS À HAS

A Tabela 7 apresenta as medidas de efeito da associação entre a HAS e as doenças do sistema circulatório identificadas na *overview* conduzida neste estudo, os códigos da CID-10 correspondentes e o RAP calculado para cada uma das doenças. Verifica-se que a complicação que teve maior medida de efeito relacionada à HAS e conseqüentemente apresentou maior valor de RAP foi a hemorragia intracerebral, seguida pelo AVC e pela hemorragia subaracnóidea. O restante das complicações da HAS apresentou valores de RAP semelhantes entre si (Tabela 7).

Tabela 7 - Medidas de efeito, código da CID-10 correspondentes e Risco Atribuível Populacional das doenças do sistema circulatório associadas à HAS.

Doença associada	CID-10		Medida de efeito		Risco Atribuível Populacional		Ref.
			Caso base	IC95%	Caso base	IC95%	
Doença arterial coronariana	I25.1	OR	1,61	1,37 a 1,89	0,13	7,34 a 22,33	(63)
Insuficiência cardíaca	I50	HR	1,61	1,33 a 1,96	0,13	6,60 a 23,67	(64)
Hemorragia subaracnóidea	I60	OR	2,6	2 a 3,1	0,27	17,63 a 40,42	(65)
Hemorragia intracerebral	I61	OR	3,77	2,58 a 5,51	0,40	25,27 a 59,30	(66)
Acidente Vascular Cerebral	I64	OR	3,5	3,18 a 3,85	0,37	31,81 a 47,93	(67)
Aterosclerose da carótida	I65.2, I70.8	OR	1,81	1,55 a 2,13	0,16	10,53 a 26,74	(68)
Aneurisma da aorta abdominal	I71.3, I71.4	RR	1,66	1,49 a 1,85	0,14	9,49 a 21,54	(69)
Doença arterial periférica	I73.9	OR	1,67	1,5 a 1,86	0,14	9,67 a 21,74	(70)

Fonte: (63) Poorzand et al, 2019; (64) Yang et al, 2015; (65) Feigin et al, 2005; (66) Ariesen et al, 2003; (67) Wang et al, 2017; (68) Ji et al, 2019; (69) Kobeissi et al, 2019; (70) Song et al, 2019. Nota: CID-10: Classificação Internacional de Doenças; IC95%: intervalo de confiança de 95%; OR: *Odds Ratio*; HR: *Hazard Ratio*; RR: Risco Relativo. Os valores de prevalência utilizados no RAP foram 23,7% no Caso base (15), 21,4% no IC95% inferior e 32,3% no IC95% superior (13).

Na Tabela 8, são apresentados os custos das doenças do sistema circulatório atribuíveis à HAS, estratificados pelo tipo de atendimento (ambulatorial ou hospitalar). Verifica-se que os custos dessas doenças se concentram no atendimento hospitalar, no qual comumente são fornecidos cuidados de alta complexidade. Além disso, destaca-se que a doença associada que mostrou maior custo ao SUS em comparação com as demais foi o AVC, tanto no atendimento ambulatorial quanto no hospitalar. Por fim, é possível observar que o custo total estimado das doenças atribuíveis à HAS no Brasil, considerando ambos os tipos de atendimento, foram aproximadamente R\$ 192 milhões.

Tabela 8 - Custos das doenças do sistema circulatório atribuíveis à HAS na atenção secundária e terciária no SUS. Brasil, 2019.

	CID-10	Quantidade de procedimentos	Custo total da doença (R\$)	Custo atribuível à HAS (R\$)
Atendimento ambulatorial				
Doença arterial coronariana	I25.1	20.109	9.183.359,88	1.159.945,08
Insuficiência cardíaca	I50	4.997	7.045.037,34	889.854,75
Hemorragia subaracnóidea	I60	282	490.006,28	134.723,30
Hemorragia intracerebral	I61	139	226.631,19	89.817,09
Acidente Vascular Cerebral	I64	658.431	12.180.165,27	4.531.709,84
Aterosclerose da carótida	I65.2, I70.8	8.114	689.556,91	111.055,01
Aneurisma da aorta abdominal	I71.3, I71.4	5.586	420.829,58	56.922,37
Doença arterial periférica	I73.9	27.980	905.859,64	124.130,73
Custo ambulatorial total atribuível à HAS	-	725.638	31.141.446,09	7.098.158,17
Atendimento Hospitalar				
Doença arterial coronariana	I25.1	6.230	51.877.425,97	6.552.608,82
Insuficiência cardíaca	I50	198.973	349.904.750,10	44.196.274,34
Hemorragia subaracnóidea	I60	10.030	63.948.299,84	17.582.073,16
Hemorragia intracerebral	I61	13.961	47.007.805,56	18.629.846,41
Acidente Vascular Cerebral	I64	163.076	230.795.218,89	85.868.864,80
Aterosclerose da carótida	I65.2, I70.8	5.586	17.847.634,69	2.874.409,95
Aneurisma da aorta abdominal	I71.3, I71.4	3.614	44.715.629,55	6.048.337,78
Doença arterial periférica	I73.9	11.033	24.367.283,55	3.339.070,03
Custo hospitalar total atribuível à HAS	-	412.503	830.464.048,15	185.091.485,28
Custo total atribuível à HAS	-	1.138.141	861.605.494,24	192.189.643,45

Fonte: Sistema de Informação Ambulatorial (SIA/SUS) e o Sistema de Informação Hospitalar (SIH/SUS) (52). Brasil, 2019. Nota: o custo atribuível de cada doença associada à HAS foi obtido por meio da multiplicação do custo total da doença por seu respectivo valor de RAP.

Na Figura 3, os valores de RAP e os custos atribuíveis à HAS de cada doença associada foram classificados de maneira decrescente. É possível verificar que a hemorragia intracerebral foi a doença com maior RAP relacionado à HAS. Apesar disso, a doença associada com maior custo atribuível à HAS foi o AVC, com o segundo maior valor de RAP. Seu custo representou 47% do custo total das doenças do sistema circulatório atribuível à HAS. Além disso, mesmo apresentando o menor RAP, a insuficiência cardíaca possuiu o segundo maior custo atribuível à HAS (Figura 3).

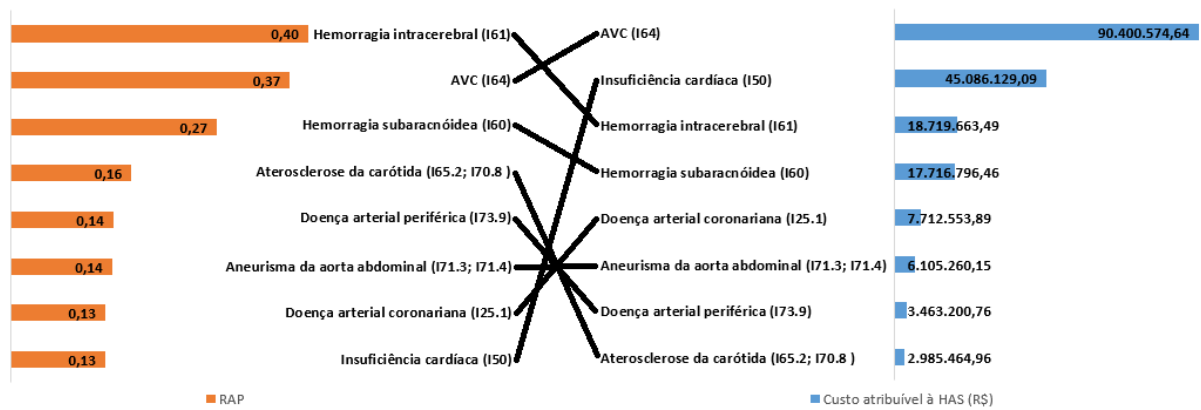


Figura 3 - Relação entre as variações do RAP e dos custos atribuíveis à HAS.

Por meio da Figura 4, observou-se que o componente com maior proporção dos custos da HAS e de suas complicações no sistema circulatório foram os medicamentos ofertados para a HAS na atenção primária em saúde, representada na figura por APS, com 63% do custo total em 2019, de R\$ 1.278.497.824,40. Em seguida, estiveram as consultas médicas e atendimentos por profissionais de saúde não-médicos à HAS na atenção primária, com 20% de participação nos custos; os cuidados com as doenças do sistema circulatório atribuíveis à HAS, representando 15% do custo total; e os custos ambulatoriais e hospitalares com a HAS, com 2% dos custos verificados.

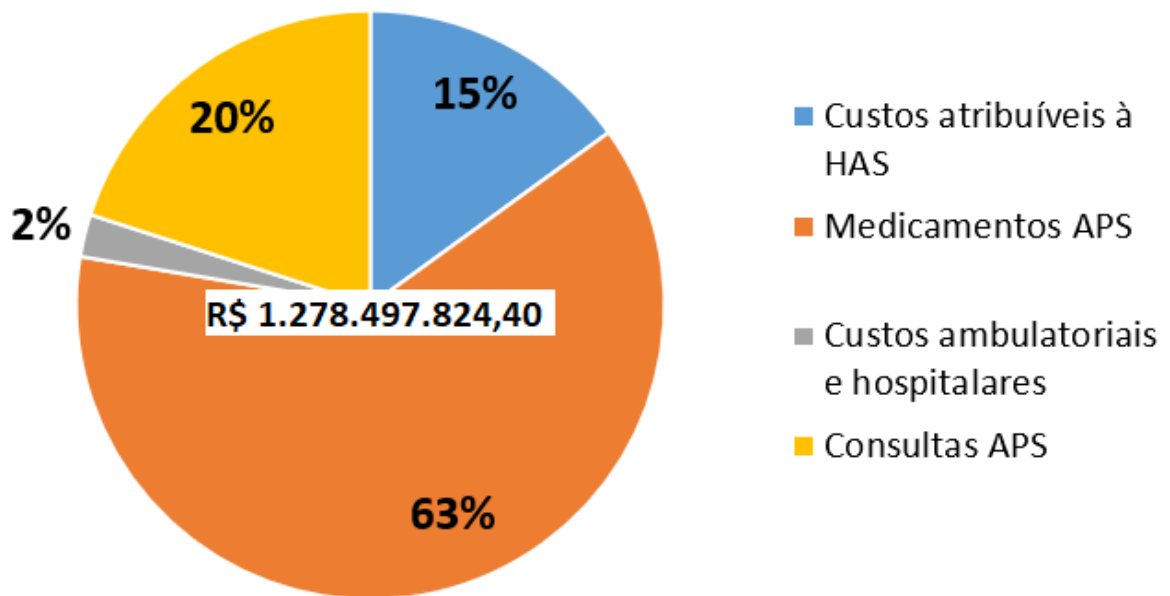


Figura 4 - Proporção dos custos da HAS e de suas complicações no sistema circulatório, de acordo com cada componente da análise.

5.3 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DOS CUSTOS ESTIMADOS

O diagrama de tornado (Figura 5) apresenta de maneira decrescente o quanto a variação dos parâmetros afetou no custo total da HAS e das doenças do sistema circulatório atribuíveis à HAS. É possível observar que boa parte da variação dos custos totais se concentra à direita do gráfico, isto é, acima do valor do caso base de R\$ 1,278 bilhão. Os valores variaram entre R\$ 1,103 bilhão, referente ao limite inferior da distribuição do uso de anti-hipertensivos na atenção primária, e R\$ 1,708 bilhão, custo verificado com o limite superior da prevalência de HAS no Brasil. O parâmetro que mais variou na análise de sensibilidade foi a prevalência, representando aproximadamente 36% de toda a variação do custo total da HAS e suas complicações no SUS em 2019.

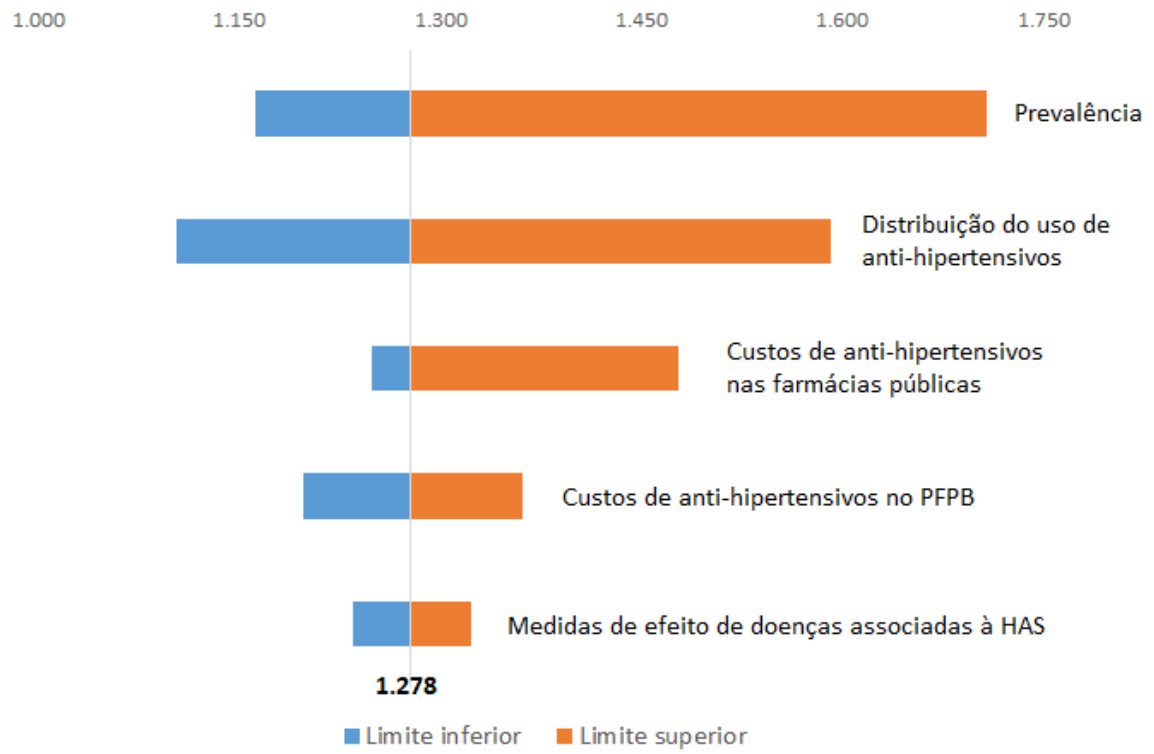


Figura 5 - Diagrama de tornado referente ao custo total da HAS e das suas complicações no SUS, em milhões (R\$). Nota: os valores apresentados estão em milhões (R\$).

6 DISCUSSÃO

Este estudo estimou que 20.891.905 pacientes com HAS estiveram em uso de medicamentos anti-hipertensivos fornecidos pelo SUS em 2019. Foi demonstrado que o custo total da HAS e da fração atribuível à HAS das doenças do sistema circulatório no Brasil em 2019 chegou a R\$ 1.278.497.824,40, representando 0,35% do gasto público total em saúde em 2019 (71). Este custo total variou entre R\$ 1.103.416.648,87 e R\$ 1.707.603.343,73 nas análises de sensibilidade. Avaliando apenas os custos da HAS em todos os níveis de atenção (R\$ 1.086.308.180,95), 97,3% se concentraram na atenção primária, especialmente por conta dos medicamentos anti-hipertensivos fornecidos gratuitamente pelo SUS (R\$ 800.554.788,31).

Um estudo brasileiro estimou que em 2005 o custo direto anual da HAS foi aproximadamente U\$ 389,9 milhões (R\$ 947,46 milhões) para o SUS (25). Contudo, o estudo considerou uma árvore de decisão que simulou os recursos utilizados com base em recomendações das Diretrizes Brasileiras de HAS (48) e na opinião de especialistas. Além disso, os custos de medicamentos não refletiram os valores reais pagos em compras públicas (25). Por outro lado, o nosso estudo se baseou em dados do mundo real (*real world evidence*) da atenção primária brasileira, referentes a quantidade de consultas médicas realizadas e valores pagos pelo SUS. Ademais, o nosso trabalho se baseou em estimativas das frequências de utilização dos anti-hipertensivos disponíveis no SUS provenientes de um inquérito nacional realizado com 41.433 indivíduos (59). Outro estudo estimou os custos atribuíveis à HAS no Brasil, encontrando o valor de R\$ 2,03 bilhões em 2018 (26). Entretanto, o estudo considerou mais doenças associadas à HAS do que o nosso trabalho, se baseando em um único estudo que realizou metanálises de mortalidade relacionada à HAS (49). Quanto à atenção primária, os autores incluíram apenas os custos do PFPB referentes à HAS (26).

Uma revisão sistemática identificou 18 estudos que analisaram a carga econômica da HAS em países de baixa e média renda, indicando um custo mensal mediano de Int\$ 22,00 por paciente com HAS (72). O nosso estudo apontou um custo

mensal médio de Int\$ 1,97 (R\$ 4,33⁶) por paciente com HAS no SUS. Essa diferença pode ser explicada pelo ganho de escala do SUS, um sistema de saúde público, universal e abrangente, e por heterogeneidades referentes aos métodos e populações dos estudos incluídos na revisão. Ademais, enquanto os gastos públicos em saúde de boa parte dos países de baixa e média renda são proporcionalmente menores (73), o Brasil possui um sistema de saúde predominantemente público com mais de 30 anos (44). O nosso resultado é influenciado majoritariamente pelo custo da atenção primária, na qual predominam pacientes de baixa complexidade terapêutica. No entanto, o nosso estudo indica que o custo por episódio em atendimento ambulatorial e hospitalar no SUS é de Int\$ 10,49 (R\$ 23,08) e Int\$ 166,77 (R\$ 366,89), respectivamente.

No Brasil, a criação de um registro nacional de HAS e a expansão do acesso a medicamentos essenciais fornecidos gratuitamente, incluindo anti-hipertensivos, demonstraram a preocupação do SUS com a HAS. A HAS passou a ter maior protagonismo na atenção primária brasileira com a ESF, sendo inclusive considerada um exemplo de estratégia na prevenção e manejo de doenças não transmissíveis no mundo (74). A ESF tem sido associada à diminuição de internações por condições sensíveis à atenção primária, incluindo a HAS, e redução da mortalidade em todo o país (75–78).

Essa preocupação de abordar a HAS na atenção primária tem sido observada também em outros países de baixa e média renda, como evidenciado por uma revisão de escopo (79). A organização dos serviços de saúde foi a estratégia mais frequentemente adotada nos países analisados na revisão, incluindo a organização e aprimoramento das equipes de saúde, o autocuidado por meio da educação e monitoramento, bem como da continuidade e coordenação das ações. Ensaio clínicos controlados têm demonstrado que as intervenções comunitárias em saúde envolvendo profissionais de saúde não-médicos e médicos de família foram mais efetivas que o cuidado usual em países de baixa e média renda, observando redução satisfatória na pressão sanguínea e no risco cardiovascular dos pacientes com HAS (80–82). Além disso, intervenções comunitárias em saúde voltadas à HAS são custo-

⁶ Custos ajustados pela paridade do poder de comprar (PPP - *purchasing-power parity*) referente a 2018 (Int\$ 1 = R\$ 2,20), último ano disponível no Banco Mundial (97). Este procedimento foi realizado para permitir comparabilidade entre os dados dos estudos internacionais.

efetivas ou *cost saving* tanto em países de alta renda quanto naqueles de baixa e média renda (83,84).

Além da atuação da ESF, o fornecimento de anti-hipertensivos gratuitamente é uma importante medida para o manejo da HAS na atenção primária brasileira. Desde sua expansão para a modalidade de farmácias privadas credenciadas, o PFPB resultou em ampliação do acesso aos medicamentos essenciais e também foi associado à redução de internações e de óbitos por HAS no Brasil entre 2003 e 2016 (85).

Apesar disso, há críticas ao Programa, especialmente relacionadas aos seus custos (39). Um estudo verificou maiores custos com os medicamentos do PFPB na capital do Rio de Janeiro, com uma diferença média de 279,8% em comparação aos valores de aquisição das farmácias públicas. Em relação aos medicamentos para HAS, a diferença de custos variou entre 119,2% com propranolol e 1.389,4% com captopril (86), sendo maiores no PFPB. No nosso estudo, essas diferenças variaram entre 131,0% com propranolol e 448,4% com enalapril. Cabe ressaltar que a diferença entre as duas modalidades de fornecimento pode ser menor, já que consideramos apenas os valores de aquisição dos medicamentos nas farmácias públicas, excluindo os custos de logística e dispensação. No caso do estudo do Rio de Janeiro, ao adicionar os custos de logística e dispensação, houve um incremento de 70,7% nos custos de aquisição, com base em 25 medicamentos selecionados (86).

6.1 FORTALEZAS E LIMITAÇÕES

Nosso estudo sistematizou evidências do mundo real (*real world evidence*), as quais permitiram fornecer um panorama mais completo dos custos da HAS no SUS, incluindo à fração atribuível das doenças do parêntico circulatório. Além disso, a condução da *overview* possibilitou a obtenção de evidências por meio de revisões sistemáticas com metanálise para o cálculo do RAP, de maneira sistemática e evitando a seleção arbitrária das medidas de efeito das doenças associadas à HAS.

Dito isto, cabe ressaltar algumas limitações presentes neste estudo. Primeiro, não foi possível estimar os custos de prevenção e rastreamento da HAS no Brasil, já que essas ações comumente ocorrem durante atendimentos a outras condições

clínicas. Segundo, devido à forma de financiamento da atenção primária no Brasil, feita de maneira agregada, não foi possível identificar com precisão os custos específicos da HAS na atenção primária. Assim, não foi possível mensurar o custo da consulta médica e do atendimento por profissionais de saúde não-médicos na atenção primária, o que motivou o uso do valor pago pela consulta/atendimento na atenção secundária e terciária. Terceiro, não foram considerados os custos de logística dos medicamentos de farmácias públicas pela dificuldade de mensuração, o que pode ter subestimado estes custos. Quarto, utilizou-se os valores referentes às farmácias públicas para estimar os custos de medicamentos não disponibilizados no PFPB, o que pode não condizer com os valores reais. Quinto, os custos da HAS e da fração atribuível à HAS das doenças do sistema circulatório na atenção secundária e terciária foram obtidos em bases de dados administrativos, utilizadas para registro dos procedimentos e serviços clínicos reembolsados pelo Ministério da Saúde, o que pode não refletir no custo real incorridos pelos serviços de saúde. Sexto, a *overview* conduzida se restringiu a revisões sistemáticas com metanálise, por conta do alto volume de publicações sobre o tema. Entretanto, estas foram de baixa qualidade, devendo ser interpretadas com cautela, e não foram identificadas revisões sistemáticas para todas as complicações da HAS apontadas pela literatura. Dessa forma, as limitações apontam para a subestimação dos custos da HAS e de suas complicações no sistema circulatório no Brasil.

6.2 IMPLICAÇÕES PARA POLÍTICAS PÚBLICAS

A experiência brasileira tem demonstrado que nos últimos anos houve um esforço nacional no manejo da HAS na atenção primária, especialmente por conta da ampliação do acesso a anti-hipertensivos essenciais gratuitos e da atuação da ESF. A OMS indicou que em 2019 a disponibilidade de anti-hipertensivos essenciais em países média alta renda, como o Brasil, em geral foi de 92% (87), o que se aproxima do acesso total de 97,9%, estimado por um inquérito nacional (15). Isso também é resultado da longa trajetória do PFPB, no qual se estabeleceu uma parceria com o setor privado para ampliar o acesso de medicamentos aos pacientes com HAS no Brasil (39). Além disso, a experiência com o ESF, exemplo de estratégia na prevenção e manejo de doenças não transmissíveis no mundo (74), tem demonstrado a

importância do financiamento contínuo à atenção primária para garantir a sustentabilidade da cobertura ao longo do tempo (41).

Entretanto, alguns desafios no manejo da HAS ainda são observados no Brasil. Dificilmente será atingida a meta de redução na prevalência de HAS em 25% até 2025 (11) estabelecida pela OMS (16), como indicado em projeções para o Brasil (88). O controle da HAS ainda precisa ser aprimorado em muitas partes do país (89–92), assim como em outros países de baixa e média renda (19). Apesar de haver esforços para melhorar o acompanhamento do paciente com HAS na atenção primária (93), um vínculo frágil entre o paciente e os profissionais da atenção primária (94) e o não comparecimento a consultas médicas (95) ainda são problemas observados no Brasil, afetando inclusive a efetividade do manejo da HAS. Como verificado neste estudo, a quantidade de consultas médicas a pacientes com HAS equivaleu a aproximadamente dois terços da quantidade estimada de pacientes com HAS com indicação a medicamentos em 2019. Isso representa menos de uma consulta por paciente. Além disso, um inquérito brasileiro demonstrou que 10,6% dos pacientes com HAS abandonam intencionalmente o tratamento medicamentoso (15). Experiências em comunidades carentes no Brasil têm demonstrado oportunidades de melhoria no manejo da HAS na atenção primária, tais como investimento na qualificação dos profissionais de saúde e maior engajamento multidisciplinar. Como barreiras, foram apontadas as restrições do sistema de saúde e a cultura alimentar local (96).

Especialmente no cenário atual brasileiro de restrição orçamentária dos gastos públicos em saúde durante 20 anos (29), os tomadores de decisão, no âmbito nacional e internacional, podem utilizar os resultados deste estudo para a formulação de políticas públicas e otimização dos recursos relacionados à HAS. Assim também, estudos de custo da doença como este podem subsidiar avaliações econômicas conduzidas em avaliação de tecnologias em saúde, como a análise de impacto orçamentário.

7 REFERÊNCIAS

1. Chobanian A V., Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2003;289(19):2560–71.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Vol. 36, *Journal of Hypertension.* 2018. 1953–2041 p.
3. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020;75(6):1334–57.
4. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens.* 2004;22(1):11–9.
5. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global Burden of Hypertension: Analysis of Worldwide Data. *Lancet.* 2005;365(9455):217–23.
6. Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S, Anand S. Clinical Cardiology : New Frontiers Global Burden of Cardiovascular Diseases. *Circulation.* 2001;104:2746–53.
7. Thomas H, Diamond J, Vieco A, Chaudhuri S, Shinnar E, Cromer S, et al. Global Atlas of Cardiovascular Disease 2000-2016: The Path to Prevention and Control. *Glob Heart [Internet].* 2018;13(3):143–63. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gheart.2018.09.511>
8. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Biryukov S, Brauer M, Cercy K, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–

- 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1659–724.
9. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115mmHg, 1990-2015. *J Am Med Assoc*. 2017;317(2):165–82.
 10. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. In: World Health Organisation. 2014. p. 1–302.
 11. Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, Bixby H, Danaei G, Cowan MJ, et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10064):37–55. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5)
 12. Sarki AM, Nduka CU, Stranges S, Kandala NB, Uthman OA. Prevalence of hypertension in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Med (United States)*. 2015;94(50):e1959.
 13. Malta DC, Gonçalves RPF, Machado ÍE, Freitas MI de F, Azeredo C, Szwarcwald CL. Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos, Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol*. 2018;21(Suppl 1):1–15.
 14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Vigitel Brasil 2019: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico - estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados b*. 2020.
 15. Mengue SS, Bertoldi AD, Ramos LR, Farias MR, Oliveira MA, Tavares NUL, et al. Access to and use of high blood pressure medications in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2016;50(supl 2):1–9.
 16. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. 2013. 1–102 p.
 17. Baker R, Wilson A, Nockels K, Agarwal S, Modi P, Bankart J. Levels of

- detection of hypertension in primary medical care and interventions to improve detection: A systematic review of the evidence since 2000. *BMJ Open*. 2018;8:1–10.
18. Zhou B, Danaei G, Stevens GA, Bixby H, Taddei C, Carrillo-Larco RM, et al. Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet*. 2019;394:639–51.
 19. Mills KT, Bundy JD, Tanika N. Kelly, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-based Studies from 90 Countries. *Circulation*. 2016;134(6):441–50.
 20. Alcocer L, Cueto L. Hypertension, a health economics perspective. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2008;2(3):147–55.
 21. Arredondo A, Orozco E, Alcalde-Rabanal J, Navarro J, Azar A. Challenges on the epidemiological and economic burden of diabetes and hypertension in Mexico. *Rev Saude Publica*. 2018;52:23.
 22. Kirkland EB, Heincelman M, Bishu KG, Schumann SO, Schreiner A, Axon RN, et al. Trends in healthcare expenditures among US adults with hypertension: National estimates, 2003-2014. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008731.
 23. Optimity Matrix. Cost-effectiveness review of blood pressure interventions: A Report to the Blood Pressure System Leadership Board [Internet]. 2014. Available at: www.optimitymatrix.com
 24. Weaver CG, Clement FM, Campbell NRC, James MT, Klarenbach SW, Hemmelgarn BR, et al. Healthcare Costs Attributable to Hypertension: Canadian Population-Based Cohort Study. *Hypertension*. 2015;66:502–8.
 25. Dib MW, Riera R, Ferraz MB. Estimated annual cost of arterial hypertension treatment in Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2010;27(2):125–31.
 26. Nilson EAF, Andrade R da CS, Brito DA de, Michele Lessa de O. Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. *Rev Panam Salud Pública*. 2020;44:1–7.

27. Silva EN da, Silva MT, Pereira MG. Estudos de avaliação econômica em saúde: definição e aplicabilidade aos sistemas e serviços de saúde. *Epidemiol Serv Saúde*. 2016;25(1):205–7.
28. de Oliveira ML, Santos LMP, da Silva EN. Bases metodológicas para estudos de custos da doença no Brasil. *Rev Nutr*. 2014;27(5):585–95.
29. Brasil. Casa Civil. Emenda Constitucional nº 95, de 15 de dezembro de 2016 [Internet]. 2016. Available at: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/emendas/emc/emc95.htm
30. Picon R V., Fuchs FD, Moreira LB, Riegel G, Fuchs SC. Trends in Prevalence of Hypertension in Brazil: A Systematic Review with Meta-Analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):e48255.
31. Álvares J, Alves MCGP, Escuder MML, Almeida AM, Izidoro JB, Guerra Junior AA, et al. National survey on access, use and promotion of rational use of medicines: methods. *Rev Saude Publica*. 2017;51:Suppl 2:4s.
32. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde - PNS 2013. 2014. 181 p.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial sistêmica. Vol. 37, Cadernos de Atenção Básica, n. 37. 2013. 1–128 p.
34. Da Silva EN, Powell-Jackson T. Does expanding primary healthcare improve hospital efficiency? Evidence from a panel analysis of avoidable hospitalisations in 5506 municipalities in Brazil, 2000–2014. *BMJ Glob Heal*. 2017;2:e000242.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2020 [Internet]. 2020. 217 p. Available at: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf
36. Brasil. Ministério da Saúde. PCR nº 05 de 28 de setembro de 2017, SEÇÃO III, ANEXO LXXVII DO PROGRAMA FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL (PFPB).

- 2017.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Farmácia Popular: sobre o programa [Internet]. 2020. Available at: <https://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/farmacia-popular/sobre-o-programa>
 38. da Silva RM, Caetano R. Programa “Farmácia Popular do Brasil”: Caracterização e evolução entre 2004-2012. *Cienc e Saude Coletiva*. 2015;20(10):2943–56.
 39. Alencar T de OS, Araújo PS, Costa EA, Barros RD, Lima YOR, Paim JS. Programa Farmácia Popular do Brasil: uma análise política de sua origem, seus desdobramentos e inflexões. *Saúde em Debate*. 2018;42(spe2):159–72.
 40. Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Atenção Básica. 2012. 1–110 p.
 41. Andrade MV, Coelho AQ, Neto MX, De Carvalho LR, Atun R, Castro MC. Transition to universal primary health care coverage in Brazil: Analysis of uptake and expansion patterns of Brazil’s Family Health Strategy (1998-2012). *PLoS One*. 2018;13(8):e0201723.
 42. Gragnolati M, Lindelow M, Couttolenc B. 20 anos de construção do sistema de saúde no Brasil: Uma avaliação do Sistema Único de Saúde. *The World Bank*; 2013. 131 p.
 43. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Conta-Satélite de Saúde: Brasil 2010-2017. *Contas Nacionais*. 2019.
 44. Castro MC, Massuda A, Almeida G, Menezes-Filho NA, Andrade MV, de Souza Noronha KVM, et al. Brazil’s unified health system: the first 30 years and prospects for the future. *Lancet*. 2019;394(10195):345–56.
 45. Wang G, Yan L, Ayala C, George MG, Fang J. Hypertension-Associated Expenditures for Medication Among US Adults. *Am J Hypertens*. 2013;26(11):1295–302.
 46. Wang G, Fang J, Ayala C. Hypertension-associated hospitalizations and costs in the United States, 1979–2006. *Blood Press*. 2014;23(2):126–33.

47. Zhang D, Wang G, Zhang P, Fang J, Ayala C. Medical Expenditures Associated With Hypertension in the U.S., 2000–2013. *Am J Prev Med*. 2017;53(6 Suppl 2):S164–S171.
48. Mion D Jr, Machado CA, Gomes MAM N, F, Kohlmann O Jr, Amodeo C et al. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2004;82(Supl IV):7–22. Available at: <https://www.scielo.br/pdf/abc/v82s4/04.pdf>
49. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* [Internet]. 2002;360(9349):1903–13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12493255>
50. Rice DP. Estimating the cost of illness. *Am J Public Health Nations Health*. 1967;57(3):424–40.
51. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estimativas da População [Internet]. 2019. Available at: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html?edicao=25272&t=resultados>
52. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Transferência/Download de Arquivos - Arquivos de Dados [Internet]. 2020. Available at: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0901>
53. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação em Saúde para a Atenção Básica - SISAB [Internet]. 2020. Available at: <https://sisab.saude.gov.br/paginas/acesoRestrito/relatorio/federal/saude/ReISauProducao.xhtml>
54. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - SIGTAP [Internet]. 2020. Available at: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
55. World Health Organization. ATC/DDD Index 2020 [Internet]. 2020. Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
56. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde - BPS. 2020.
57. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria N° 739, de 27 de março de 2018. Atualiza

- os valores de referência dos medicamentos do Programa Aqui Tem Farmácia Popular para o tratamento de hipertensão arterial, diabetes mellitus e asma. 2018.
58. Rezende LFM de, Eluf-Neto J. Population attributable fraction: planning of diseases prevention actions in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2016;50:1–6.
 59. Brasil. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil; Caderno 3 - Componente populacional: resultados [Internet]. 2016. 1–52 p. Available at: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/componente_populacional_resultados_pnaum_caderno3.pdf
 60. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
 61. Bilcke J, Beutels P, Brisson M, Jit M. Accounting for methodological, structural, and parameter uncertainty in decision-analytic models: A practical guide. *Med Decis Mak*. 2011;31(4):675–92.
 62. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução Nº 510, de 07 de Abril de 2016. Normas para Pesquisas científicas humanas e sociais. 2016;31–48.
 63. Poorzand H, Tsarouhas K, Hozhabrossadati SA, Khorrampazhouh N, Bondarsahebi Y, Bacopoulou F, et al. Risk factors of premature coronary artery disease in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(7):1–13.
 64. Yang H, Negishi K, Otahal P, Marwick TH. Clinical prediction of incident heart failure risk: A systematic review and meta-analysis. *Open Hear*. 2015;2(1):1–8.
 65. Feigin VL, Rinkel GJE, Lawes CMM, Algra A, Bennett DA, Van Gijn J, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: An updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*. 2005;36(12):2773–80.
 66. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJE, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: A systematic review. *Stroke*. 2003;34(8):2060–5.

67. Wang J, Wen X, Li W, Li X, Wang Y, Lu W. Risk Factors for Stroke in the Chinese Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2017;26(3):509–17. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.12.002>
68. Ji X, Leng X-Y, Dong Y, Ma Y-H, Xu W, Cao X-P, et al. Modifiable risk factors for carotid atherosclerosis: a meta-analysis and systematic review. *Ann Transl Med*. 2019;7(22):632–632.
69. Kobeissi E, Hibino M, Pan H, Aune D. Blood pressure, hypertension and the risk of abdominal aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2019;34(6):547–55. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00510-9>
70. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJI, Rahimi K, Fowkes FGR, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2019;7(8):e1020–30. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30255-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30255-4)
71. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informações sobre Orçamentos Públicos em Saúde (SIOPS) [Internet]. 2020 [citado 26 de julho de 2020]. Available at: <http://saude.gov.br/repasses-financeiros/siops/demonstrativos-dados-informados>
72. Gheorghe A, Griffiths U, Murphy A, Legido-Quigley H, Lamptey P, Perel P. The economic burden of cardiovascular disease and hypertension in low- and middle-income countries: A systematic review. *BMC Public Health*. 2018;18(1):1–11.
73. Xu K, Soucat A, Kutzin J, Brindley C, Maele N Vande, Touré H, et al. Public Spending on Health: A Closer Look at Global Trends [Internet]. Geneva; 2018. Available at: <http://apps.who.int/bookorders>.
74. Atun R, Jaffar S, Nishtar S, Knaul FM, Barreto ML, Nyirenda M, et al. Improving responsiveness of health systems to non-communicable diseases. *Lancet*. 2013;381:690–7.

75. Macinko BJ, Dourado I, Aquino R, Bonolo PDF, Lima-costa MF, Medina MG, et al. Major Expansion Of Primary Care In Brazil Linked To Decline In Unnecessary Hospitalization. *Heal Affairs*. 2010;29(12):2149–2160.
76. Rocha R, Soares RR. EVALUATING THE IMPACT OF COMMUNITY-BASED HEALTH INTERVENTIONS: EVIDENCE FROM BRAZIL' S FAMILY HEALTH PROGRAM. *Health Econ*. 2010;19:126–58.
77. Dourado I, Oliveira VB, Aquino R, Bonolo P, Lima-costa MF, Medina MG, et al. Trends in Primary Health Care-Sensitive Conditions in Brazil: The Role of the Family Health Program (Project ICSAP-Brazil). *Med Cara*. 2011;49(6):577–84.
78. Pinto LF, Giovanella L. The Family Health Strategy: expanding access and reducing hospitalizations due to ambulatory care sensitive conditions (ACSC). *Cienc e Saude Coletiva*. 2018;23(6):1903–13.
79. Correia JC, Lachat S, Lager G, Chappuis F, Golay A, Beran D. Interventions targeting hypertension and diabetes mellitus at community and primary healthcare level in low- and middle-income countries: a scoping review. *BMC Public Health*. 2019;19:1542.
80. Lu CH, Tang ST, Lei YX, Zhang MQ, Lin WQ, Ding SH, et al. Community-based interventions in hypertensive patients: a comparison of three health education strategies. *BMC Public Health*. 2015;15:33.
81. Schwalm JD, McCready T, Lopez-Jaramillo P, Yusoff K, Attaran A, Lamelas P, et al. A community-based comprehensive intervention to reduce cardiovascular risk in hypertension (HOPE 4): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2019;394(10205):1231–42. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31949-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31949-X)
82. Jafar TH, Gandhi M, De Silva HA, Jehan I, Naheed A, Finkelstein EA, et al. A Community-Based Intervention for Managing Hypertension in Rural South Asia. *N Engl J Med*. 2020;382:717–26.
83. Zhang D, Wang G, Joo H. A Systematic Review of Economic Evidence on Community Hypertension Interventions. *Am J Prev Med* [Internet]. 2017;53(6S2):S121–30. Available at:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2017.05.008>

84. Krishnan A, Finkelstein EA, Kallestrup P, Karki A, Olsen MH, Neupane D. Cost-effectiveness and budget impact of the community-based management of hypertension in Nepal study (COBIN): a retrospective analysis. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2019;7:1367–74. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30338-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30338-9)
85. de Almeida ATC, de Sá EB, Vieira FS, e Benevides RP de S. Impacts of a Brazilian pharmaceutical program on the health of chronic patients. *Rev Saude Publica*. 2019;53:20.
86. da Silva RM, Caetano R. Costs of public pharmaceutical services in Rio de Janeiro compared to Farmácia Popular Program. *Rev Saude Publica*. 2016;50(74):1–11.
87. World Health Organization. Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey. 2020. 1–116 p.
88. World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles 2018. In: World Health Organization. 2018. p. 1–224.
89. Fontbonne A, Cesse EÂP, Sousa IMC de, Souza WV de, Chaves VL de V, Bezerra AFB, et al. Risk factor control in hypertensive and diabetic subjects attended by the Family Health Strategy in the State of Pernambuco, Brazil: the SERVIDIAH study. *Cad Saude Publica*. 2013;29(6):1195–204.
90. Pinho N de A, Pierin AMG. Hypertension Control in Brazilian Publications. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(3):e65–73.
91. Costa Filho FF, Timerman A, Saraiva JFK, Magalhaes CC, Pinto IMF, Oliveira GBF, et al. Independent predictors of effective blood pressure control in patients with hypertension on drug treatment in Brazil. *J Clin Hypertens*. 2018;20:125–32.
92. Firmo JOA, Mambrini JV de M, Peixoto SV, Filho AI de L, de Souza Junior PRB, de Andrade FB, et al. Adequate control of hypertension among older adults: ELSI-Brazil. *Rev Saude Publica*. 2018;52(Supl 2):13s.

93. Dantas RC de O, Roncalli AG. Protocol for hypertensive individuals assisted in Basic Health Care. *Cien Saude Colet*. 2019;24(1):295–306.
94. Rêgo A da S, Radovanovic CAT. Adherence of hypertension patients in the Brazil 's Family Health Strategy. *Rev Bras Enferm*. 2018;71(3):1030–7.
95. Barreto M da S, Mendonça R de D, Pimenta AM, Garcia-Vivar C, Marcon SS. Non-use of primary care routine consultations for individuals with hypertension. *Cien Saude Colet*. 2018;23(3):795–804.
96. Flor LS, Wilson S, Bhatt P, Bryant M, Burnett A, Camarda JN, et al. Community-based interventions for detection and management of diabetes and hypertension in underserved communities: a mixed-methods evaluation in Brazil, India, South Africa and the USA. *BMJ Glob Heal*. 2020;5:e001959.
97. World Bank. PPP conversion factor, GDP (LCU per international \$) - Brazil [Internet]. 2020. Available at:
<https://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.PPP?locations=BR>

8 APÊNDICE A

1 - Estratégias de busca nas bases de publicações científicas.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Medline (Pubmed) – 19/04/2020	<p>((((((("Hypertension"[Mesh]) OR Hypertension[Title/Abstract]) OR Blood Pressure, High[Title/Abstract]) OR Blood Pressures, High[Title/Abstract]) OR High Blood Pressure[Title/Abstract]) OR High Blood Pressures[Title/Abstract]) OR Elevated systolic blood[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((((((("Myocardial Infarction"[Mesh]) OR Myocardial Infarction[Title/Abstract]) OR Infarction, Myocardial[Title/Abstract]) OR Infarctions, Myocardial[Title/Abstract]) OR Myocardial Infarctions[Title/Abstract]) OR Cardiovascular Stroke[Title/Abstract]) OR Cardiovascular Strokes[Title/Abstract]) OR Stroke, Cardiovascular[Title/Abstract]) OR Strokes, Cardiovascular[Title/Abstract]) OR Heart Attack[Title/Abstract]) OR Heart Attacks[Title/Abstract]) OR Myocardial Infarct[Title/Abstract]) OR Infarct, Myocardial[Title/Abstract]) OR Infarcts, Myocardial[Title/Abstract]) OR Myocardial Infarcts[Title/Abstract])) OR (((((((((((((((((((("Stroke"[Mesh]) OR Stroke[Title/Abstract]) OR Strokes[Title/Abstract]) OR Cerebrovascular Accident[Title/Abstract]) OR Cerebrovascular Accidents[Title/Abstract]) OR CVA (Cerebrovascular Accident)[Title/Abstract]) OR CVAs (Cerebrovascular Accident)[Title/Abstract]) OR Cerebrovascular Apoplexy[Title/Abstract]) OR Apoplexy, Cerebrovascular[Title/Abstract]) OR Vascular Accident, Brain[Title/Abstract]) OR Brain Vascular Accident[Title/Abstract]) OR Brain Vascular Accidents[Title/Abstract]) OR Vascular Accidents, Brain[Title/Abstract]) OR Cerebrovascular Stroke[Title/Abstract]) OR Cerebrovascular Strokes[Title/Abstract]) OR Stroke, Cerebrovascular[Title/Abstract]) OR Strokes, Cerebrovascular[Title/Abstract]) OR Apoplexy[Title/Abstract]) OR Cerebral Stroke[Title/Abstract]) OR Cerebral Strokes[Title/Abstract]) OR Stroke, Cerebral[Title/Abstract]) OR Strokes, Cerebral[Title/Abstract]) OR Stroke, Acute[Title/Abstract]) OR Acute Stroke[Title/Abstract]) OR Acute Strokes[Title/Abstract]) OR Strokes, Acute[Title/Abstract]) OR Cerebrovascular Accident, Acute[Title/Abstract]) OR Acute Cerebrovascular Accident[Title/Abstract]) OR Acute Cerebrovascular Accidents[Title/Abstract]) OR Cerebrovascular Accidents, Acute[Title/Abstract])) OR (((("Cardiovascular Diseases"[Mesh]) OR Cardiovascular Diseases[Title/Abstract]) OR Cardiovascular Disease[Title/Abstract]) OR Disease, Cardiovascular[Title/Abstract]) OR Diseases, Cardiovascular[Title/Abstract])) OR (((((((("Rheumatic Heart Disease"[Mesh]) OR Rheumatic Heart Disease[Title/Abstract]) OR Disease, Rheumatic Heart[Title/Abstract]) OR Diseases, Rheumatic Heart[Title/Abstract]) OR Heart Disease, Rheumatic[Title/Abstract]) OR Heart Diseases, Rheumatic[Title/Abstract]) OR Rheumatic Heart Diseases[Title/Abstract]) OR Bouillaud Disease[Title/Abstract]) OR Disease, Bouillaud[Title/Abstract]) OR Bouillaud's Disease[Title/Abstract]) OR Bouillauds Disease[Title/Abstract]) OR Disease, Bouillaud's[Title/Abstract])) OR (((((((("Myocardial Ischemia"[Mesh]) OR Myocardial Ischemia[Title/Abstract]) OR Ischemia, Myocardial[Title/Abstract]) OR Ischemias, Myocardial[Title/Abstract]) OR Myocardial Ischemias[Title/Abstract]) OR Ischemic Heart Disease[Title/Abstract]) OR Heart Disease, Ischemic[Title/Abstract]) OR Disease, Ischemic Heart[Title/Abstract]) OR</p>	5.229

Diseases, Ischemic Heart[Title/Abstract]) OR Heart Diseases, Ischemic[Title/Abstract]) OR Ischemic Heart Diseases[Title/Abstract]) OR (((((((((((((((((((((((((((("Cardiomyopathies"[Mesh]) OR Cardiomyopathies[Title/Abstract]) OR Cardiomyopathy[Title/Abstract]) OR Myocardial Diseases[Title/Abstract]) OR Disease, Myocardial[Title/Abstract]) OR Diseases, Myocardial[Title/Abstract]) OR Myocardial Disease[Title/Abstract]) OR Myocardiopathies[Title/Abstract]) OR Myocardiopathy[Title/Abstract]) OR Cardiomyopathies, Secondary[Title/Abstract]) OR Cardiomyopathy, Secondary[Title/Abstract]) OR Secondary Cardiomyopathies[Title/Abstract]) OR Secondary Cardiomyopathy[Title/Abstract]) OR Secondary Myocardial Diseases[Title/Abstract]) OR Disease, Secondary Myocardial[Title/Abstract]) OR Diseases, Secondary Myocardial[Title/Abstract]) OR Myocardial Disease, Secondary[Title/Abstract]) OR Secondary Myocardial Disease[Title/Abstract]) OR Myocardial Diseases, Secondary[Title/Abstract]) OR Cardiomyopathies, Primary[Title/Abstract]) OR Cardiomyopathy, Primary[Title/Abstract]) OR Primary Cardiomyopathies[Title/Abstract]) OR Primary Cardiomyopathy[Title/Abstract]) OR Primary Myocardial Diseases[Title/Abstract]) OR Myocardial Diseases, Primary[Title/Abstract]) OR Disease, Primary Myocardial[Title/Abstract]) OR Diseases, Primary Myocardial[Title/Abstract]) OR Myocardial Disease, Primary[Title/Abstract]) OR Primary Myocardial Disease[Title/Abstract])) OR (((("Myocarditis"[Mesh]) OR Myocarditis[Title/Abstract]) OR Myocarditides[Title/Abstract]) OR Carditis[Title/Abstract])) OR (("Atrial Fibrillation"[Mesh]) OR (Atrial Fibrillation[Title/Abstract] OR Atrial Fibrillations[Title/Abstract] OR Fibrillation, Atrial[Title/Abstract] OR Fibrillations, Atrial[Title/Abstract] OR Auricular Fibrillation[Title/Abstract] OR Auricular Fibrillations[Title/Abstract] OR Fibrillation, Auricular[Title/Abstract] OR Fibrillations, Auricular[Title/Abstract] OR Persistent Atrial Fibrillation[Title/Abstract] OR Atrial Fibrillation, Persistent[Title/Abstract] OR Atrial Fibrillations, Persistent[Title/Abstract] OR Fibrillation, Persistent Atrial[Title/Abstract] OR Fibrillations, Persistent Atrial[Title/Abstract] OR Persistent Atrial Fibrillations[Title/Abstract] OR Familial Atrial Fibrillation[Title/Abstract] OR Atrial Fibrillation, Familial[Title/Abstract] OR Atrial Fibrillations, Familial[Title/Abstract] OR Familial Atrial Fibrillations[Title/Abstract] OR Fibrillation, Familial Atrial[Title/Abstract] OR Fibrillations, Familial Atrial[Title/Abstract] OR Paroxysmal Atrial Fibrillation[Title/Abstract] OR Atrial Fibrillation, Paroxysmal[Title/Abstract] OR Atrial Fibrillations, Paroxysmal[Title/Abstract] OR Fibrillation, Paroxysmal Atrial[Title/Abstract] OR Fibrillations, Paroxysmal Atrial[Title/Abstract] OR Paroxysmal Atrial Fibrillations[Title/Abstract])) OR (("Atrial Flutter"[Mesh]) OR (Atrial Flutter[Title/Abstract] OR Atrial Flutters[Title/Abstract] OR Flutter, Atrial[Title/Abstract] OR Flutters, Atrial[Title/Abstract] OR Auricular Flutter[Title/Abstract] OR Auricular Flutters[Title/Abstract] OR Flutter, Auricular[Title/Abstract] OR Flutters, Auricular[Title/Abstract] OR Ventricular Flutter[Title/Abstract] OR Ventricular Flutters[Title/Abstract])) OR (((("Aortic Aneurysm"[Mesh]) OR (Aortic Aneurysm[Title/Abstract] OR Aneurysms, Aortic[Title/Abstract] OR Aortic Aneurysms[Title/Abstract] OR Aneurysm, Aortic[Title/Abstract])) OR (((("Peripheral Vascular Diseases"[Mesh]) OR (Peripheral Vascular Diseases[Title/Abstract] OR Disease, Peripheral Vascular[Title/Abstract] OR Peripheral Vascular Disease[Title/Abstract] OR Vascular Disease, Peripheral[Title/Abstract] OR Peripheral Angiopathies[Title/Abstract] OR Angiopathies, Peripheral[Title/Abstract] OR Angiopathy, Peripheral[Title/Abstract] OR Peripheral Angiopathy[Title/Abstract] OR Vascular Diseases, Peripheral[Title/Abstract] OR Diseases, Peripheral Vascular[Title/Abstract])) OR (((("Endocarditis"[Mesh]) OR (Endocarditis[Title/Abstract] OR Endocarditides[Title/Abstract] OR Infective Endocarditis[Title/Abstract] OR Endocarditides, Infective[Title/Abstract] OR Endocarditis, Infective[Title/Abstract] OR Infective Endocarditides[Title/Abstract])) OR (((("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]) OR (Renal Insufficiency,

Chronic[Title/Abstract] OR Chronic Renal Insufficiencies[Title/Abstract] OR Renal Insufficiencies, Chronic[Title/Abstract] OR Chronic Renal Insufficiency[Title/Abstract] OR Kidney Insufficiency, Chronic[Title/Abstract] OR Chronic Kidney Insufficiency[Title/Abstract] OR Chronic Kidney Insufficiencies[Title/Abstract] OR Kidney Insufficiencies, Chronic[Title/Abstract] OR Chronic Kidney Diseases[Title/Abstract] OR Chronic Kidney Disease[Title/Abstract] OR Disease, Chronic Kidney[Title/Abstract] OR Diseases, Chronic Kidney[Title/Abstract] OR Kidney Disease, Chronic[Title/Abstract] OR Kidney Diseases, Chronic[Title/Abstract] OR Chronic Renal Diseases[Title/Abstract] OR Chronic Renal Disease[Title/Abstract] OR Disease, Chronic Renal[Title/Abstract] OR Diseases, Chronic Renal[Title/Abstract] OR Renal Disease, Chronic[Title/Abstract] OR Renal Diseases, Chronic[Title/Abstract])) OR Hypertensive heart disease[Title/Abstract] OR Circulatory diseases[Title/Abstract])) AND (((((((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset] OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt])) OR ("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (Meta-Analysis as Topic[Title/Abstract] OR Meta Analysis as Topic[Title/Abstract] OR Data Pooling[Title/Abstract] OR Data Poolings[Title/Abstract] OR meta-analyses[Title/Abstract] OR meta-analysis[Title/Abstract] OR cohort pooling[Title/Abstract] OR pooled analysis[Title/Abstract]))

Embase –
19/04/2020

#1 'hypertension'/exp OR 'htn (hypertension)' OR 'acute hypertension' OR 'arterial hypertension' OR 'blood pressure, high' OR 'cardiovascular hypertension' OR 'controlled hypertension' OR 'endocrine hypertension' OR 'high blood pressure' OR 'high renin hypertension' OR 'hypertension' OR 'hypertensive disease' OR 'hypertensive effect' OR 'hypertensive response' OR 'neurogenic hypertension' OR 'preexistent hypertension' OR 'refractory hypertension' OR 'salt high blood pressure' OR 'salt hypertension' OR 'secondary hypertension' OR 'systemic hypertension'
#2 'heart infarction'/exp OR 'cardiac infarct' OR 'cardiac infarction' OR 'cardial infarct' OR 'heart attack' OR 'heart infarct' OR 'heart infarction' OR 'heart micro infarction' OR 'heart muscle infarction' OR 'infarction, heart' OR 'myocardial infarct' OR 'myocardial infarction' OR 'myocardium infarct' OR 'myocardium infarction' OR 'premonitory infarction sign' OR 'second heart attack' OR 'subendocardial infarction' OR 'transmural cardiac infarction' OR 'transmural heart infarction' OR 'transmural infarction, heart' OR 'cerebrovascular accident'/exp OR 'cva' OR 'accident, cerebrovascular' OR 'acute cerebrovascular lesion' OR 'acute focal cerebral vasculopathy' OR 'acute stroke' OR 'apoplectic stroke' OR 'apoplexia' OR 'apoplexy' OR 'blood flow disturbance, brain' OR 'brain accident' OR 'brain attack' OR 'brain blood flow disturbance' OR 'brain insult' OR 'brain insultus' OR 'brain ischaemic attack' OR 'brain ischemic attack' OR 'brain vascular accident' OR 'cerebral apoplexia' OR 'cerebral insult' OR 'cerebral stroke' OR 'cerebral vascular accident' OR 'cerebral vascular insufficiency' OR 'cerebro vascular accident' OR 'cerebrovascular accident' OR 'cerebrovascular arrest' OR 'cerebrovascular failure' OR 'cerebrovascular injury' OR 'cerebrovascular insufficiency' OR 'cerebrovascular insult' OR 'cerebrum vascular accident' OR 'cryptogenic stroke' OR 'ischaemic cerebral attack' OR 'ischaemic seizure' OR 'ischemic cerebral attack' OR 'ischemic seizure' OR 'stroke' OR 'cardiovascular disease'/exp OR 'angiocardopathy' OR 'angiocardiovascular disease' OR 'cardiovascular complication' OR 'cardiovascular disease' OR 'cardiovascular diseases' OR 'cardiovascular disorder' OR 'cardiovascular disturbance' OR 'cardiovascular lesion' OR 'cardiovascular syndrome' OR

7.326

'cardiovascular vegetative disorder' OR 'complication, cardiovascular' OR 'disease, cardiovascular' OR 'major adverse cardiovascular event' OR 'rheumatic heart disease'/exp OR 'heart disease, rheumatic' OR 'rheumatic cardiac disease' OR 'rheumatic cardiopathy' OR 'rheumatic heart disease' OR 'rheumatic valve disease' OR 'rheumatic valvular disease' OR 'rheumatoid heart disease' OR 'heart muscle ischemia'/exp OR 'acute heart muscle ischaemia' OR 'acute heart muscle ischemia' OR 'cardiac ischaemia' OR 'cardiac ischemia' OR 'cardiac muscle ischaemia' OR 'cardiac muscle ischemia' OR 'coronary artery ischaemia' OR 'coronary artery ischemia' OR 'coronary ischaemia' OR 'coronary ischemia' OR 'coronary syndrome' OR 'heart anoxia' OR 'heart hypoxia' OR 'heart ischaemia' OR 'heart ischaemic arrest' OR 'heart ischaemic attack' OR 'heart ischaemic time' OR 'heart ischemia' OR 'heart ischemic arrest' OR 'heart ischemic attack' OR 'heart ischemic time' OR 'heart muscle hypoxia' OR 'heart muscle ischaemia' OR 'heart muscle ischaemia, subepicardial' OR 'heart muscle ischemia' OR 'heart muscle ischemia, subepicardial' OR 'heart transient ischaemic attack' OR 'heart transient ischemic attack' OR 'hypoxia, heart' OR 'hypoxic heart' OR 'ischaemic heart' OR 'ischaemic heart arrest' OR 'ischaemic myocardium' OR 'ischaemic time' OR 'ischemic heart' OR 'ischemic heart arrest' OR 'ischemic myocardium' OR 'ischemic time' OR 'myocardial anoxia' OR 'myocardial hypoxia' OR 'myocardial ischaemia' OR 'myocardial ischemia' OR 'myocardium hypoxia' OR 'myocardium ischaemia' OR 'myocardium ischemia' OR 'subendocardial ischaemia' OR 'subendocardial ischemia' OR 'transient ischaemic attack, heart' OR 'transient ischemic attack, heart' OR 'cardiomyopathy'/exp OR 'cardiomyopathies' OR 'cardiomyopathy' OR 'heart myopathy' OR 'myocardiopathy' OR 'primary myocardial disease' OR 'myocarditis'/exp OR 'allergic myocarditis' OR 'inflammation, myocardial' OR 'myocard inflammation' OR 'myocardial inflammation' OR 'myocarditis' OR 'atrial fibrillation'/exp OR 'atrial fibrillation' OR 'atrium fibrillation' OR 'auricular fibrillation' OR 'auricular fibrillation' OR 'cardiac atrial fibrillation' OR 'cardiac atrium fibrillation' OR 'fibrillation, heart atrium' OR 'heart atrial fibrillation' OR 'heart atrium fibrillation' OR 'heart fibrillation atrium' OR 'non-valvular atrial fibrillation' OR 'nonvalvular atrial fibrillation' OR 'heart atrium flutter'/exp OR 'atrial flutter' OR 'atrium flutter' OR 'atrium flutter, heart' OR 'auricular flutter' OR 'cardiac atrial flutter' OR 'cardiac atrium flutter' OR 'flutter, heart atrium' OR 'heart atrial flutter' OR 'heart atrium flutter' OR 'supraventricular flutter' OR 'aortic aneurysm'/exp OR 'aneurysm, aorta' OR 'aneurysma aortae' OR 'aorta aneurysm' OR 'aorta aneurysm resection' OR 'aortic aneurysm' OR 'peripheral vascular disease'/exp OR 'peripheral arteriopathy' OR 'peripheral blood vessel disease' OR 'peripheral vascular disease' OR 'peripheral vascular diseases' OR 'peripheral vascular disorder' OR 'peripheral vasculopathy' OR 'peripheral vessel disease' OR 'endocarditis'/exp OR 'endocardial inflammation' OR 'endocarditis' OR 'paraneoplastic endocarditis' OR 'parietal fibroplastic endocarditis' OR 'chronic kidney failure'/exp OR 'chronic kidney disease' OR 'chronic kidney disorder' OR 'chronic kidney failure' OR 'chronic kidney insufficiency' OR 'chronic nephropathy' OR 'chronic renal disease' OR 'chronic renal failure' OR 'chronic renal insufficiency' OR 'kidney chronic failure' OR 'kidney disease, chronic' OR 'kidney failure, chronic' OR 'kidney function, chronic disease' OR 'renal insufficiency, chronic' OR 'hypertensive heart disease'/exp OR 'circulatory diseases'

#3 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' OR 'data pooling' OR 'data poolings' OR 'cohort pooling' OR 'pooled analysis'/exp

#4 #1 AND #2 AND #3

Cochrane
Library –
19/04/2020

319

-
- #1 MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees
 - #2 (Hypertension):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #3 (Blood Pressure, High):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #4 (High Blood Pressure):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #5 (High Blood Pressures):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #6 (Blood Pressures, High):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #7 (Elevated systolic blood):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #8 {OR #1-#7}
 - #9 MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees
 - #10 (Myocardial Infarction):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #11 (Strokes, Cardiovascular):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #12 (Myocardial Infarct):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #13 (Cardiovascular Stroke):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #14 (Infarcts, Myocardial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #15 (Infarctions, Myocardial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #16 (Stroke, Cardiovascular):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #17 (Myocardial Infarcts):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #18 (Heart Attack):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #19 (Myocardial Infarctions):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #20 (Infarct, Myocardial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #21 (Infarction, Myocardial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #22 (Heart Attacks):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #23 (Cardiovascular Strokes):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #24 MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees
 - #25 (Stroke):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #26 (Acute Stroke):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #27 (Acute Cerebrovascular Accidents):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #28 (Cerebrovascular Accident, Acute):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #29 (Cerebrovascular Accidents, Acute):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #30 (Acute Strokes):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #31 (Stroke, Acute):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #32 (Acute Cerebrovascular Accident):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #33 (Strokes, Acute):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #34 (Cerebrovascular Stroke):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #35 (Strokes, Cerebrovascular):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #36 (Brain Vascular Accidents):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #37 (CVA (Cerebrovascular Accident)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #38 (Cerebrovascular Apoplexy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
-

-
- #39 (Cerebrovascular Accident):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #40 (Vascular Accidents, Brain):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #41 (Cerebrovascular Accidents):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #42 (Brain Vascular Accident):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #43 (Cerebral Stroke):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #44 (Cerebrovascular Strokes):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #45 (Cerebral Strokes):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #46 (Stroke, Cerebral):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #47 (CVAs (Cerebrovascular Accident)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #48 (Strokes):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #49 (Vascular Accident, Brain):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #50 (Apoplexy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #51 (Stroke, Cerebrovascular):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #52 (Strokes, Cerebral):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #53 (Apoplexy, Cerebrovascular):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #54 MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees
 - #55 (Cardiovascular Diseases):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #56 (Diseases, Cardiovascular):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #57 (Cardiovascular Disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #58 (Disease, Cardiovascular):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #59 MeSH descriptor: [Rheumatic Heart Disease] explode all trees
 - #60 (Rheumatic Heart Disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #61 (Disease, Rheumatic Heart):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #62 (Heart Diseases, Rheumatic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #63 (Rheumatic Heart Diseases):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #64 (Heart Disease, Rheumatic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #65 (Diseases, Rheumatic Heart):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #66 (Disease, Bouillaud):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #67 (Disease, Bouillaud's):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #68 (Bouillauds Disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #69 (Bouillaud's Disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #70 (Bouillaud Disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #71 MeSH descriptor: [Myocardial Ischemia] explode all trees
 - #72 (Myocardial Ischemia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #73 (Ischemia, Myocardial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #74 (Ischemic Heart Diseases):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #75 (Disease, Ischemic Heart):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #76 (Heart Diseases, Ischemic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
-

-
- #77 (Ischemias, Myocardial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #78 (Ischemic Heart Disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #79 (Diseases, Ischemic Heart):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #80 (Heart Disease, Ischemic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #81 (Myocardial Ischemias):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #82 MeSH descriptor: [Cardiomyopathies] explode all trees
 - #83 (Cardiomyopathies):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #84 (Myocardial Diseases):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #85 (Myocardiopathies):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #86 (Myocardial Disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #87 (Disease, Myocardial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #88 (Cardiomyopathy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #89 (Myocardiopathy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #90 (Diseases, Myocardial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #91 (Primary Myocardial Disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #92 (Diseases, Primary Myocardial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #93 (Myocardial Diseases, Primary):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #94 (Primary Myocardial Diseases):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #95 (Cardiomyopathies, Primary):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #96 (Cardiomyopathy, Primary):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #97 (Disease, Primary Myocardial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #98 (Myocardial Disease, Primary):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #99 (Primary Cardiomyopathies):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #100 (Primary Cardiomyopathy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #101 (Cardiomyopathies, Secondary):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #102 (Diseases, Secondary Myocardial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #103 (Secondary Cardiomyopathy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #104 (Secondary Myocardial Diseases):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #105 (Myocardial Disease, Secondary):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #106 (Myocardial Diseases, Secondary):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #107 (Disease, Secondary Myocardial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #108 (Secondary Cardiomyopathies):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #109 (Cardiomyopathy, Secondary):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #110 (Secondary Myocardial Disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #111 MeSH descriptor: [Myocarditis] explode all trees
 - #112 (Myocarditis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #113 (Myocarditides):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #114 (Carditis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
-

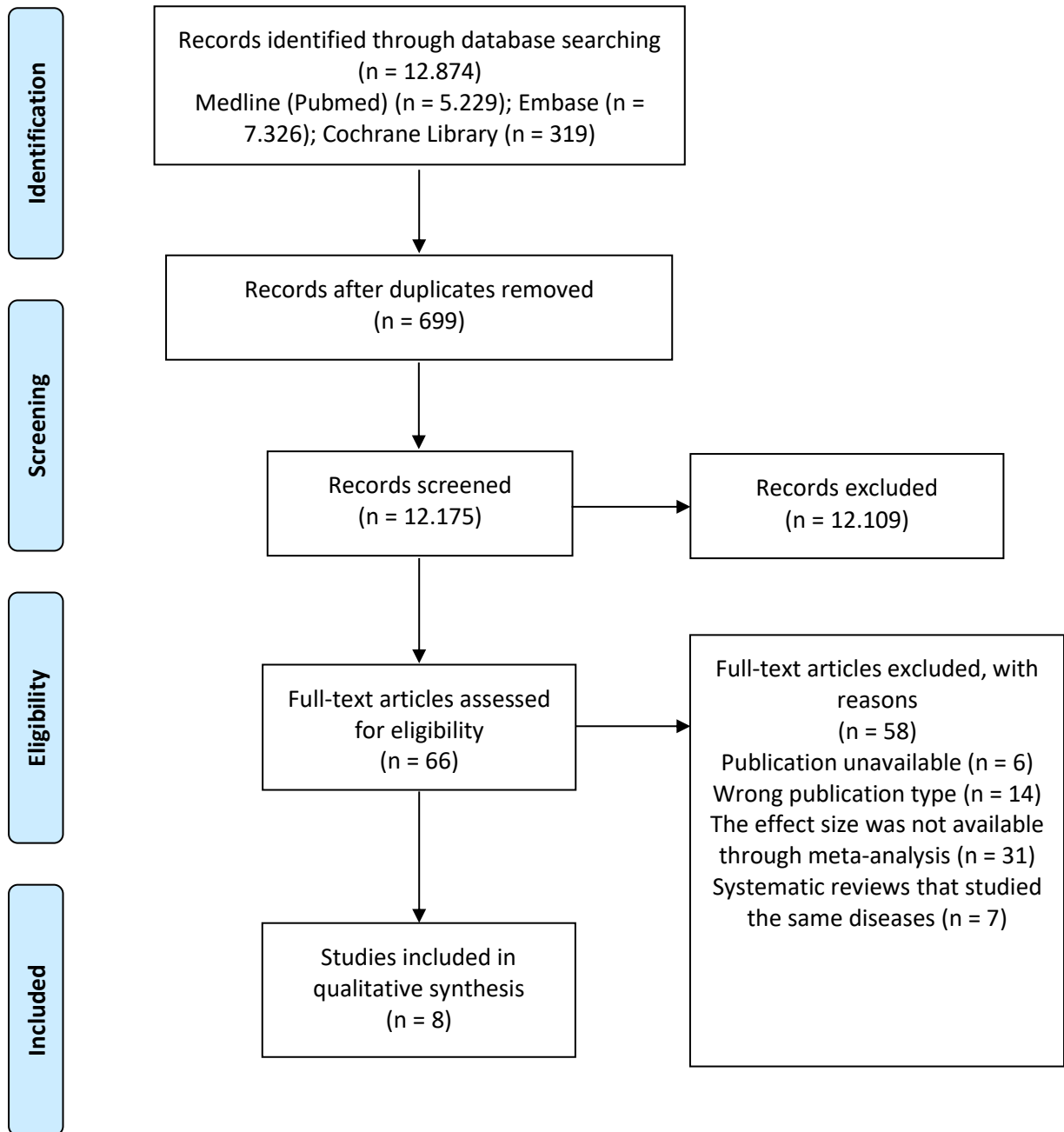
#115 MeSH descriptor: [Atrial Fibrillation] explode all trees
#116 (Atrial Fibrillation):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#117 (Atrial Fibrillation, Paroxysmal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#118 (Fibrillation, Paroxysmal Atrial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#119 (Fibrillations, Paroxysmal Atrial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#120 (Atrial Fibrillations, Paroxysmal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#121 (Paroxysmal Atrial Fibrillations):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#122 (Paroxysmal Atrial Fibrillation):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#123 (Familial Atrial Fibrillations):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#124 (Fibrillation, Familial Atrial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#125 (Atrial Fibrillation, Familial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#126 (Familial Atrial Fibrillation):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#127 (Fibrillations, Familial Atrial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#128 (Atrial Fibrillations, Familial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#129 (Fibrillation, Auricular):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#130 (Fibrillations, Atrial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#131 (Fibrillations, Auricular):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#132 (Fibrillation, Atrial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#133 (Auricular Fibrillations):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#134 (Atrial Fibrillations):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#135 (Auricular Fibrillation):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#136 (Atrial Fibrillation, Persistent):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#137 (Fibrillations, Persistent Atrial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#138 (Persistent Atrial Fibrillations):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#139 (Persistent Atrial Fibrillation):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#140 (Atrial Fibrillations, Persistent):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#141 (Fibrillation, Persistent Atrial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#142 MeSH descriptor: [Atrial Flutter] explode all trees
#143 (Atrial Flutter):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#144 (Flutter, Auricular):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#145 (Atrial Flutters):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#146 (Flutters, Auricular):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#147 (Flutter, Atrial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#148 (Auricular Flutter):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#149 (Auricular Flutters):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#150 (Flutters, Atrial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#151 (Ventricular Flutter):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#152 (Ventricular Flutters):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#153 MeSH descriptor: [Aortic Aneurysm] explode all trees
#154 (Aortic Aneurysm):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#155 (Aortic Aneurysms):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#156 (Aneurysms, Aortic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#157 (Aneurysm, Aortic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#158 (Peripheral Vascular Diseases):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#159 (Vascular Diseases, Peripheral):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#160 (Angiopathies, Peripheral):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#161 (Vascular Disease, Peripheral):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#162 (Angiopathy, Peripheral):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#163 (Peripheral Angiopathy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#164 (Peripheral Angiopathies):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#165 (Peripheral Vascular Disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#166 (Diseases, Peripheral Vascular):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#167 (Disease, Peripheral Vascular):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#168 MeSH descriptor: [Endocarditis] explode all trees
#169 (Endocarditis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#170 (Endocarditis, Infective):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#171 (Infective Endocarditis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#172 (Infective Endocarditides):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#173 (Endocarditides, Infective):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#174 (Endocarditides):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#175 MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees
#176 (Renal Insufficiency, Chronic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#177 (Diseases, Chronic Renal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#178 (Renal Disease, Chronic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#179 (Renal Diseases, Chronic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#180 (Chronic Renal Disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#181 (Diseases, Chronic Kidney):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#182 (Chronic Kidney Disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#183 (Disease, Chronic Kidney):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#184 (Chronic Renal Diseases):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#185 (Kidney Disease, Chronic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#186 (Disease, Chronic Renal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#187 (Kidney Diseases, Chronic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#188 (Chronic Kidney Diseases):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#189 (Chronic Kidney Insufficiencies):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#190 (Kidney Insufficiency, Chronic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#191 (Chronic Kidney Insufficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#192 (Chronic Renal Insufficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#193 (Chronic Renal Insufficiencies):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#194 (Renal Insufficiencies, Chronic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#195 (Kidney Insufficiencies, Chronic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#196 (Hypertensive heart disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#197 (Circulatory diseases):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#198 {OR #9-#197}
#199 #8 AND #198
Filter: Cochrane Reviews

TOTAL

12.874

2 - Fluxograma da overview conduzida.

3 - Avaliação crítica das revisões sistemáticas por meio da ferramenta AMSTAR 2.

	(63)	(64)	(65)	(66)	(67)	(68)	(69)	(70)
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes	No	No	No	No	No	Yes	No
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Partial Yes	Partial Yes	No	Partial Yes	Partial Yes	No	Partial Yes	Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	No	No	No	No	No	No	No	No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes	Yes	Yes	Partial Yes	Partial Yes	Yes	Yes	Yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Yes	Partial Yes	No	No	Partial Yes	Partial Yes	Partial Yes	No
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	No	No	No	No	No	No	No	No
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	No	No	No	No	No	No	No	No
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	No	No	No	No	No	Yes	Yes	No
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	No

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	No
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Conclusion	Low quality	Low quality	Critially Low quality	Critially Low quality	Low quality	Low quality	Moderate quality	Critially Low quality

Fonte: (63) Poorzand et al, 2019; (64) Yang et al, 2015; (65) Feigin et al, 2005; (66) Ariesen et al, 2003; (67) Wang et al, 2017; (68) Ji et al, 2019; (69) Kobeissi et al, 2019; (70) Song et al, 2019.