



Análise dos custos associados às terapêuticas da Hipertensão

Deila Melissa Fernandes Moniz Sequeira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

Mestrado Integrado

Orientador: Prof. ^a Doutora Anabela Almeida

Co-orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo Branco

Maio de 2021

Folha em branco

Dedicatória

“A melhor maneira encontrada pelo homem para se aperfeiçoar, é aproximando-se de Deus”, disse o Pitágoras, portanto:

Dedico este trabalho à Deus. Sem Ele, nada seria possível.

Agradecimentos

Aos meus orientadores, Prof^a. Doutora Anabela Almeida e o Prof. Doutor Miguel Castelo Branco, pela orientação neste trabalho, acessibilidade e disponibilidade, por todo o apoio, interesse e ajuda que tornaram todo este processo uma viagem fantástica pelo caminho da aprendizagem e mais fácil, muito obrigada!

Aos meus pais, por serem o meu porto seguro, a força que me move, por me terem feito a mulher que sou hoje e por fazerem possível tornar realidade um sonho, há muito desejado. Por serem a razão de todo o meu ser, muito obrigada!

Para a minha melhor amiga Wilsa, por ser a minha inspiração, a luz que faz acreditar que tudo é possível, por ver o melhor em mim, mesmo quando ninguém o faz e por me fazer olhar o mundo com novos olhos. Por ser a melhor amiga de sempre, agradeço!

Ao meu marido, por ser meu companheiro e suporte, por acreditar em mim, até quando eu mesma não o faça, por ser o pilar fundamental na realização deste sonho. Por ser tudo o que sempre sonhei, um especial obrigada!

Agradeço também a minha prima Denise, por todo o apoio e suporte!

Por fim, mas não menos importante, um agradecimento a todos que de uma forma ou outra tornaram este sonho possível!

Resumo

A hipertensão arterial constitui-se num sério problema de saúde pública. A Organização Mundial da Saúde estima que cerca de 1,13 mil milhões de pessoas no mundo tenham Hipertensão Arterial, em que dois terços vivem em países com baixos rendimentos, e com um crescimento exponencial a nível global de 60% até 2025, além de cerca de 7,1 milhões de mortes anualmente. Ainda, segundo a Organização Mundial da Saúde, em 2015 menos de 1 em cada 4 homens e 1 em cada 5 mulheres têm hipertensão e menos de 1 em 5 pessoas com hipertensão têm o problema sob controlo. A prevalência da Hipertensão Arterial em Portugal, segundo o Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (2015) é de 36,0%, em que se observaram valores mais elevados no sexo masculino (39,6%) e na faixa etária entre os 65 aos 74 anos (71,3 %). O aumento da esperança média de vida, a mudança do estilo de vida da sociedade moderna e a não adesão à terapêutica, quer por baixo poder económico, quer por falta de escolaridade contribuem drasticamente para a prevalência da Hipertensão Arterial a nível mundial. Sendo uma das principais causas de morte prematura em todo o mundo, a sua terapêutica engloba vários tipos de tratamentos farmacológicos e não farmacológicos que traduzem os resultados dos diferentes estudos de custo-efetividade e custo-benefício, de modo a proporcionar melhor tratamento, relacionando os custos com a efetividade do tratamento, ou seja, os outcomes clínicos. O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão da literatura dos vários estudos sobre o tratamento da Hipertensão Arterial, visando indicar quais as melhores relações custo-efetividade tanto na prevenção, como no tratamento farmacológico e não farmacológico.

Assim sendo, com este estudo conclui-se que o melhor tratamento custo-benéfico da Hipertensão consiste na sua prevenção, onde imperam modificações dietéticas, prática do exercício físico, perda de peso e restrição da ingesta salina e alcoólica, adaptando um estilo de vida saudável e verifica-se que nos cuidados de saúde, o uso do custo-benefício baseado em evidências e práticas ocorre espontaneamente.

Palavras-chave

Hipertensão; Custo-efetividade; Custo-benefício; Tratamento.

Abstract

Arterial hypertension is a serious public health problem. The World Health Organization estimates that around 1.13 billion people worldwide have high blood pressure, two thirds of whom live in low-income countries, and exponentially growing globally by 60% by 2025, and also the 7.1 million deaths annually. In addition, according to the World Health Organization, in 2015 less than 1 in 4 men and 1 in 5 women have hypertension and less than 1 in 5 people with hypertension have the problem under control. The prevalence of Arterial Hypertension in Portugal, according to the National Health Survey with Physical Examination (2015) is 36.0%, in which higher values were observed in males (39.6%) and in the age group between 65 at 74 years old (71.3%). The increase in average life expectancy, the change in the lifestyle of modern society and the non-adherence to therapy, either due to low economic power or lack of schooling, contribute drastically to the prevalence of Arterial Hypertension worldwide. Being one of the main causes of premature death worldwide, its therapy includes several types of pharmacological and non-pharmacological treatments that translate the results of different studies of cost-effectiveness and cost-benefit, in order to provide better treatment, relating the costs with the effectiveness of the treatment, that is, the clinical outcomes. The objective of this dissertation is to carry out a literature review of the various studies on the treatment of Arterial Hypertension, aiming to indicate which are the best cost-effectiveness relations both in prevention, as in pharmacological and non-pharmacological treatment.

Therefore, with this study it is concluded that the best cost-beneficial treatment of Hypertension consists in its prevention, where dietary modifications, physical exercise, weight loss and restriction of saline and alcoholic intake prevail, adapting a healthy lifestyle. And it appears that in health care, the use of cost-benefit based on evidence and practices occurs spontaneously.

Keywords

Hypertension; Cost-effectiveness; Cost benefit; Treatment.

Análise dos custos associados às terapêuticas da hipertensão

Índice geral

Dedicatória	iii
Agradecimentos.....	v
Resumo	vii
Palavras-chave.....	vii
Abstract.....	ix
Keywords.....	ix
Índice.....	xi
Lista de Figuras.....	xiv
Lista de Tabelas.....	xvi
Lista de Acrónimos.....	xviii
1 – Introdução.....	20
1.1 - Definição e evolução médica/ diagnóstico	211
1.2 - Epidemiologia: Situação em Portugal e na Europa.....	28
1.3 - Avaliação do Perfil e prevalência da Hipertensão Arterial.....	29
1.4 - Tratamento	34
1.4.1 - Prevenção Primária	34
1.4.2 - Tratamento Farmacológico	37
1.4.3 - Tratamento Não Farmacológico.....	39
1.5 - Avaliação Económica	40
1.6 - Conceitos Básicos	41
1.7 - Pertinência da avaliação custo/benefício.....	43
1.8. Avaliação económica em saúde: desafios para a gestão no Sistema Único de Saúde	48
2 - Metodologia.....	54
3 - Resultados	56
4 – Discussão de Resultados.....	60
5 - Conclusão.....	63

6 - Referências Bibliográficas65

Lista de Figuras

Figura 1 – Pressão arterial funcionalidade.....	23
Figura 2 - Principais sistemas neuroendócrinos envolvidos na regulação da pressão arterial	26
Figura 3 - Regulação direta da Pressão Arterial.....	32
Figura 4 – Papel dos mecanorreceptores.....	33
Figura 5 – Papel dos quimiorreceptores	33
Figura 6 -Hipertrofia ventricular esquerda.....	36
Figura 7 – Três tipos de avaliação económica.....	42
Figura 8 - Fluxograma do processo completo de inclusão dos artigos no estudo	55

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Tipos de hipertensão	23
Tabela 2 - Classificação dos estágios de hipertensão	27
Tabela 3 - As causas, prevalência, perfil e avaliação diagnóstica da hipertensão secundária	31
Tabela 4 - As várias gerações de antagonistas de cálcio	39
Tabela 5 – Critérios de inclusão e exclusão	54
Tabela 1 - Análise de artigos da revisão sistemática da literatura.....	57
Tabela 7 - Custo-efetividade das intervenções que levam à redução da hipertensão	59

Lista de Siglas e Acrónimos

ACE - Enzima conversora da angiotensina
ACC/AHA – American College of Cardiology/American Heart Association
AVC - Acidente vascular cerebral
CRP – Constituição da República Portuguesa
DAC - Doença arterial coronária
DCV - Doença cardiovascular
DNT – Doenças não transmissíveis
DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crónica
DRC - Doença renal crónica
ECG – Eletrocardiograma
EM – Enfarte do Miocárdio
EUA – Estados Unidos da América
GWAS - Estudos de Associação Ampla do Genoma
HDL-C - Colesterol da lipoproteína de alta densidade
HMOD - Hypertension-mediated Organ Damage
HTA - Hipertensão Arterial
HVE - Hipertrofia ventricular esquerda
I-MIBG - Metaiodobenzylguanidine
IC – Insuficiência Cardíaca
INSEF - Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico
JCI - Joint Commission International
LBS - Lei de Bases da Saúde
MRFIT - *Multiple Risk Factor Intervention Trial*
OMS - Organização Mundial da Saúde
PA – Pressão arterial
PAD - Pressão arterial diastólica
PAS - Pressão arterial sistólica
PCSK9 - Proproteína convertase subtilisina / cexina tipo 9
QALY - Quality-adjusted life year
RAAS – Sistema Renina- angiotensina-aldosterona
RCEI - Rácio de Custo-efetividade Incremental
RM – Ressonância Magnética
SNS - Sistema nervoso simpático
TC – Tomografia Computorizada

1. Introdução

A hipertensão arterial (HTA) constitui-se num sério problema de saúde pública. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que cerca de 1,13 mil milhões de pessoas no mundo tenham HTA, em que dois terços vivem em países com baixos rendimentos, e com um crescimento exponencial a nível global de 60% até 2025, além de cerca de 7,1 milhões de mortes anualmente.

A HTA em adultos com 18 anos ou mais é definida como a pressão arterial sistólica (PAS) de 140 mmHg ou superior e / ou a pressão arterial diastólica (PAD) de 90 mmHg ou maior a qualquer nível de pressão arterial (PA) em pacientes com o uso de anti-hipertensivos.

A HTA é diretamente responsável por 57% de todas as mortes por acidente vascular cerebral (AVC) e 24% de todas as mortes por doença cardíaca coronária (1). É o fator de risco mais potente para as doenças do cérebro, rins, coração e artérias periféricas, que podem ser fatais se não forem administradas eficazmente (2). É um assassínio silencioso porque a maioria dos pacientes é assintomática (3). Pelo menos, em 95% dos casos de HTA, as causas subjacentes exatas ainda são desconhecidas, mas acredita-se que sejam devidas a fatores genéticos e ambientais (2).

A relação linear positiva entre a HTA e o risco de doenças cardiovasculares tem sido reconhecido há muito tempo. Esta relação é forte, contínua, consistente, independente, preditiva e etiologicamente significativa para todos os indivíduos com e sem doença cardíaca coronária.

A maior parte da “hipertensão benigna” é primária. Quando é secundária, muitas vezes é relacionada à doença renal, ou menos frequentemente, ao estreitamento da artéria renal, geralmente por uma placa ateromatosa (hipertensão). Como também, pode resultar de doenças das glândulas suprarrenais, como o aldosteronismo, síndrome de *cushing*, feocromocitoma ou outros distúrbios. Vários determinantes desempenham um papel importante de condição hipertensiva e na causa de risco cardiovascular prematuro além da hipertensão PAS é mais difícil de controlar do que a PAD. A PAS precisa ser tão agressivamente controlada quanto a PAD (4).

A prevalência da HTA em Portugal, segundo o Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (5) é de 36,0%, em que se observaram valores mais elevados no sexo masculino (39,6%) e na faixa etária entre os 65 aos 74 anos (71,3%). O aumento da esperança média de vida, a mudança do estilo de vida da sociedade moderna e a não adesão à terapêutica,

quer por baixo poder económico, quer por falta de escolaridade contribuem drasticamente para a prevalência da HTA a nível mundial.

De igual modo, a avaliação custo-efetividade é um processo que tem como objetivo determinar, sistemática e objetivamente, a relação entre os custos e os benefícios que decorrem das intervenções preventivas (6). Neste aspeto, os estudos de custo-efetividade podem igualmente ser classificados como um instrumento de análise de valor das intervenções em saúde, isto porque os métodos procuram preencher uma grave lacuna entre as preferências e a ciência (7).

A avaliação de custo-efetividade é um processo que visa determinar, de forma sistemática e objetiva, a relação entre os custos e os benefícios decorrentes de intervenções preventivas. Os estudos de custo-efetividade também podem ser entendidos como um instrumento de análise de valor das intervenções em saúde uma vez que o método busca preencher uma lacuna existente entre as preferências e a ciência (8)(9). De um lado, encontra-se a subjetividade da preferência que o indivíduo ou a sociedade apresenta diante de duas opções excludentes entre si. De outro, encontra-se a objetividade e a reprodutibilidade da ciência, considerando que o custo de uma nova tecnologia precisa ser gerido. Na avaliação de custo-efetividade os custos são confrontados com os desfechos clínicos na intenção de entender o impacto de diferentes alternativas identificando-as com melhores efeitos do tratamento, em geral, em troca de um custo menor (10)(11)(12).

Sendo uma das principais causas de morte prematura em todo o mundo, a sua terapêutica engloba vários tipos de tratamentos farmacológicos e não farmacológicos que traduzem os resultados dos diferentes estudos de custo-efetividade e custo-benefício, de modo a proporcionar melhor tratamento, relacionando os custos com a efetividade do tratamento, ou seja, os Outcomes clínicos.

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão da literatura dos vários estudos sobre o tratamento da HTA, visando indicar quais as melhores relações custo-efetividade tanto na prevenção, como no tratamento farmacológico e não farmacológico.

1.1 - Definição e evolução médica/ diagnóstico

A hipertensão é um importante fator de risco modificável, e que aumenta de forma significativa e independente o risco de desenvolvimento de complicações cardiovasculares importantes, principalmente o enfarto de miocárdio. Por outro lado, um eficaz tratamento da hipertensão reduz substancialmente o risco de desenvolver este tipo de complicações (13).

As diretrizes europeias, publicadas em 2018, referem que a hipertensão é uma condição clínica caracterizada pela presença de valores de pressão arterial acima dos limites recomendados, sendo que os valores de PA devem ser direcionados para valores de 130/80 mmHg ou menos na maioria dos pacientes e em pacientes <65 anos, é recomendado que a PAS seja reduzida para uma faixa de PA de 120–129 mmHg (16).

O diagnóstico de hipertensão inclui a realização de uma avaliação completa que inclui uma história médica e física. A PAS é um forte preditor de doenças, mais do que a PAD em adultos >50 anos de idade (17).

A Diretriz de Hipertensão de 2017 inclui algumas novas estatísticas importantes. Sob a atualização, mais pessoas serão diagnosticadas com hipertensão - quase metade dos americanos adultos (46%), acima dos 32% no período anterior de definição. Mas quase todos esses novos pacientes podem tratar a sua hipertensão com mudanças no estilo de vida.

Especificamente, a diretriz atualizada significa que a maioria dos adultos negros tem hipertensão - 56% de mulheres e 59% dos homens - e homens negros agora tem a maior taxa de hipertensão; anteriormente, eram as mulheres negras. As taxas de hipertensão em todo o mundo, irão triplicar entre todos os homens dos 20 a 44 anos de idade, aumentando para 30%. Além disso, as taxas de hipertensão vão duplicar entre as mulheres com menos 45 anos de idade de 10% a 19%. A hipertensão também está presente em mais de 80% dos pacientes com fibrilação atrial, de longe a mais comum comorbidade independente da idade, 18 e 80% dos adultos com diabetes mellitus e hipertensão¹.

Um paciente com valor de PAD menor do que 90 mmHg e sangue sistólico, o valor da pressão >140 mmHg tem hipertensão sistólica isolada. Na verdade, existem muitas variações do índice normal que dependem de vários fatores.

A PA é definida como a pressão lateral exercida pelo sangue nas paredes dos vasos sanguíneos. A pressão de sangue no vaso sanguíneo depende de dois fatores, a distância do coração e a natureza do vaso sanguíneo (18).

A PA normal é de 120/80 mmHg e a PAS é a PA máxima durante a sístole ventricular – 120 mmHg. A PAD é a pressão mínima durante a diástole ventricular. É 80 mmHg, na faixa de 70 a 90 mmHg.

¹ Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2014.

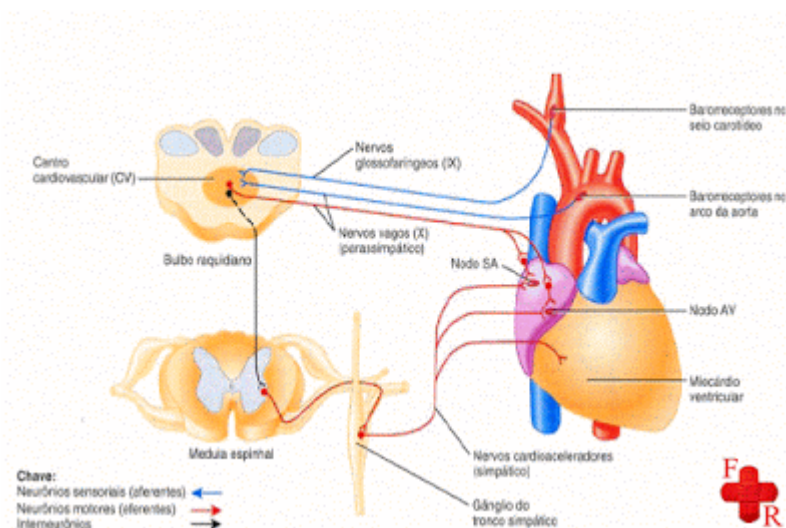


Figura 1 – Pressão arterial funcionalidade

A relação linear positiva entre a PAS e a PAD e o risco cardiovascular tem sido reconhecida desde há muitos anos. A PAS é muito difícil de controlar, mais do que a PAD.

A PA em adultos é arbitrária, é útil para as decisões de tratamento com base em diversos fatores. Embora, a hipertensão seja um problema de saúde comum, com consequências por vezes devastadoras, é muitas vezes assintomática. Uma pressão diastólica sustentada maior do que 90 mm Hg, ou uma pressão superior a 140 mmHg, é considerada HTA. Cerca de 90 a 95% da HTA é idiopática e compatível com a vida, a menos que um enfarte de miocárdio, AVC ou outra complicação possa advir (19).

A Tabela 1 fornece uma classificação da PA para adultos (18 anos ou mais). Esta classificação é para indivíduos que não estão a tomar medicação anti-hipertensiva e que não têm doença aguda e baseia-se na média de duas ou mais leituras de PA, pelo menos em duas ocasiões subsequentes.

Tabela 2 - Tipos de hipertensão

Categoria de pressão arterial	Pressão sistólica em mmHg	Pressão diastólica em mmHg
Normal	90-119	60-79
Pré-hipertensão	120-139	80-89
Estágio 1	140-159	90-99
Estágio 2	>160	>100
Hipertensão sistólica isolada	>140	<90

Está dividida em dois tipos:

- 1) Hipertensão primária (hipertensão essencial);

2) Hipertensão secundária (hipertensão não essencial).

A hipertensão primária resulta quando a PA é aumentada devido ao aumento da resistência periférica. E, divide-se em dois tipos, a hipertensão benigna e maligna. No caso da hipertensão benigna, existe um aumento moderado da PA com pressão sistólica de 200 mmHg e a pressão diastólica acima de 100 mmHg.

Na hipertensão maligna, a pressão sanguínea eleva-se para uma grande extensão de cerca de 250 mmHg de pressão sistólica e 150 mmHg de pressão diastólica. Esta situação, produz sintomas graves, como a doença renal, doença da retina e doença fatal.

Na hipertensão secundária, existem diferentes formas:

Hipertensão Cardiovascular

É produzida devido a:

- a) Aterosclerose - endurecimento e estreitamento dos vasos sanguíneos;
- b) Coartação do estreitamento da aorta.

Hipertensão renal

É produzido devido a:

- a) Estenose das artérias renais - estreitamento de uma ou ambas as artérias renais, de modo que a função renal prejudicada;
- b) Glomerulonefrite com inflamação das alças capilares nos glomérulos renais.

Hipertensão endócrina

Ocorre devido a:

- a) Feocromocitoma na medula adrenal;
- b) Hiperaldosteronismo - excesso de secreção de aldosterona do córtex adrenal, síndrome de Conn;
- c) Síndrome de Cushing - secreção excessiva de cortisona;

d) Gigantismo ou acromegalia - excesso de secreção da hormona de crescimento.

Hipertensão neurogénica

A hipertensão aguda pode ser causada por forte estimulação do sistema nervoso simpático.

a) Seção dos nervos *barorreceptores*;

b) Lesões em *tractus solitarius*;

c) Aumento da pressão intracraniana.

Importa salientar que a maioria das pesquisas indicou que os vasos sanguíneos naturalmente endurecem com a idade, perdendo a sua elasticidade (20). Os estudos em humanos e animais forneceu percepções notáveis sobre as relações existentes entre o cloreto de sódio (sal) e a PA. As evidências apontam para umnexo casual entre a ingestão alta de sal e o desenvolvimento de hipertensão, quando os rins são incapazes de excretar a quantidade ingerida de sódio, a menos que a pressão sanguínea aumente (21)(22).

A PA sistémica é caracterizada por pressão arterial persistentemente elevada nas artérias sistémicas. A PA é comumente expressa como a proporção da PA sistólica, ou seja, a pressão que o sangue exerce nas paredes arteriais quando o coração se contrai e a PA diastólica, ou seja, a pressão quando o coração relaxa. Os limiares de pressão arterial que definem a hipertensão dependem do método de medição.

Diversas etiologias podem estar subjacentes à hipertensão, sendo que a maioria dos pacientes tem hipertensão essencial ou primária altamente heterogénea com etiologia multifatorial do ambiente genético. Assim, uma história familiar positiva é uma ocorrência frequente em pacientes com hipertensão com a herdabilidade (uma medida de quanto da variação numa característica é devido à variação dos fatores genéticos) estimada entre 35 e 50% dos estudos (23).

Não obstante os estudos de associação do genoma (GWAS) identificaram ~120 loci que estão associados à regulação da PA e juntos explicam cerca de 3.5% da variância do traço (24)(25). Estes resultados estão a tornar-se cada vez mais importantes à medida que se procura por novos caminhos e novos biomarcadores para desenvolver as modalidades diagnósticas e terapêuticas mais atuais baseadas em marcadores de hipertensão na era da medicina de precisão (26).

A hipertensão é o fator de risco evitável mais comum para a doença cardiovascular, incluindo a doença cardíaca coronária, insuficiência cardíaca, AVC, infarto miocárdio, fibrilação atrial e doença arterial periférica que contribuem para a morte e invalidez em todo o mundo (27).

A prevenção e o tratamento bem-sucedidos da hipertensão são essenciais para a redução da carga de doenças e promover a longevidade na população mundial. No tratamento da hipertensão é importante considerar o risco de doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica de uma pessoa mais do que o nível de PA isolado, pois as pessoas com alto risco de DCV obtêm o maior benefício de tratamento para a redução de PA (28).

Clinicamente, a PA é determinada por vários parâmetros do sistema cardiovascular, incluindo o volume de sangue e débito cardíaco, ou seja, a quantidade de sangue bombeado pelo coração por minuto, bem como o equilíbrio do tônus arterial que é afetado tanto pelo volume intravascular como pelos sistemas neuro-humorais (29).

Importa referir que a manutenção dos níveis fisiológicos de PA envolve uma interação complexa de vários elementos de um sistema neuro-humoral integrado que inclui o sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), o papel dos peptídeos natriuréticos e o endotélio, o sistema nervoso simpático (SNS) e o sistema imunológico (Figura 2).

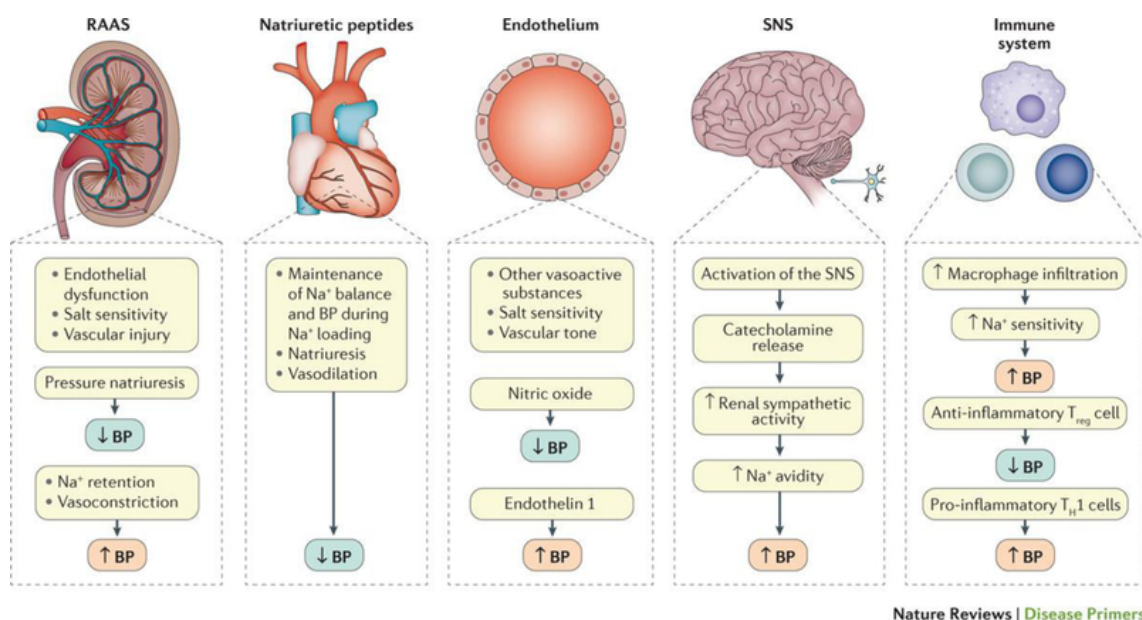


Figura 2 - Principais sistemas neuroendócrinos envolvidos na regulação da pressão arterial

O mau funcionamento ou a interrupção dos fatores envolvidos no controlo da PA em qualquer um destes sistemas pode conduzir direta ou indiretamente a aumentos na PA média, variabilidade da PA ou ambos ao longo do tempo, resultando em danos nos órgãos-

alvo, como exemplo, hipertrofia ventricular esquerda e doença renal crónica (DRC) e desfechos de DCV (29).

A tabela seguinte demonstra a classificação dos estágios de hipertensão de acordo com níveis de PA, presença de fatores de risco cardiovascular, mediada por hipertensão e danos a órgãos ou comorbidades.

Tabela 3 - Classificação dos estágios de hipertensão

Estágios de hipertensão	Outros fatores de risco, HMOD ou doença	Normal alto PAS 130-139 PAD 85-89	Grau 1 PAS 140-159 PAD 90-99	Grau 2 PAS 160-179 PAD 100-109	Grau 3 PAS 180 ou PAD 110
Estágio 1 (descomplicado)	Nenhum outro fator de risco	Baixo risco	Baixo risco	Risco moderado	Risco elevado
	1 ou 2 fatores de risco	Baixo risco	Risco moderado	Risco moderado para alto	Risco elevado
	>3 fatores de risco	Risco baixo para moderado	Risco moderado para alto	Risco elevado	Risco elevado
Estágio 2 (doença assintomática)	HMOD, grau DRC 3 ou diabetes mellitus sem dano de órgão	Risco moderado para alto	Risco elevado	Risco elevado	Risco muito elevado
Estágio 3 (doença estabelecida)	CVD estabelecido, DRC grau 4 ou Diabetes mellitus Com lesão de órgão	Risco muito elevado	Risco muito elevado	Risco muito elevado	Risco muito elevado

Em pessoas mais velhas, pessoas com diabetes ou pessoas com outras causas de hipotensão ortostática, a PA também deve ser medida 1 min e 3 minutos depois de levantar. A hipotensão ortostática é definida como uma redução na PAS de > 20 mmHg ou na PAD de > 10 mmHg dentro de 3 min de pé e está associada a um risco aumentado de mortalidade e eventos cardiovasculares (30).

1.2 - Epidemiologia: Situação em Portugal e na Europa

A prevalência média de HTA na Europa é de 44% enquanto nos Estados Unidos da América e Canadá situa-se entre os 30 e 27%, respetivamente. Este excesso de prevalência de HTA na Europa é associado a diferenças significativas na taxa de tratamento e controlo. Assim, no Canadá e EUA cerca de 23% dos hipertensos estão controlados, uma proporção que diminui para 8% nos países europeus (31)(32).

Nas últimas três décadas a população portuguesa tem sido referida como possuidora de um dos mais elevados níveis de tensão arterial média (33). Estima-se que a prevalência da HTA na população adulta portuguesa será de 42,1%, sendo que somente 39% dos doentes hipertensos medicados com fármacos anti-hipertensores e destes 28% estarão controlados (34)(35).

A HTA é um dos fatores de risco cardiovascular, que afeta 36% dos portugueses entre os 25 e os 74 anos (36).

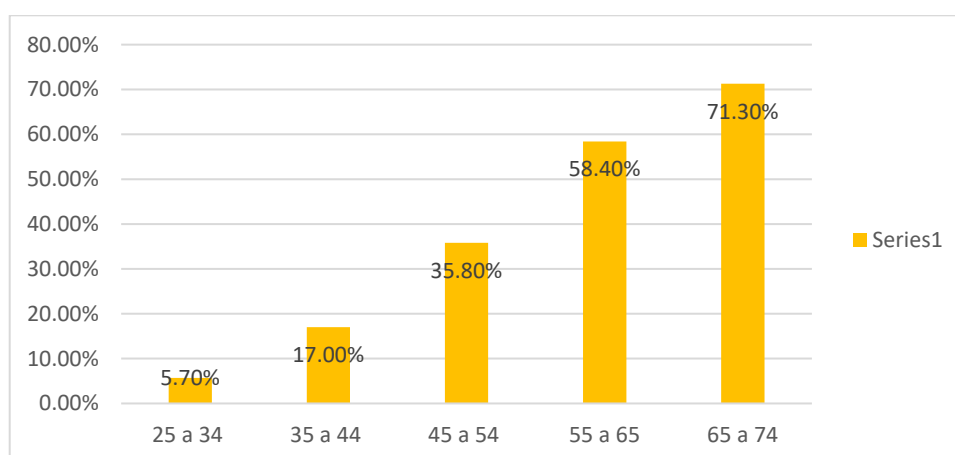


Gráfico 1 – Prevalência da PA em Portugal, por faixa etária, 2018

Fonte: (36)

É mais prevalente nos homens do que nas mulheres e aumenta com a idade, afetando mais de 71% dos portugueses na faixa etária dos 65-74 anos. Quanto ao colesterol total, são 63,3% os portugueses (25-74 anos) que apresentam níveis elevados.

Neste sentido, a prevalência da PA elevada mede o número de pessoas de alto risco, independentemente do tratamento e é o indicador utilizado na meta global das doenças não transmissíveis (DNT). No entanto, a PA tem uma associação linear com as DCV e DRC que

continua abaixo do limite para o sangue de elevada pressão, e o tratamento oferece redução do risco proporcional semelhante da PA.

Com base na PA do consultório, a prevalência global de hipertensão foi estimada em 1,13 mil milhões em 2015 (37), e com uma prevalência de mais de 150 milhões na Europa central e oriental. A prevalência geral de hipertensão em adultos está entre 30 e 45% (38), com uma prevalência padronizada de idade global de 24 e 20% em homens e mulheres respetivamente no ano de 2015 (37).

Esta prevalência de hipertensão é consistente em todo o mundo, independentemente do status de rendimento, ou seja, nas classes mais baixas, médias e países de rendimento mais alto (38).

A hipertensão torna-se progressivamente mais comum com o avanço da idade, com prevalência de > 60% em pessoas com idade >60 anos. A PA elevada foi o principal contribuinte global para a morte prematura em 2015, responsável por quase 10 milhões de mortes e mais de 200 milhões de anos de vida ajustados à deficiência. É importante referir que apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento nos últimos 30 anos a vida ajustada à deficiência atribuíveis à hipertensão aumentaram 40% desde 1990. O PAS > 140 mmHg é responsável pela maior parte da carga de mortalidade e incapacidade (70%) e o maior número de mortes relacionadas com a PAS por ano são devidos à doença cardíaca isquémica (4,9 milhões), AVC hemorrágico (2,0 milhões) e AVC isquémico (1,5 milhões) (39).

1.3 - Avaliação do Perfil e prevalência da Hipertensão Arterial

A hipertensão e a dislipidemia coexistem em 15 a 31% e são os dois principais fatores de risco para DCV e são responsáveis por mais de 80% das mortes em países de baixo ou médio rendimento. Estes fatores de risco têm um efeito adverso no endotélio vascular, o que resulta em aterosclerose aumentada, resultando em DCV (40).

As anormalidades nos lípidos séricos os níveis podem ser reconhecidos como um importante fator de risco de DCV modificável e foi identificado como um fator de risco para a hipertensão essencial, dando origem ao termo hipertensão e dislipidemia.

A hipertensão não é um mero determinante do dano do sistema cardiovascular, e a probabilidade de hipertensão em doentes com PA não controlada, para desenvolver os danos nos órgãos são marcadamente afetados por fatores de risco coexistentes. Entre estes, as lipoproteínas estão fortemente implicadas no processo aterosclerótico e influenciam

grandemente o impacto da hipertensão no desenvolvimento de lesão de órgão alvo e, portanto, da morbidade e mortalidade cardiovascular (41).

Além de que, existe um conjunto de estudos em relação à variabilidade dos parâmetros hematológicos em doentes com hipertensão e indivíduos normotensos. A fisiopatologia da hipertensão é multifatorial e é afetada pela hiperatividade simpática, contribuindo para mudanças em parâmetros hematológicos como o hematócrito, viscosidade e hipercoagulabilidade de sangue. Estes fatores variam a cinética do fluxo sanguíneo atuando como fator de risco contributivo para doenças coronárias das artérias, AVC cerebral e tromboembolismo (41)(42).

Nas últimas décadas, o papel do SNS, no desenvolvimento e manutenção da PA, foi analisada exaustivamente e foi identificado que a estimulação simpática do coração, vasculatura periférica e rins, resultam no aumento da resistência vascular, além da retenção de líquidos que é importante no desenvolvimento e manutenção da doença (43).

Diversos estudos demonstraram evidência da hiperatividade simpática, documentando aumentos de norepinefrina em doentes com hipertensão, confirmando que a atividade é um componente central na fisiopatologia desta doença. O SNS renal é um sistema importante no desenvolvimento e manutenção da hipertensão afetando a PA via eferente e aferente. A via eferente transporta os sinais do SNS para o rim e aumenta a renina ativando o sistema RAAS e aumento o sódio e a retenção de água, resultando no aumento dos volumes de circulação e como consequência o aumento da pressão arterial (44).

O processo de via eferente diminui igualmente o fluxo sanguíneo renal e aumenta a perfusão, o rim ativa a via aferente que transporta os impulsos para o SNS aumentando a atividade simpática e mantendo assim, as altas pressões sanguíneas.

O sistema RAAS desempenha um papel importante na manutenção das pressões sanguíneas normais e é ativado por mecanismos duplos, estimulação do SNS e aglomeração sob perfusão. Estes estímulos desencadeiam a libertação de renina do aparelho justaglomerular que converte o angiotensinogénio em angiotensina I inativa, que é posteriormente cortada pelo endotélio ligado à enzima conversora de angiotensina (ACE) em angiotensina II, o componente ativo desta cascata e um vasoconstritor potente (45).

Nas suas diretrizes conjuntas atualizadas sobre o diagnóstico e tratamento da HTA, Williams et al. (46), a Sociedade Europeia de Cardiologia e a Sociedade Europeia de Hipertensão mantêm o valor limite de = 140/90 mmHg para a definição de pressão alta quando medida no consultório médico. Devem ser efetuadas pelo menos três medições em

vários dias, com 1 a 2 minutos entre as medições e com uma pausa de 3 a 5 minutos antes de a PA ser medida com o doente sentado. As condições ideais para a medição da pressão arterial devem ser mantidas.

Um doente com hipertensão motivada pela bata branca apresenta regularmente a PA elevada no consultório médico, mas valores normais quando medidos em casa. A prevalência deste fenómeno na população geral é de aproximadamente 13% (47). O risco a longo prazo de eventos cardiovasculares pode ser ligeiramente maior em pessoas com hipertensão da bata branca do que em pessoas sem esta (48).

Por outro lado, a hipertensão mascarada é a situação em que os valores medidos da PA são normais no consultório médico, mas elevados em casa. Esta situação é mais comum em pessoas jovens, homens fumadores, pessoas com sobrepeso ou diabéticas e os que sofrem de ansiedade e stress (49).

De acordo com Jordan et al. (48) cerca de 10 a 15% das pessoas com hipertensão apresentam hipertensão secundária devido a uma causa potencialmente tratável e se a história e a avaliação diagnóstica sugerirem esta possibilidade, a avaliação complementar direcionada deve ser realizada. O doente deve ser questionado sobre a ingestão de substâncias que aumentam a PA, incluindo alcaçuz, anfetaminas, cocaína, anticoncepcionais orais, glicocorticóides, anti-inflamatórios não esteroidais, eritropoietina e ciclosporina. Drogas anti-cancro, particularmente inibidores da angiogénese e inibidores da tirosina quinase, também podem elevar a PA.

Tabela 4 - As causas, prevalência, perfil e avaliação diagnóstica da hipertensão secundária

Causas	Prevalência	Avaliação diagnóstica primária	Teste confirmatório
Hiperaldosteronismo	1,4% - 10%	Testes de laboratório Quociente de aldosterona-renina e concentração absoluta de aldosterona no soro	<ul style="list-style-type: none"> • Teste de tolerância ao cloreto de sódio • TC ou ressonância magnética das glândulas adrenais • Amostragem venosa adrenal seletiva
Síndrome de Cushing	0,5%	Cortisol na amostra de urina de 24 horas	Teste de supressão de dexametasona
Feocromocitoma	0,2 a 0,5%	Metanefrinas no plasma	<ul style="list-style-type: none"> • TC ou RM do abdómen • cintilografia com ¹²³I-MIBG

Análise dos custos associados às terapêuticas da hipertensão

Doenças do parênquima renal	1,6 a 8,0%	Ultrassom renal Urinalise	Exame detalhado para doença renal
Estenose da artéria renal	1 a 8%	Ultrassom duplex dos rins e artérias renais	TC ou ressonância magnética com contraste das artérias renais
Estenose de istmo aórtico	<1%	Diferença de pressão arterial entre braço direito e esquerdo e ecocardiografia de membros superiores e inferiores	TC ou ressonância magnética com contraste da aorta torácica

De acordo com a recomendação atual, quanto maior o risco cardiovascular geral do paciente, mais rigorosamente a PA deve ser controlada e o tratamento medicamentoso mais precoce deve ser iniciado.

O calibre dos vasos sanguíneos é determinado por dois fatores físicos antagonistas, a pressão de distensão transmural e a tensão de atuação tangencial na parede vascular. De salientar que, no estado de equilíbrio, a relação entre dois fatores e o diâmetro é definida pela Lei de Laplace, segundo a qual o menor diâmetro é a pressão necessária para fechar o vaso. É por esta razão que o esfíncter pré-capilar começa a contrair-se e a sua translucidez diminui (a espessura da parede aumenta) e aumenta a tendência do esfíncter de fechar o vaso.

A regulação direta da PA é fornecida através de três reflexos:

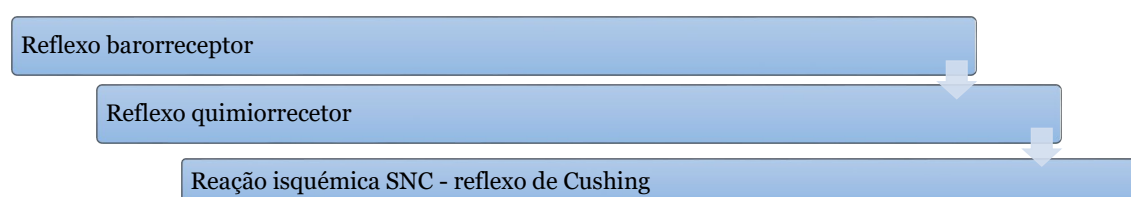


Figura 3 - Regulação direta da Pressão Arterial

Os mecanorreceptores estão situados no seio carotídeo, arco aórtico, artérias pulmonares e menos frequentemente noutras grandes artérias na parte superior do tórax. Qualquer aumento da pressão arterial estimula os mecanorreceptores e estes irão deprimir a atividade do centro vasomotor, que é seguido pela redução do tônus simpático, resulta numa vasodilatação periférica, diminuindo a atividade cardíaca e a normalização da pressão arterial. Pode ser alcançado um efeito oposto quando existe uma diminuição da pressão sanguínea (50).

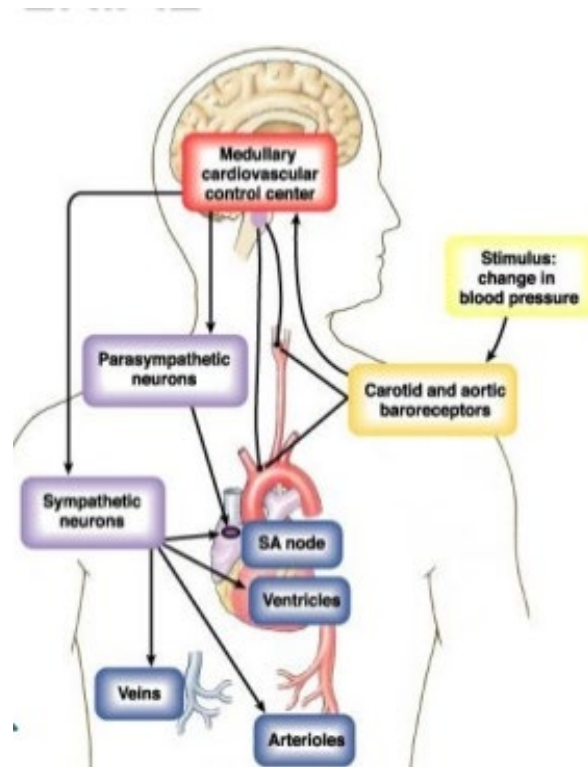


Figura 4 – Papel dos mecanorreceptores

Os quimiorreceptores reagem, geralmente, a mudanças na pO_2 do sangue que flui em direção à aorta e aos corpos carotídeos, que exercem a sua ação sobre a PA que varia entre os 40 e os 100 mmHg. Quando se dá a diminuição do fluxo sanguíneo, há uma diminuição no suprimento de oxigênio e conseqüente condução da atividade (51).

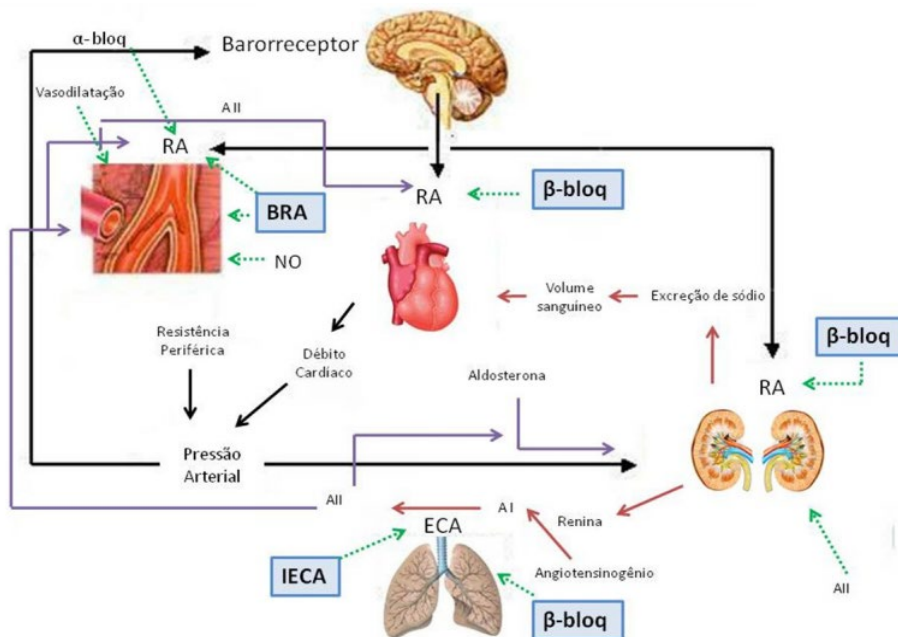


Figura 5 – Papel dos quimiorreceptores

A reação do SNS à isquemia é um mecanismo defensivo contra o extremo de pressão arterial. É um mecanismo que garante um adequado fluxo sanguíneo para o cérebro. Quando a pressão sanguínea diminui, o centro vasomotor sofre e começa a ser exclusivamente ativo. Começa a enviar os impulsos vasoconstritores simpáticos para os vasos e impulsos aceleradores cardíacos para o coração. Este mecanismo é ativado somente quando a pressão arterial cai abaixo de 60 mmHg (52).

1.4 - Tratamento

1.4.1 - Prevenção Primária

A hipertensão como uma doença poligênica complexa apresenta genes ou combinação de genes que a influenciam. Diversas formas monogênicas de hipertensão como o aldosteronismo por glucocorticoides, síndromes de Liddle e Gordon, e outras foram identificadas nas mutações monogênicas, as quais explicam a fisiopatologia da hipertensão (24).

As variantes genéticas comuns que influenciam a PA foram identificadas em mais de 300 loci genéticos independentes. No entanto, estas variantes genéticas possuem efeitos na ordem de apenas 1,0 mmHg e 0,5 mmHg PAD por alelo que aumenta a PA. Isoladamente, estas variantes genéticas explicam cada uma <0,1% dos fenótipos da PA e, coletivamente <3.5% da variância total da PA (23)(24).

Como a hipertensão primária é uma condição altamente hereditária, as variantes genéticas explicam apenas uma fração minúscula da variação fenotípica e do risco de doença. A ausência da herdabilidade é a diferença entre a variância fenotípica estimada e observada (53). Alguns estudos recentes sugeriram que a ausência de herdabilidade na hipertensão pode ser devido a eventos patológicos durante a vida embrionária, fetal e pós-natal precoce, tendo efeitos persistentes na homeostase das DCV e, assim aumentar o risco destas doenças, com o avançar da idade (54).

Embora a predisposição genética para a hipertensão não seja modificável e transmita risco de DAC ao longo da vida, o risco de hipertensão é amplamente evitável devido a um conjunto de fatores ambientais, estilos de vida importantes. Os mais importantes destes fatores, que muitas vezes são introduzidos gradualmente na infância e no início da vida adulta, são o ganho de peso que leva à obesidade, dieta não saudável, ingestão excessiva de sódio na dieta e ingestão inadequada de potássio, atividade física insuficiente e consumo de álcool (55)(56).

A primeira revisão sobre os efeitos do álcool na PA foi efetuada há várias décadas, e demonstrou uma redução média da PAS de 31mmHg, quando houve uma redução do consumo de álcool (57).

As mulheres e os homens metabolizam o álcool de forma distinta devido às diferenças na distribuição da gordura corporal, tamanho corporal e solubilidade ao álcool. Roerecke et al. (58) efetuaram uma revisão sistemática com o intuito de avaliar os efeitos de uma redução no consumo de álcool e a hipertensão. Esta revisão incluiu 36 estudos com 2865 participantes (2464 homens e 401 mulheres). Assim, nas pessoas que bebiam dois ou menos bebidas por dia, a redução no álcool não foi associada a uma redução significativa na pressão sanguínea, no entanto, nas pessoas que bebiam mais do que duas bebidas por dia, a redução do consumo de álcool esteve associada a uma diminuição dos níveis de PA.

Existem relações semelhantes entre o consumo de álcool e de tabaco e os níveis de triglicéridos, uma gordura no sangue que tem sido associada ao risco de doença coronária nalguns estudos (59).

A outra gordura (isto é, lipídeo) mais intimamente associada com o consumo de álcool é o colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C), que aumenta com a maior ingestão de álcool. O HDL-C está envolvido com o transporte reverso do colesterol, o processo de retorno do colesterol aos tecidos periféricos de volta para o fígado, e a níveis mais elevados de HDL-C estão fortemente relacionados com o risco de infarto do miocárdio (60)(61).

Dadas as conexões do álcool com o HDL-C, acredita-se que o HDL-C seja responsável por metade do aparente benefício do consumo de álcool no risco de doença cardiovascular. Embora a ingestão de álcool seja o fator de estilo de vida mais estreitamente correlacionado com os níveis de HDL-C ao nível populacional, o tabagismo também está correlacionado com o HDL-C, mas na direção oposta (62)(63).

Não só a frequência e o número de doses de álcool por ocasião, mas também se o consumo é com as refeições, pode ter uma influência sobre a hipertensão. A ingestão de álcool fora das refeições aumenta a probabilidade de hipertensão e está associada ao aumento da PA em normotensos (64)(65). Assim, reduzindo a ingestão de álcool, diminuindo a quantidade de álcool bebido ou escolhendo as bebidas com menores concentrações de álcool, reduz consistentemente os níveis de PA (66).

O consumo de cigarros e outros produtos de tabaco, bem como a exposição ao fumo é responsável por cerca de cinco milhões de mortes por ano, principalmente em países

pobres. É o risco modificável mais importante para a doença arterial coronariana (DAC), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e hipertensão.

Existe uma multiplicidade de mecanismos relacionados com a hipertensão que levam ao desenvolvimento de isquemia miocárdica. Estes atuam para levar a uma desigualdade entre o transporte e o consumo de oxigênio pelo miocárdio.

A hipertensão é um importante fator de risco para a aterosclerose e, particularmente, na doença coronária. A redução do lúmen das artérias coronárias por placas ateromatosas reduz o fluxo sanguíneo do miocárdio favorecendo a isquemia. Estas placas podem quebrar e formar êmbolos periféricos ou trombos in situ por meio de agregação plaquetária que é responsável pelas síndromes coronárias agudas (17).

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é um dos importantes fatores para a doença coronária e morte súbita, independentemente do nível de PA. Este é o caso em que a hipertrofia ventricular esquerda é diagnosticada por ECG ou ecocardiografia (Figura 6).

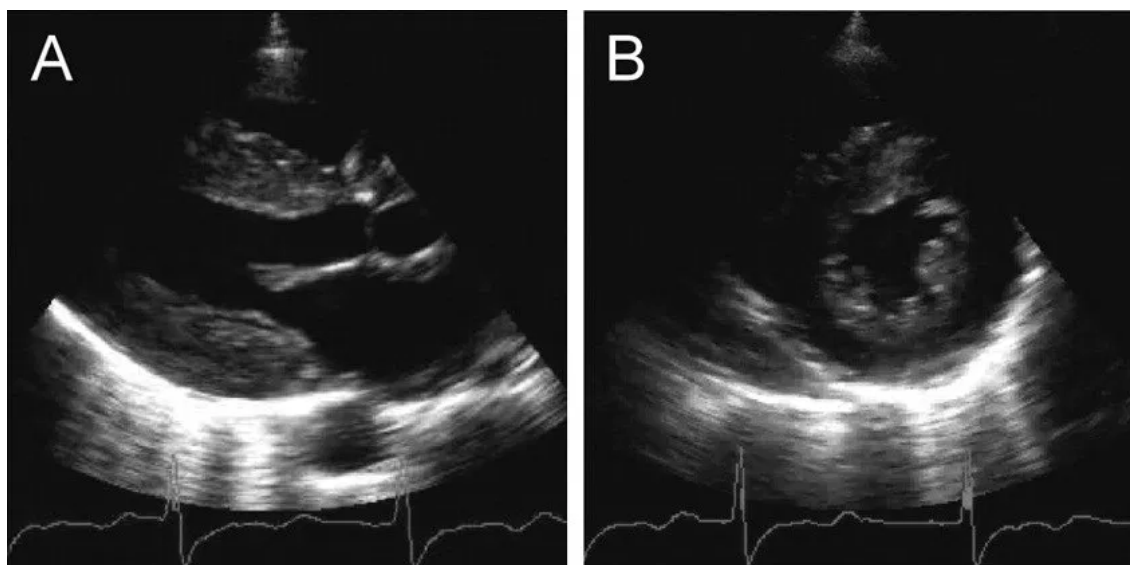


Figura 6 -Hipertrofia ventricular esquerda

Neste caso existe uma área anormal no ventrículo esquerdo que aparece como uma protuberância que distorce a forma da câmara na sístole e na diástole.

A HVE reduz a reserva de fluxo coronário e favorece o desenvolvimento de arritmias ventriculares. Esta redução de fluxo coronário é secundária a modificações estruturais e funcionais do miocárdio e nas artérias, bem como nas anomalias no controlo de fluxo de sangue coronário. Esta patologia está associada à função diastólica do ventrículo esquerdo que leva a uma queda na perfusão do miocárdio. Além de que a HVE é responsável pela

disfunção dos mecanorreceptores no ventrículo esquerdo, levando assim a anomalias no tônus vascular coronário.

Em pacientes com PA normal o risco de ter uma hipertrofia ventricular esquerda é de 1,3 a 1,6%, enquanto com hipertensão leve (PAS 140 mmHg – 160 mmHg), o risco é de 2,7% a 5,6% e com hipertensão (pressão arterial sistólica > 180 mmHg), o risco é de 11,8% a 18,8% (67).

Alguns estudos têm analisado as diferenças de gênero no desenvolvimento de HVE em pacientes hipertensos com ou sem insuficiência cardíaca concomitante. As diferentes definições e critérios da prevalência de HVE varia amplamente na população geral (68).

1.4.2 - Tratamento Farmacológico

Para além da implementação de modificações no estilo de vida, a terapia medicamentosa continua a ser a pedra angular na manipulação do doente hipertenso, com a finalidade de diminuir a PA para parâmetros recomendados e prevenir a ocorrência de eventos cardiovasculares incapacitantes (69).

A redução da PA com medicamentos anti-hipertensivos demonstrou ser eficaz na prevenção de eventos cardiovasculares em todas as formas de hipertensão, incluindo a hipertensão diastólica isolada, hipertensão sistólica-diastólica combinada e hipertensão sistólica isolada, comum em pacientes idosos (70)(71).

Atualmente é reconhecido que os benefícios do tratamento anti-hipertensivo se devem principalmente à redução da PA em si, e são amplamente independentes das propriedades específicas dos medicamentos utilizados. Assim, quando comparados com os grupos placebo, todas as classes de anti-hipertensivos são acompanhadas por reduções significativas dos eventos cardiovasculares maiores, desde que baixem a PA.

No entanto, em algumas condições específicas e para alguns resultados clínicos existem diferenças relevantes entre as classes de medicamentos. Este aspeto foi confirmado em várias metanálises, como a mais recente de Thomopoulos et al. (69) que analisaram todos os ensaios clínicos randomizados publicados (72)(73). Nesta fase deve-se reconhecer que as classes de medicamentos nem sempre foram comparadas com todas as outras classes e que as comparações muitas vezes não são diretamente entre duas classes, mas sim entre os dois regimes de tratamento.

Os diuréticos têm sido a base de tratamento anti-hipertensivo desde os anos 1970. Estes são utilizados na prevenção vascular cerebral e doença arterial coronária e são particularmente eficazes na redução do risco de insuficiência cardíaca. Diversos grupos de diuréticos podem ser utilizados no tratamento da hipertensão, ou seja, hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida, antagonistas da aldosterona.

Do mesmo modo, nos últimos anos os diuréticos, como a clortalidona ou indapamida, foram utilizadas como preferência aos diuréticos tiazídicos convencionais, como a hidroclorotiazida.

Numa revisão sistemática foi sugerido que a clortalidona é superior à hidroclorotiazida na prevenção de eventos cardiovasculares (74).

Num outro estudo que envolveu 29.873 doentes hipertensos mais velhos, a clortalidona não foi associada a menos eventos cardiovasculares adversos ou mortes do que a hidroclorotiazida. No entanto, foi associado a uma maior incidência de hospitalização com hipocaliemia ou hiponatremia (75).

No estudo MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*), a clortalidona e a hidroclorotiazida não foram comparadas por alocação aleatória, e a clortalidona foi frequentemente usada em doses mais altas do que a hidroclorotiazida (76).

Não obstante, a Indapamida foi considerada mais eficaz na redução da PA e menos efeitos colaterais metabólicos do que a hidroclorotiazida numa revisão sistemática de 14 estudos comparando hidroclorotiazida com indapamida e clortalidona na potência anti-hipertensiva ou efeitos metabólicos (77)(78).

De acordo com Burnier, Polychronopoulou e Wuerzner (79), os antagonistas de cálcio foram classificados de diferentes formas, os mais amplamente utilizados baseiam-se nas diferenças estruturais que distinguem o diltiazem, verapamil e dihidropiridinas. Assim, a principal diferença entre as diidropiridinas e não diidropiridinas reside na sua seletividade cardíaca e vascular.

Existem várias gerações de antagonistas de cálcio dihidropiridina que foram desenvolvidas, sendo que os últimos têm maior seletividade vascular e um perfil de tolerabilidade melhorado. Atualmente, o maior grupo de antagonistas de cálcio utilizados na manipulação da hipertensão é representado pelas diidropiridinas. A tabela seguinte demonstra as várias gerações de antagonistas de cálcio.

Tabela 5 - As várias gerações de antagonistas de cálcio

Classe	Nome	Meia-vida	Indicação clínica
Fenilalquilamina	Verapamil	6 – 8	Hipertensão, angina de peito
	Formas de liberação lenta	12 – 24	Disritmias atriais
Benzotiazepina	Diltiazem	6 – 12	Hipertensão, angina de peito
	Formas de liberação lenta	18 – 24	Disritmias atriais
Dihidropiridinas			
Primeira geração	Nifedipino	0.2 – 1	Hipertensão, angina de peito
	Formas de liberação lenta	Até 24	
Segunda geração	Nicardipina	6 – 8	Hipertensão
	Forma de liberação lenta	8 – 12	
	Isradipino	8 – 12	Hipertensão
	Forma de liberação lenta	12 – 18	
	Felodipino	11 – 16	Hipertensão
	Amlodipina.	>44	Hipertensão

De salientar que como o verapamil tem um efeito vasodilatador mais fraco do que o diltiazem e as dihidropiridinas, o seu uso na hipertensão é menos comum, embora alguns estudos com este agente tenham sido realizados e o medicamento tenha uma indicação reconhecida para o tratamento da hipertensão (80)(81).

1.4.3 - Tratamento Não Farmacológico

As intervenções não farmacológicas podem ser utilizadas isoladas antes de iniciar a terapia farmacológica ou em combinação após esta terapia. As modificações do estilo de vida podem ajudar a reduzir o uso de medicamentos. Até ao momento, diversos estudos foram realizados para identificar a correlação entre as diferentes intervenções não farmacológicas e a hipertensão.

Um estudo foi conduzido em 6.779 pacientes hipertensos, e as mudanças alcançadas na PAS foram 5,4 mmHg de redução para comportamento, aconselhamento, redução de 3,5 mmHg para modificações dietéticas, redução de 11,4 mmHg para melhoria da atividade física, e redução de 6,4 mmHg para intervenções múltiplas (82). Este estudo provou que o estilo de vida afeta diretamente o nível de PA. Essas mudanças no estilo de vida incluem aumento da atividade física, melhor dieta, peso saudável, evitar fumar e limitar consumo de álcool (39)(82).

No entanto, uma abordagem multifatorial é necessária para controlar a hipertensão por meio de intervenções não farmacológicas. No estudo de Sajid et al. (83) foram revistas as intervenções não farmacológicas: (1) modificações dietéticas, (2) dietas e restrição de sódio, (3) suplemento de potássio e magnésio, (4) aumento da ingestão de Ca^{+2} , (5) minimização

da ingestão de álcool, (6) peso corporal e exercício, (7) efeito combinado de perda de peso e restrição de Na⁺, e (8) redução fisiológica, stress e ansiedade.

De acordo com os autores, nas modificações dietéticas, os hábitos alimentares estão diretamente ligados para hipertensão. Os estudos provaram que uma dieta rica em fibras e laticínios, baixo teor de Na⁺, rico em K⁺ e Mg⁺² e rico em ácidos gordos polinsaturados é benéfico para a prevenção e tratamento da hipertensão (84).

As diretrizes clínicas atuais recomendam as modificações no estilo de vida, como tratamento inicial na fase de pré-hipertensão e em combinação com tratamentos farmacológicos em todas as outras fases da hipertensão para melhor gestão de hipertensão (85)(86).

Apesar de todas as descobertas positivas para os efeitos benéficos das modificações dietéticas, os profissionais de saúde ainda não sabem quais as abordagens para recomendar. Tem sido observado que indivíduos em dieta vegetariana têm menos probabilidade de desenvolver hipertensão e outras DCV (83)(87).

1.5 - Avaliação Económica

Os estudos económicos da saúde fornecem informações aos tomadores de decisão para o uso eficiente dos recursos disponíveis para maximizar os benefícios para a saúde. A avaliação económica é uma parte da economia da saúde e uma ferramenta para comparar custos e consequências de diferentes intervenções. A avaliação de tecnologia em saúde é uma técnica de avaliação económica adaptada por países desenvolvidos

A classificação tradicional de avaliação económica inclui a minimização de custos, análise custo/efetividade, análise de custo/utilidade e análise de custo/benefício. Tem existido alguma incerteza na condução destas avaliações económicas devido a alguma hesitação em relação à adoção das suas diretrizes (88)(89).

O objetivo de qualquer intervenção de saúde é melhorar a saúde com medidas preventivas disponíveis, tratamentos e procedimentos médicos. A variação na prestação de serviços de saúde num determinado país, em associação com o aumento dos gastos em saúde, acentua a necessidade de utilização eficaz dos cuidados de saúde e recursos (90).

Embora a economia em geral disponibilize uma estrutura específica para ampliar os recursos escassos entre os concorrentes, a economia da saúde lida especificamente com a

melhoria na área da saúde. Esta é um ramo da economia que analisa e avalia as questões relacionadas com a eficiência, eficácia e valor dos recursos em saúde e cuidados (91).

Neste contexto, os usos potenciais da avaliação económica incluem o desenvolvimento de listas públicas de reembolso, negociação de preços, desenvolvimento de diretrizes de prática clínica e comunicação com os prescritores (92). Estas avaliações são importantes para compreender os aspetos económicos da saúde e doença, bem como as limitações para a aquisição de cuidados de saúde adequados (90).

1.6 - Conceitos Básicos

Um serviço de saúde depende geralmente de tecnologias complexas dirigido para fins médicos e de saúde pública. O desenvolvimento e a adoção destas tecnologias são dispendiosos, o que levou a um aumento dos custos de cuidados de saúde. Além de que, a avaliação económica integra a avaliação da tecnologia da saúde, que se tornou cada vez mais importante como uma ferramenta de avaliação e comparação dos benefícios da saúde e custos de diferentes tratamentos (91).

“A avaliação económica é uma abordagem racional para informar decisões sobre o que as tecnologias ou intervenções devem ser priorizadas sobre outras para maximizar o valor em saúde (e em outros lugares)” (93).

A saúde pode ser contextualizada como um produto imediato, no sentido de ser um meio para um fim: a melhoria da saúde. Para priorizar e alocar os recursos escassos de forma eficiente, é necessária uma ferramenta analítica que tenha a capacidade de colocar em perspetiva os custos e os benefícios de implementar um projeto em vez de outro, criando assim uma base para a tomada de decisão (94).

A avaliação económica representa uma ferramenta analítica para a tomada de decisão porque envolve um lado do custo e um lado do benefício, que estão a ser avaliados em relação entre si. Além de que, o custo marginal e não o custo médio é determinado porque este surge devido à produção de uma unidade extra, ou seja, o custo de margem é mais importante. Do lado do benefício, é constituído pela utilidade, o valor do resultado de saúde que pode ser recebido para o único doente, bem como os parentes dos doentes (92).

Em sistemas de saúde com financiamento público, os recursos limitados restringem a prestação de todas as intervenções disponíveis em cada situação para todos que necessitam. As escolhas devem ser efetuadas entre as intervenções eficazes dos cuidados de saúde, e a decisão de financiar (95).

De acordo com Kumar (96) as avaliações económicas em diferentes tipos de decisões surgem quando as decisões como o tratamento de drogas, programas de saúde, investimentos em novas tecnologias ou pesquisa e semelhanças e diferenças entre os diferentes tipos de tomada de decisão. Assim, a avaliação económica é constituída de três tipos de avaliação:

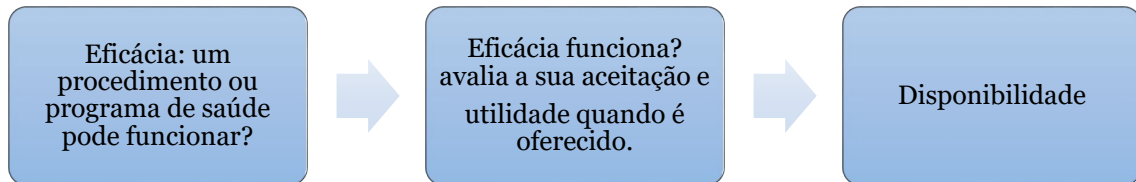


Figura 7 – Três tipos de avaliação económica

Para estabelecer a eficácia e a segurança de um fármaco, os ensaios clínicos randomizados são o critério padrão para demonstrar a eficácia, sob condições ideais. As análises de custo-efetividade fornecem a base para definir a acessibilidade e, são geralmente em resultados de ensaios clínicos, embora estes estudos podem não prever benefícios. São análises devem ser complementadas por análises de custos com base em bancos de dados de resultados de saúde, de forma a que a utilização de recursos seja mais bem elucidada (97)(98).

Apesar da prevalência da avaliação económica nos estudos de serviços de saúde, o seu uso não é uma prática padrão na avaliação de estratégias de implementação. As revisões recentes revelaram menos de 60 estudos sobre a eficiência das estratégias de implementação de orientações de prática clínica (99), sem nenhum progresso substancial desde o ano 2008. O número de avaliações económicas contrasta fortemente com o número de estudos sobre estratégias de implementação que avaliam somente o seu efeito na mudança de comportamento e resultados de saúde (100).

Alguns autores seguem a definição de Drummond, ou seja, O'Reilly et al. (101) referem que a avaliação económica da saúde é uma análise sistemática e comparativa de decisões concorrentes ou cursos alternativos de ação em termos dos seus custos e as suas consequências (benefícios para a saúde).

As estratégias e programas comprovados evoluíram para influenciar a adoção de métodos de prestação de cuidados de saúde baseados em evidências (102). Os exemplos incluem a auditoria e o feedback, educação, incentivos financeiros e regulamentação. A eficácia das estratégias de mudança de prática no mundo real foi analisada em ambientes específicos de saúde pública, como as escolas, locais de trabalho e unidades de saúde e demonstrou ser fundamental para melhorar os resultados de saúde (103).

Em economia, o valor dos recursos é medido em termos do seu custo de oportunidade, ou seja, o valor dispensado de um uso alternativo. As intervenções de implementação competem pelos mesmos recursos que outras intervenções, e identificar, medir e valorizar os recursos direcionados para a implementação em conjunto com uma avaliação da eficácia, informa o valor derivado do investimento na eficiência geral dos serviços de saúde (104).

No que respeita às intervenções de implementação, foi demonstrado no estudo de Reeves et al. (105), que a aplicação da avaliação económica às estratégias de implementação que visam a mudança da prática clínica não é de rotina. Quando realizados, a qualidade metodológica é variável. Não se sabe ao certo se as avaliações económicas foram aplicadas às intervenções de implementação de saúde pública.

Em comparação com as avaliações económicas de intervenções clínicas de saúde, o conjunto de possíveis custos e efeitos associados com as intervenções de implementação é considerado mais amplo (106).

1.7 - Pertinência da avaliação custo/benefício

A saúde pública e privada não é somente uma questão de cuidados médicos, mas de todo o ambiente em que os profissionais trabalham e vivem. Não representa apenas uma questão de oportunidades para melhorar a saúde, mas igualmente de efetuar escolhas eficientes entre estas oportunidades.

A análise custo-efetividade tem sido aplicada principalmente nas intervenções no setor da saúde e como uma orientação útil. Os objetivos de saúde e da análise de custo-efetividade visam identificar os investimentos que mais contribuem para uma melhor saúde e um melhor cuidado, tendo como base o custo (107).

Nos últimos anos, houve um conjunto de avanços metodológicos nesta área que foram desenvolvidos através de ferramentas práticas, incluindo o custo-eficácia e a análise custo-benefício (108)(109). A maior parte dos estudos descreve estas ferramentas e utiliza exemplos de países de alto, médio e baixo rendimento para demonstrar como estas podem ser utilizadas para gerar novas informações úteis para tomada de decisões sobre os impactos e compensações da equidade na saúde (110)(111).

Implícita ou explicitamente, todos os estudos de análise custo-benefício já integram julgamentos de valor social sobre a equidade, como exemplo no objetivo e decisões metodológicas sobre opções de política relevantes e compradores, quais os custos e a medição dos efeitos, como comparar custos e efeitos de diferentes tipos, como agregar

custos e efeitos das diversas pessoas e organizações (112)(113)(114). Assim, estes julgamentos de valor raramente são mencionados em estudos aplicados de custos/benefício ou nos relatórios de avaliação de saúde, mas são amplamente debatidos em livros didáticos, documentos de orientação de métodos e outra literatura de base (115).

De salientar que, o objetivo da política que sustenta a avaliação custo/benefício convencional pode ser pensada como um objetivo de equidade em saúde, ou seja, o objetivo quase utilitarista de maximizar a saúde total da população em geral (116).

Neste sentido, a avaliação custo/benefício compara os custos e os efeitos de duas ou mais opções políticas mutuamente exclusivas e, para facilitar a comparação entre as políticas de diferentes áreas de doenças com diversos impactos distintos na mortalidade e morbidade, os efeitos na saúde são frequentemente medidos através do uso de um índice de resumo composto de saúde como o ano de vida ajustado pela qualidade ou ajustado pela deficiência. Estes aspetos permitem a eficácia comparativa de programas a serem avaliados em termos individuais e de saúde ao nível da população (117).

Cada benefício atribuído a um programa deve ser avaliado em relação aos recursos de atividades alternativas. Num sistema público de saúde, com uma rede fixa de orçamento, algumas atividades correspondem às alternativas dos programas de saúde que teriam produzido benefícios como um teste para identificar se irá melhorar a saúde total. A relação custo-eficácia pode então ser definida como um teste para identificar se um programa pode melhorar os serviços de saúde na sua totalidade.

Uma política económica tem um impacto líquido positivo na saúde porque os seus ganhos superam as perdas de saúde que resultam da mudança de despesas longe de outros programas de saúde. Contrariamente, uma política de custo ineficaz terá um impacto líquido negativo na saúde porque as perdas de saúde que resultam da transferência das despesas de outros programas de saúde podem compensar os ganhos em saúde (118)(119).

A gestão da qualidade é mais do que uma obrigação imposta externamente. É vista como uma parte inseparável da gestão do projeto, que garante a qualidade do projeto, processos e resultados. Portanto, todos os projetos incluem a gestão da qualidade no seu trabalho.

Os indicadores podem ser utilizados para medir o desempenho de funções, sistemas ou processos, ou seja, um valor estatístico que indica o progresso direcionado para o cumprimento da meta do longo do tempo (120).

Os indicadores são geralmente construídos com base numa expressão matemática onde o numerador representa o número total de eventos predefinidos e o denominador, a população de risco selecionada, considerando ainda a confiabilidade, validade, sensibilidade e especificidade e o valor preditivo dos dados (121). De acordo com os autores, os indicadores podem ser ferramentas valiosas para alterar os processos de trabalho internos durante a colheita e os resultados são tratados de forma apropriada conforme o objetivo a cumprir (121) (122).

No entanto, a seleção de indicadores para a avaliação do processo deve considerar aspetos como a saúde, políticas de cuidados, gestão e educação, missão e estrutura organizacional; programas e propostas de instituições de saúde; recursos humanos, materiais, financeiros e físicos disponíveis e as expectativas da população-alvo (123).

Os estudos sobre os indicadores que medem a qualidade e o desempenho dos serviços de saúde estão a ganhar grande interesse. Um estudo realizado por Cherrafi et al. (124) identificou através de uma revisão sistemática da literatura 77 indicadores utilizados para avaliar a qualidade de serviços de enfermagem e, classificou-os de acordo com o modelo Donabedian, sendo que 74% dos indicadores foram classificados como processo, 16,6% como estrutura e 9,4% como indicadores de resultado.

De uma forma geral, os indicadores de resultados são geralmente expressos como uma taxa ou percentagens e, por esta razão, consistem num denominador e um numerador. O denominador é o número total de pacientes aos quais o indicador se aplica, como exemplo, todos os pacientes internados com diagnóstico x. O numerador é o número de pacientes com o resultado de interesse, como exemplo, morte dentro de 30 dias após a admissão. De igual modo, a readmissões são um indicador de qualidade, pois incorrem em custos e ocorrem com relativa frequência. Cerca de 20% dos pacientes hospitalizados podem ser readmitidos em 30 dias (125).

Assim, a validade refere-se a um indicador que mede o que afirma medir (126). Um indicador de resultado é válido se um hospital oferece boa qualidade de cuidados, e as diferentes formas de validades podem ser diferenciadas. A validade de constructo descreve até que ponto um indicador se correlaciona com outro indicador que visa medir o mesmo construto subjacente. A validade do critério reflete até que ponto um indicador demonstra concordância com um padrão-ouro do domínio medido na qualidade de atendimento (126).

As iniciativas de melhoria da qualidade, em conformidade com os critérios sistemáticos de organização, são elementos-chave para garantir um sistema de gestão da qualidade eficaz e

os resultados favoráveis, reduzindo erros. Assim, o que não é medido não pode ser melhorado. As ações de melhoria nas atividades de laboratório são muitas e variadas quanto às relações e interações entre os múltiplos processos e atividades.

O sucesso depende de uma liderança comprometida com a melhoria da qualidade conforme o modus operandi, cultura organizacional que exige esforço de todos os colaboradores envolvidos nas atividades de melhoria, processos e procedimentos integrados como a responsabilidade partilhada a serem alcançados, e a aplicação pela administração e equipa de conhecimentos para a melhoria contínua e as ferramentas adequadas (127).

Têm sido utilizadas diferentes abordagens para medir a qualidade dos serviços médicos que podem ser agrupados em duas categorias principais, a revisão implícita que envolve o julgamento de especialistas e a revisão explícita, que envolve o uso de critérios previamente definidos (128).

Cada uma destas abordagens foi aperfeiçoada para melhorar a confiabilidade, comparabilidade e precisão entre os avaliadores. As revisões implícitas incluem os métodos estruturados para orientar os responsáveis em cada registo. Contrariamente, as revisões explícitas evoluíram de listas de verificação de procedimentos para a abstração de dados explícitos (129).

O estudo de Rios-Zertuche et al. (128) teve como objetivo apresentar métodos para medir métricas padronizadas, replicáveis e comparáveis para medir a qualidade da assistência médica em países de baixo e médio rendimento. Foram construídos indicadores de qualidade para a assistência materna, neonatal e infantil. Os indicadores mostram variações na qualidade do atendimento entre os países e dentro deles. Intervenções de rotina, como atendimento pré-natal de qualidade, atendimento neonatal imediato e contraceção pós-parto, tiveram baixos níveis de adesão.

Os principais indicadores de qualidade para a gestão de saúde são identificados através de estudos de caso ou entrevistas com especialistas em saúde. No entanto, estes estudos focam-se principalmente numa estrutura genérica de indicadores eficazes de triagem para a medição de desempenho, e nenhum destes estudos analisou a criação de um mecanismo que diferencia as relações causais entre os indicadores. Ou seja, existe uma ausência de articulação das relações causa e efeito entre os indicadores de qualidade quando são implementados para a melhoria de desempenho (130).

Cada país possui características distintas que podem diferir regionalmente, que são relevantes para considerar a avaliação nos cuidados de saúde. Os dados fornecidos pelos

indicadores de desempenho refletem a qualidade dos sistemas e atos de saúde como um guia para definir futuras ações e pesquisas.

Alguns estudos relataram algumas experiências valiosas, o estudo de Madsen et al. (131) identificou diferentes tipos de indicadores de qualidade utilizados nas instituições hospitalares dinamarquesas através de uma revisão de literatura entre 1980 e 2010. O estudo consistiu na utilização do processo Delphi para selecionar os indicadores de qualidade para uma nova base de dados nacional de indicadores de qualidade para hospitais de emergência na Dinamarca. A lista de indicadores foi analisada e reduzida para 43 indicadores potenciais e, de seguida, foi analisada uma lista de indicadores e reduzida para 43 indicadores potenciais.

Fieldston et al. (132) utilizaram um scorecard num grande hospital infantil urbano para avaliar o fluxo de pacientes e direcionar recursos para áreas de maior necessidade. Além disso, Welch et al. (133) forneceram um conjunto de indicadores, as suas métricas e definições. O seu estudo respondeu à crescente necessidade colocada pelo seguro nas empresas, hospitais, Medicare e Medicaid, nos Estados Unidos, para medir e melhorar o desempenho da qualidade nas instituições de saúde.

Não obstante ao que tem sido referido, para determinar se a prática dos cuidados prestados em hospitais atende aos critérios de cuidados desejáveis e para impulsionar a melhoria contínua da qualidade é necessário um sistema de qualidade apropriado. Este sistema de qualidade geralmente consiste em quatro componentes. Como os instrumentos de acreditação como o JCI cobrem somente a equipa médica e de enfermagem como áreas individuais reconhecíveis estes instrumentos não permitem o controlo de qualidade sistémico de outros departamentos. Para avaliar a qualidade do atendimento hospitalar prestado, é necessário estabelecer o alinhamento entre o desempenho, estratégica, visão e resultados desejados (134).

O feedback da avaliação de qualidade específico da profissão pode ajudar os profissionais a identificar as áreas de prática profissional que necessitam de ser melhoradas. Como a reestruturação organizacional devido a questões financeiras é comum na assistência hospitalar multidisciplinar, um sistema de qualidade suficiente flexível para as mudanças organizacionais e as funções associadas. Este papel em constante mudança coloca maior ênfase nas capacidades de nível superior no atendimento ao cliente e nas habilidades de comunicação e colaboração interprofissionais, destacando a importância contínua do profissionalismo (135).

Na ocorrência de uma reestruturação hospitalar, os profissionais como parte da equipa de saúde, necessitam do seu próprio modelo conceitual para descrever o efeito da reestruturação hospitalar no seu papel profissional. A este aspeto, o estudo de Steenbruggen et al. (136) teve como objetivo identificar os indicadores de qualidade mais importantes de um departamento de fisioterapia de base hospitalar na visão dos fisioterapeutas de base hospitalar e os seus gestores.

Os três grupos de foco forneceram 120 indicadores potenciais, que foram complementados com 18 indicadores potenciais baseados na literatura. Depois de duplicar e verificar a sobreposição e o procedimento Delphi, esses 138 indicadores potenciais foram reduzidos a um conjunto de 56 indicadores de qualidade para fisioterapia hospitalar. Por fim, esses 56 indicadores foram condensados em 7 indicadores compostos, cada um representando um tema de qualidade com base nas definições da *European Foundation for Quality Management*.

O conjunto de indicadores de qualidade desenvolvidos como uma inovação para os cuidados de saúde abrangem alguns aspetos da saúde como os aspetos físicos dos cuidados, aspetos psicossociais e espirituais, existenciais de cuidado, comunicação e planeamento do cuidado, coordenação e continuidade do atendimento, tipo de atendimento e circunstâncias em torno da morte, e estrutura de atendimento.

Existem, no entanto, alguns estudos sobre os ambientes de cuidados de demência que fornecem informações úteis sobre as barreiras e facilitadores para a implementação da qualidade. A este aspeto, o estudo de Leemans et al. (137) teve como objetivo identificar possíveis condições que facilitem ou impeçam a implementação dos indicadores de serviços especializados de cuidados paliativos.

Os cuidadores anteciparam que uma atitude positiva da equipa em relação à melhoria da qualidade, a presença de um bom líder e a ligação possível entre os indicadores de qualidade, pode facilitar a implantação de indicadores de qualidade em serviços especializados em cuidados paliativos.

1.8. Avaliação económica em saúde: desafios para a gestão no Sistema Único de Saúde

Atualmente, um dos principais desafios dos sistemas nacionais de saúde é a sustentabilidade financeira do sistema perante a crescente necessidade de serviços e tecnologias de saúde, de forma a garantir o acesso aos mesmos de acordo com as diretrizes legais e sanitárias de cada país (138)(139).

Chama-se à atenção para o trabalho de Kenneth Arrow (140) sobre as diferenças entre a assistência médica e outros produtos, como alvo de análise económica, e que foi reconhecido por dar origem à criação da disciplina de economia da saúde (141).

No contexto mundial, em que os serviços de saúde podem ser fortemente mercantilizados, alguns estudos demonstraram diversos fatores que inviabilizam a aplicação de premissas de mercado competitivo para o mercado em saúde (142).

Ao nível nacional

A Comissão de Revisão da Lei de Bases criada através do Despacho nº 1222-A/2018 de 31 de janeiro de 2018, e de Sua Excelência o Ministro da Saúde, teve como mandato “apresentar os termos de referência para a elaboração de uma Proposta de Lei até ao início da sessão legislativa com o projeto articulado” tendo como finalidade a revisão atual da Lei de Bases da Saúde (LBS), aprovada pela Lei nº 48/90 de 24 de agosto e posteriormente alterada pela Lei nº 27/2002 de 8 de novembro.

Assim, a Comissão convocou para audição alguns especialistas em áreas diferentes que tiveram a finalidade de conhecer os pontos de vista especializados em diversas temáticas. Foi importante nestas audições, um conjunto de saberes e experiências efetuadas dos profissionais de saúde, gestores de saúde, economistas e investigadores, filósofos e sociólogos.

O projeto de proposta de lei de bases de uma leitura constitucional global e integrada das previsões que envolvem e integram o direito à proteção da saúde, enquanto direito humano na ordem internacional e enquanto direito fundamental na ordem interna. Desta forma, para além das obrigações e orientações que resultam do artigo 64.º, da CRP, revela-se igualmente os artigos 1.º, 8.º, 9.º, 13.º, 18.º, 24.º, 25.º, 26.º, 61.º, 63.º, 66.º, 227.º, 235.º, 267.º e 268.º1.

De salientar que como substituto da LBS anterior, surge como um elemento da relação jurídica em contexto de saúde, o atual projeto foca-se essencialmente na primazia da dignidade e dos direitos das pessoas em contexto de saúde. É igualmente tratado um novo enquadramento sistemático e densidade relacionado com este tema a desenvolver uma lei especial.

Assim, a centralidade da pessoa é reconhecida através de direitos e deveres implicados no direito à proteção da saúde, mas principalmente nas grandes alterações no modelo de

prestação de cuidados de saúde, e ao mesmo tempo, determinar que a organização e o modo de realização das prestações de saúde estarão ao serviço das pessoas.

De forma complementar, é o reconhecimento da importância social e económica da saúde, como potencial de desigualdades e indutora de coesão social e, igualmente como promotora de desenvolvimento humano e motor da economia através da inovação e da criação de valor.

Tendo como base as linhas europeias relacionadas com a saúde e as políticas, valoriza-se a importância das determinantes económicas, sociais, culturais, ambientais e laborais na efetivação do direito à proteção da saúde, ao longo da vida da pessoa.

No que se relaciona com os direitos e deveres das pessoas no contexto de saúde, o projeto reconhece o direito fundamental à proteção à saúde como direito humano, com integração das obrigações assumidas pelo Estado Português por meio da ratificação de instrumentos do Direito Internacional.

Deste modo, as soluções reconhecem, principalmente um carácter universal, indivisível, interdependente e inter-relacional de todos os direitos humanos. Ou seja, os cuidados de saúde que são prestados devem atender às específicas vulnerabilidades de todos os grupos da população,

A centralidade da política de saúde pública, no domínio do reconhecimento da importância da pessoa se desenvolver na forma livre e harmoniosa, determina que deve atingir a sua plenitude em termos de potencial de saúde. O mesmo se refere que esta centralidade da política de saúde pública reflete-se na atuação nas determinantes.

É promovida a educação em saúde e a literacia para a saúde no sentido de habilitar as pessoas a melhor decidir em matéria de estilos de vida, de cuidados de saúde e de prevenção da doença.

Outra das mudanças da LBS é refletir “as mudanças demográficas epidemiológicas”; a anterior LBS não falava em cuidados paliativos e em cuidados continuados. A atual Lei, preocupou-se com este tema, e garantiu a proteção da saúde ao longo de todo o ciclo de vida e, principalmente, ao nível de respostas destes cuidados essenciais já que a população em Portugal está cada vez mais envelhecida.

De igual modo, a referência ao cuidador informal surge pela primeira vez nesta lei, a saúde pública, a saúde mental e a saúde ocupacional que são incluídos no conceito de beneficiários do Sistema Nacional de Saúde.

De outra forma, é a primeira vez que a LBS inclui uma referência ao cuidador informal, ou seja, a “política de saúde deve incentivar a adoção de medidas promotoras da responsabilidade social, individual e coletiva, nomeadamente apoiando voluntários, cuidadores informais e dadores benévolos”, lê-se no articulado da lei (LBS, Lei n.º 95/2019). A lei anterior, de 1990, não incluía nenhuma referência aos cuidadores informais.

Uma das grandes novidades desta Lei (Lei n.º 95/2019) que o Ministério da Saúde tem designado de “uma lei para o século XXI”, relacionada com a redação de 1990, a referência às novas tecnologias que se descrevem como “instrumentais à prestação de cuidados de saúde, sendo utilizadas numa abordagem integrada e centrada nas pessoas...” (Lei n.º 95/2019).

Assume-se ainda nesta Lei que a saúde é uma responsabilidade conjunta das pessoas, da sociedade e do Estado e que a sociedade tem o dever de contribuir para a proteção da saúde em todas as políticas e setores de atividade. Confere principal destaque para os direitos e deveres dos cidadãos, aos dados pessoais e à informação de saúde, reiterando-se que a mesma é propriedade de cada um (Lei n.º 95/2019).

Esta Lei propôs uma transição do sistema anterior, mais centrada no hospital e na doença, que todas as ações têm como objetivo e alvo o doente, para um sistema mais centrado nas pessoas e principalmente, baseado na saúde, em que os cidadãos são parceiros na promoção da saúde e nos cuidados de saúde (Lei n.º 95/2019).

De outro modo, o sistema utiliza os conhecimentos e as tecnologias mais atualizados e irá proporcionar o aconselhamento e serviços de elevada qualidade, no domicílio e na comunidade.

No que respeita à participação dos indivíduos, é essencial promover que a saúde se inicia em casa, ou seja, as pessoas intervêm mais ativamente na gestão da sua própria saúde e contribuem para moldar todo o sistema. A nova lei não integra ainda o artigo que previa a facilitação da “mobilidade entre o setor público e privado”, tal como existia na Lei de 1990. É assim, feita a referência à prevenção de conflitos de interesse nos profissionais e ao reforço do princípio da cooperação e resposta pública como principal norma (Lei n.º 95/2019).

Assim, o Governo quer criar mecanismos para garantir que cada vez mais médicos se dedicam, de forma exclusiva, ao Sistema Nacional de Saúde, em vez de se mudarem para os privados.

Deste modo, o caminho a percorrer, sem assumir que a exclusividade tenha que ter um “caráter obrigatório e universal”, o Sistema Nacional de Saúde é quem forma os médicos internos e tem que ter a garantia de que os retém.

A nova proposta da nova LBS mantém igualmente as taxas moderadoras como um mecanismo de “controlo da procura desnecessária” e continua a prever as isenções de pagamento destas taxas, tendo em conta “a situação de recursos, de doença ou de especial vulnerabilidade” (Lei n.º 95/2019).

A lei que está atualmente em vigor (Lei n.º 95/2019), datada de 1990 e revista em 2002, incluía, na lista de beneficiários do Sistema Nacional de Saúde, além de todos os cidadãos portugueses e da União Europeia, “os cidadãos estrangeiros residentes em Portugal, em condições de reciprocidade, e os cidadãos apátridas residentes em Portugal”.

Até que um determinado produto seja utilizado na prática clínica de rotina existe uma incerteza considerável sobre o resultado clínico e o uso de recursos. Como resultado, as autoridades estão a solicitar cada vez mais avaliações adicionais através do uso da experiência da prática clínica real.

Alguns estudos demonstraram que o tratamento da hipertensão é uma intervenção económica em indivíduos de alto risco (143). A gestão da hipertensão depende do acesso consistente e confiável aos cuidados de saúde. As áreas com escassez documentada de profissionais de saúde e com acesso limitado à saúde forma, como em África, tiveram o pior desempenho no tratamento da hipertensão (144).

Como exemplo, o conjunto de doenças relacionadas com a hipertensão em adultos jovens é desproporcionalmente mais comum em países de baixo rendimento do que países com alto rendimento (145), e tem efeitos socioeconómicos consideráveis, contribuindo para as perdas de produtividade e impedindo o crescimento macroeconómico (146).

A transição do estabelecimento de metas para a implementação real de estratégias de controlo da hipertensão em hospitais depende das considerações de custos. Embora, alguns modelos económicos surgiram ao nível populacional e nas intervenções clínicas para o controlo da hipertensão que podem ser custo-efetivas (147).

Os formuladores de políticas em países individuais podem considerar as estimativas globais agregadas como evidências insuficientes para a formulação de políticas nas circunstâncias específicas de cada país. Assim, para informar as decisões políticas relacionadas com as abordagens da hipertensão em hospitais, o estudo de Kostofa et al. (148) reviu as evidências

atuais sobre custos e custo-efetividade das intervenções de hipertensão em hospitais, e forneceu uma revisão abrangente das evidências sobre a relação custo-eficácia dos programas de gestão da hipertensão, bem como das mais relevantes para os legisladores em países onde a gestão da hipertensão é atualmente mais limitada ou ausente, e onde os responsáveis pela tomada de decisão podem considerar acréscimos a um conjunto de benefícios de saúde sem informações detalhadas de custo ou custo-eficácia.

De acordo com Kostova et al. (148) a variação de estudos existentes nos projetos e na qualidade de estudo produz uma referência padronizada e explora as diferenças contextuais, como as que podem surgir entre programas baseados exclusivamente em intervenções não farmacêuticas de hipertensão.

Não obstante as intervenções de automonitorização estão incluídas em diversos estudos que avaliaram as intervenções deste tipo, ligadas à HTA, seguindo pacientes com tecnologias de voz interativa ou através do telemóvel. Estas intervenções são fornecidas por profissionais de saúde, e demonstrou custos eficazes.

A análise de custo-efetividade fornece uma estrutura para os fornecedores, gestores de saúde populacional, governos e médicos para quantificar os benefícios de saúde, custos e consequências a jusante de uma intervenção em relação a outras opções. Enquanto o custo-efetividade incorre em críticas em relação à incerteza sobre o custo e as entradas de resultados na saúde, estas análises revelam os pressupostos subjacentes que os médicos fazem ao considerar uma nova terapia em comparação com um padrão anterior, ou seja, quanto peso deve ser atribuído ao risco versus benefício ao iniciar uma terapia medicamentosa para um dado demográfico de um paciente específico. Como tal, os responsáveis pelas decisões relutaram em utilizar esta ferramenta formalmente para priorizar os serviços de saúde (149).

As Diretrizes de Gestão de Colesterol da AHA / ACC reconheceram que a pró-proteína convertase subtilisina / cexina inibidores do tipo 9 (PCSK9), uma nova classe anti-hiperlipidémica, são de baixo valor para a maioria dos pacientes nos limites de custo-efetividade e as Estatinas e ezetimiba máxima toleradas recomendadas devem ser usados primeiro em pacientes de alto risco (150).

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão sistemática da bibliográfica nas bases de dados Pubmed, Scielo, Lilacs, Web of Science, Ubibliorum, Scopus e Science Direct, publicados desde 2010. Incluímos artigos completos em Inglês e Português, com as seguintes palavras-chave: “Hipertensão”, Custo-efetividade; Custo-benefício; Tratamento, e o equivalente em inglês, de forma isolada ou com o conector “e” e “and”. Para a recolha e análise dos dados obtidos, foi utilizado o método PRISMA. Os critérios de inclusão e exclusão encontram-se descritos na tabela seguinte:

Tabela 6 – Critérios de inclusão e exclusão

Inclusão	Exclusão
<ul style="list-style-type: none"> - Artigos científicos; - Publicados entre 2010 e 2021; - Escritos em língua portuguesa e inglesa; - Com foco nos custos associados à terapêutica da Hipertensão. 	<ul style="list-style-type: none"> - Publicações que não artigos científicos; - Artigos publicados em 2009 ou em data anterior; - Publicações com idioma diferentes do português e inglês; - Artigos que não focam nos custos associados à terapêutica da Hipertensão.

Após pesquisa nas bases de dados foram encontrados 129 artigos, dos quais foram excluídos 112 por estarem duplicados, através da leitura do título, resumo e/ou por não estarem de acordo com os critérios de inclusão.

Acedemos a 17 artigos completos para elegibilidade, dos quais foram incluídos, no total, 12 artigos nesta revisão, sendo que 4 são estudos incluídos na síntese quantitativa.

A figura 8 apresenta o fluxograma do processo completo de inclusão dos artigos no estudo:

Análise dos custos associados às terapêuticas da hipertensão

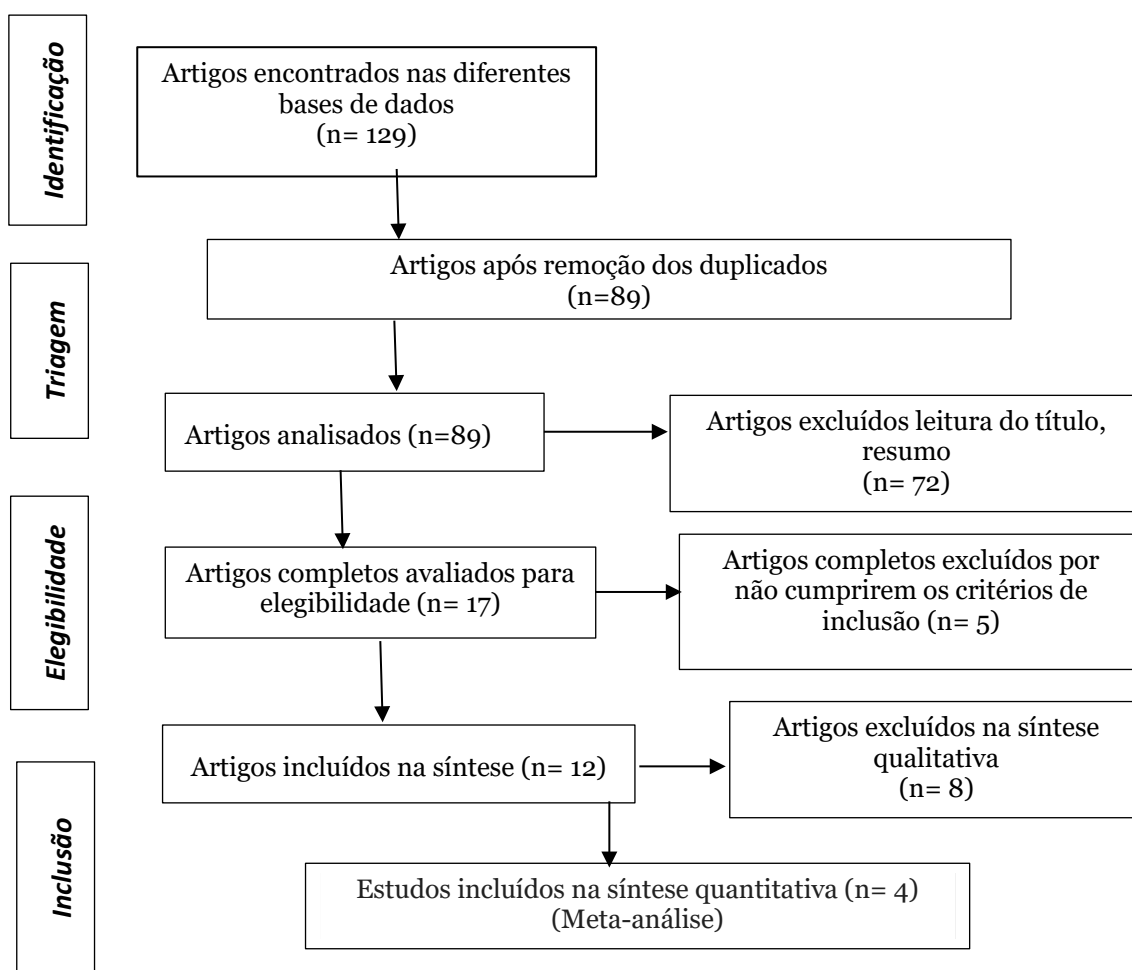


Figura 8 - Fluxograma do processo completo de inclusão dos artigos no estudo

3. Resultados

As revisões sistemáticas são cada vez mais comuns e frequentemente fornecem a abordagem de investigação mais robusta para decisões informadas sobre cuidados de saúde. A interpretação bem-sucedida de revisões sistemáticas para decisões sobre cuidados de saúde requer consideração da sua qualidade e julgamento sobre se os participantes e as intervenções avaliadas são aplicáveis a um ambiente diferente. Este terceiro ponto inclui uma tabela para ajudar a considerar essa questão; analisa-se seguidamente os artigos incluídos na revisão sistemática de literatura.

Tabela 7 - Análise de artigos da revisão sistemática da literatura

Análise dos custos associados às terapêuticas da hipertensão

Artigos /autores	Ano	País	Objetivo	Metodologia	N.º pacientes / situação	Resultados	Conclusão
Cost-Effectiveness and Challenges of Implementing Intensive Blood Pressure Goals and Team-Based Care (Derington et al.) (152)	2019	EUA	Analisar a eficácia, a relação custo-benefício e os desafios de implementação da PA intensiva, ações de controlo e atendimento em equipa.	Revisão sistemática da literatura	8 artigos	Sobre os custos associados às terapêuticas da HTA referem: intervenção para redução da PAD varia entre 33 e 265 dólares; a intervenção para redução da PAS varia entre 36 e 139 dólares. Um dos estudos também refere que há uma poupança de 26.807,83 dólares em 5 anos e de 78.547,07 dólares (por QALY) ganho em 10 anos.	As terapêuticas da HTA são uma intervenção eficaz e económica para prevenir complicações da hipertensão. O cuidado baseado em equipas que incluem profissionais não médicos para gerir a HTA é mais eficaz do que o tratamento usual e tornar-se-á cada vez mais importante para atingir e manter as metas de PAS.
A Systematic Review of Economic Evidence on Community Hypertension Interventions (Zhan et al.)(154)	2017	EUA	Estudos revistos por pares de janeiro de 1995 a dezembro de 2015 com o intuito de determinar se as intervenções comunitárias são eficazes para a hipertensão.	Revisão sistemática da literatura	Trinta e quatro artigos foram incluídos na revisão (16 dos EUA, 18 de outros países), incluindo 25 em intervenções educacionais, três em intervenções de automonitorização e seis sobre intervenções de triagem.	Para a redução de 1 mmHg na PAS, nos EUA, os custos médios foram de 62 dólares (USD) (variação, 40-114 USD), na China as intervenções custam 0,62 USD e no Paquistão 29 USD. Para 1 ano de vida (QALY), as intervenções de triagem custam de 21.734 a 56.750 USD nos EUA, 613 a 5.637 USD na Austrália e 7.000 a 18.000 USD na China.	Os custos de intervenção para reduzir 1 mmHg na PAS ou 1 ano de vida foram maiores nos EUA do que em outros países. Concluem que as intervenções baseadas na comunidade visando a mudança de comportamento e adesão à medicação foram consideradas custo-efetivas e podem até reduzir os custos de saúde a longo prazo.

Análise dos custos associados às terapêuticas da hipertensão

Artigos /autores	Ano	País	Objetivo	Metodologia	N.º pacientes / situação	Resultados	Conclusão
Cost-effectiveness of Intensive Blood Pressure Management (Richman et al.) (156)	2017	EUA	Avaliar o custo-benefício do controlo intensivo da PA em comparação com o controlo standard.	Utilizou-se um modelo de coorte de Markov usando os efeitos do tratamento e as taxas de eventos adversos, conforme relatado no <i>Systolic Blood Pressure Interventional Trial</i> .	Pacientes com 68 anos (não referem quantos)	Numa população de pacientes com HTA e um elevado risco de eventos cardiovasculares, estimam que o controlo da PA padrão rendeu 9,6 anos de vida ajustados pela qualidade e acumulou 155.261 dólares em custos ao longo da vida, enquanto o controlo intensivo da PA gerou 10,5 anos de vida ajustados pela qualidade.	Através da análise concluíram que o controlo intensivo da PA custa 23.777USD por QALY obtido. Essa relação custo-eficácia é comparável à de outras intervenções consideradas custo-efetivas nos Estados Unidos, o que sugere que o controlo intensivo da PA oferece um valor excelente.
Cost-Effectiveness of More Intensive Blood Pressure Treatment in Patients with High Risk of Cardiovascular Disease in Saudi Arabia: A Modelling Study of Meta-Analysis (Almalki et al.) (152)	2019	Arábia Saudita	Avaliam o potencial benefício clínico e custo-benefício do tratamento mais intensivo da PA em pacientes com alto risco de desenvolver DCV ao longo da vida.	Um modelo de transição de estado de Markov foi desenvolvido para as estratégias de PA para estimar a relação custo-efetividade incremental ao longo da vida (RCEI) por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) usando evidências publicadas de uma meta-análise.	Revisão sistemática de literatura com 19 estudos	O tratamento intensivo levou a uma redução de aproximadamente 142 mortes por DCV, 341 AVC, 241 eventos de EM e 149 eventos de IC. O número médio de QALYs seria 0,58 maior entre as pessoas que receberam tratamento mais intensivo e custaria aproximadamente 20.358USD por QALY ganho.	As projeções mostraram que uma terapia de controlo da PA mais intensiva seria custo-efetiva em comparação com a estratégia menos intensiva com custos incrementais por QALY.

Para garantir a prestação de cuidados de saúde públicos e privados com base nos princípios da universalidade e equidade, num contexto de recursos limitados disponíveis, os esforços devem ser orientados para a educação da população para aumentar a prevenção e adesão ao tratamento de doenças como a HTA. A hipertensão é uma doença altamente prevalente que muitas vezes não é detectada e está associada a outras comorbidades e fatores de risco que geram altos custos e sobrecarga. Esses custos devem ser levados em consideração na formulação e desenvolvimento de políticas de saúde para garantir um tratamento mais eficaz e, assim, reduzir o número e a gravidade das complicações potenciais. Os estudos referidos na tabela 6 são unânimes: o gasto na prevenção compensa os gastos com os custos inerentes à doença. O custo do tratamento da hipertensão pode ser contido sem comprometer o resultado.

Por fim, na tabela 7, pode observar-se que as modificações dietéticas, o peso corporal e exercício, a minimização da ingestão de álcool e a mudança do estilo de vida são referidos em todos os artigos. Com menor referência, é indicada a redução fisiológica, stress e ansiedade.

Tabela 8 - Custo-efetividade das intervenções que levam à redução da hipertensão

Tipo de intervenção	Probabilidade de custo-eficácia	Probabilidade de Qualy
modificações dietéticas	100%	100%
suplemento de potássio e magnésio	97%	99%
peso corporal e exercício	100%	100%
efeito combinado de perda de peso e restrição de Na +	97%	99%
redução fisiológica, stress e ansiedade.	96%	99%
minimização da ingestão de álcool	100%	100%
Mudança do estilo de vida	100%	100%

4. Discussão de Resultados

Atendendo ao objetivo do trabalho, realizar uma revisão da literatura dos vários estudos sobre o tratamento da Hipertensão Arterial, visando indicar quais as melhores relações custo-efetividade tanto na prevenção, como no tratamento farmacológico e não farmacológico, verificou-se primeiramente, no estudo de Derington et al. (151) que a intervenção para redução da PAD varia entre 33 e 265 dólares e a intervenção para redução da PAS varia entre 36 e 139 dólares. Também referem que há uma poupança de 26.807,83 dólares em 5 anos e de 78.547,07 dólares (por QALY) ganho em 10 anos. No estudo de Almalki et al. (152), os autores referem que o tratamento intensivo levou a uma redução de aproximadamente 142 mortes por DCV, 341 AVC, 241 eventos de EM e 149 eventos de IC. O número médio de QALYs seria 0,58 maior entre as pessoas que receberam tratamento mais intensivo e custaria aproximadamente 20.358USD por QALY ganho. Valores mais baixos foram referidos no estudo de Jönsson e Johannesson (115), no entanto a diferença temporal de publicação dos estudos (1999 e 2019) pode justificar esta diferença.

Os resultados do estudo de Jönsson e Johannesson (115) retratam que, apesar do tratamento, muitas vezes há uma maior incidência de complicações CDV em pacientes com hipertensão do que em indivíduos normotensos. Uma razão para isso pode ser pelo facto de a PA não ser reduzida o suficiente. Reduções adicionais na PA provavelmente trarão não apenas benefícios adicionais, mas custos adicionais; é portanto, uma questão interessante para avaliação económica. Assim, verificaram que o custo ao longo de um período de acompanhamento de 3 a 8 anos aumenta com um nível-alvo mais baixo. No entanto, o custo marginal é bastante pequeno, cerca de 15dólares por ano e por mm/Hg na PAD. Também Cunha (153) refere no estudo que a insuficiência cardíaca consome 1 a 2% de todo o orçamento para a saúde, sendo que os custos relacionados com os internamentos são os maiores responsáveis pelos gastos com os pacientes com este problema.

Depois, no estudo de Zhang et al. (154), os autores referem que para a redução de 1 mmHg na PAS, nos EUA, os custos médios foram de 62 dólares (USD) (variação, 40-114 USD), na China as intervenções custam 0,62 USD e no Paquistão 29 USD. Para 1 ano de vida (QALY), as intervenções de triagem custam de 21.734 a 56.750 USD nos EUA, 613 a 5.637 USD na Austrália e 7.000 a 18.000 USD na China. No estudo de Johannesson et al. (155) também foram comparados resultados entre dois países: Suécia e Inglaterra. Os autores verificaram que o custo potencial anual do tratamento usando diferentes pontos de corte para o tratamento medicamentoso varia quando comparam resultados recolhidos na Suécia e em Inglaterra. Uma redução do ponto de corte de 105 mm Hg para 100 mm Hg poderia potencialmente levar a um aumento no custo anual do tratamento de aproximadamente 80mil libras, o que é um aumento de mais de 60%. Uma redução adicional do ponto de corte

de 100 para 95 mm Hg, por sua vez, poderia aumentar os custos anuais em cerca de 110 mil libras. Se todas as pessoas com PAD de 295 mm Hg fossem tratadas com medicamentos na Suécia, o custo anual seria de cerca de 40 libras por habitante.

O terceiro estudo analisado, de Richman et al. (156) refere que numa população de pacientes com HTA e um elevado risco de eventos CDV, estimam que o controlo da PA padrão rendeu 9,6 anos QALYs e acumulou 155.261 dólares em custos ao longo da vida, enquanto o controlo intensivo da PA gerou 10,5 anos de QALYs. Segundo informação consultada na literatura, Jönsson e Johannesson (115) sugeriram que a diferença entre consumo e produção durante os QALYs deveria ser incluída no cálculo das razões de custo-efetividade. Como o tratamento da HTA reduz a mortalidade, haverá um custo adicional se esse método for usado. Mas a inclusão do QALY não afetará apenas o nível absoluto da relação custo-efetividade. Dependendo da idade em que ocorre o aumento da expectativa de vida e do impacto relativo na sobrevivência versus melhoria na qualidade de vida decorrente da redução do número de eventos, haverá mudanças estruturais na relação custo-efetividade.

Depois, no que diz respeito ao tratamento não farmacológico as leituras reforçam que as intervenções não farmacológicas podem ser utilizadas isoladas antes de iniciar a terapia farmacológica ou em combinação após esta terapia. As modificações do estilo de vida podem ajudar a reduzir o uso de medicamentos. Aliás, as diretrizes clínicas atuais recomendam as modificações no estilo de vida, como tratamento inicial na fase de pré-hipertensão e em combinação com tratamentos farmacológicos em todas as outras fases da hipertensão para melhor gestão de hipertensão (88)(89).

Depois, no que toca ao tratamento farmacológico, a literatura refere que a redução da PA com medicamentos anti-hipertensivos demonstrou ser eficaz na prevenção de eventos CDV em todas as formas de HTA, incluindo a HTA diastólica isolada, HTA sistólica-diastólica combinada e HTA sistólica isolada (73)(74).

No estudo de Derington et al. (151) é referido que o tratamento farmacológico fornecido por farmacêutico pode gerar uma economia de custos. Em comparação com o tratamento standard, este tratamento para gerir a HTA foi de 26.800 dólares (em 2015) por QALY, e a intervenção foi amplamente custo-efetiva para os pacientes de maior risco (ou seja, diabetes comórbido, tabagismo, hipercolesterolemia ou obesidade).

Embora os estudos analisados não tenham detalhado os fármacos utilizados, verificamos na literatura que os diuréticos têm sido a base de tratamento anti-hipertensivo desde os anos 1970. Estes são utilizados na prevenção vascular cerebral e doença arterial coronária e são particularmente eficazes na redução do risco de insuficiência cardíaca. Diversos grupos de

Análise dos custos associados às terapêuticas da hipertensão

diuréticos podem ser utilizados no tratamento da hipertensão, ou seja, hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida, antagonistas da aldosterona (77)(78).

5. Conclusão

Atendendo ao objetivo do trabalho, realizar uma revisão da literatura dos vários estudos sobre o tratamento da Hipertensão Arterial, indicou-se quais as melhores relações custo-efetividade tanto na prevenção, como no tratamento farmacológico e não farmacológico. Assim, os diversos estudos que analisamos identificaram que nos cuidados de saúde, o uso do custo-benefício baseado em evidências e práticas é muito importante. Embora, eficazes estas estratégias têm requisitos de recursos, que podem ser negligenciados. Na economia, o valor destes recursos é medido em termos de custo e oportunidade, ou seja, o valor perdido de um uso alternativo. Depois, o conjunto de dados previstos e a relação custo-benefício de programas de hipertensão são amplos, refletindo a heterogeneidade no desenho da intervenção, componentes de custos e contexto do país (referiu-se, entre outros, EUA, Paquistão, Suécia ou Inglaterra).

A gestão da hipertensão depende do acesso consistente e confiável aos cuidados de saúde. As áreas com escassez documentada de profissionais de saúde analisada ao longo do trabalho permitiu-nos determinar que o tratamento farmacológico e não farmacológico da hipertensão pode ter implicações elevadas ao nível económico em todos os países, pois atualmente a taxa de doentes com esta situação está muito alta e com tendência para aumentar dramaticamente. Por tudo isto, considera-se que o objetivo do trabalho foi alcançado.

Conclui-se que a hipertensão pode causar danos discretos ao corpo ao longo dos anos antes que os sintomas se desenvolvam. A hipertensão não controlada pode causar deficiência, má qualidade de vida ou até mesmo um ataque cardíaco ou derrame fatal. O tratamento e as mudanças no estilo de vida podem ajudar a controlar a hipertensão para reduzir o risco de complicações fatais.

Assim, a análise custo-efetividade fornece uma estrutura para os fornecedores, gestores de saúde, governos e médicos para quantificar os benefícios de saúde, custos e consequências a jusante de uma determinada intervenção em comparação com outras opções. Estas análises revelam os pressupostos subjacentes que os médicos fazem ao considerar uma nova terapia em comparação com um padrão anterior.

Depois, a contribuição deste trabalho fornece um conjunto de dados para reflexão. Como refere Cunha (157), com a crise económica global, todos os recursos são indispensáveis, por isso os estudos que relacionam o custo e a efetividade têm uma maior importância na

escolha dos tratamentos a administrar e devem ser encarados como uma peça-chave na Medicina moderna.

Por fim, importa reter que o melhor tratamento da Hipertensão passa pelas modificações dietéticas, a perda de peso corporal e exercício, minimização da ingestão de álcool e mudança do estilo de vida. O tratamento farmacológico passou pela suplementação de potássio e magnésio.

Obviamente, este tema precisa de ganhar uma maior importância tanto no panorama nacional como no europeu, pois cada vez mais os custos interferem com a escolha da terapêutica a administrar. É preciso aumentar a legislação sobre estes estudos para que este tipo de análises possa ser reproduzido em diferentes países que queiram repetir o estudo original, já que vários parâmetros avaliados variam para os diferentes países.

6. Referências Bibliográficas

1. World Health Organization (WHO). World health statistics 2013. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.
2. (2) Wang Z, Chen Z, Zhang L, Wang X, Hao G, Zhang Z, et al. Status of hypertension in China: Results from the China hypertension survey, 2012-2015: Results from the China hypertension survey, 2012 – 2015. *Circulation*. 2018;137(22):2344– 56.
3. (3) Nguyen Q, Dominguez J, Nguyen L, Gullapalli N. Hypertension management: an update. *Am Health Drug Benefits*. 2010;3(1):47– 56.
4. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA*. 2010;303(20):2043– 50.
5. Namorado S, Santos J, Antunes L, et al. 1º Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF 2015): determinantes de saúde. Lisboa: INSA IP, 2017.
6. Johannesson M, Wikstrand J, Jönsson B, et al. Cost-effectiveness of antihypertensive treatment: metoprolol versus thiazide diuretics. *Pharmacoeconomics*. 1993 Jan;3(1):36-44.
7. Polanczyk CA, Ribeiro JP. Análise e estimativa dos custos das intervenções médicas. In: Mion Jr D, Nobre F (eds). *Cardiosintética*. São Paulo, Lemos Editorial, fascículo 3:12-5, 1998.
8. Moser M. Hypertension can be treated effectively without increasing the cost of care. *J Hum Hypertens*. 1996 Feb;10 Suppl 2:533-8.
9. Polanczyk CA, Ribeiro JP. Tratamento da hipertensão arterial. A importância dos estudos de custo/efetividade. *Hipertensão*. 1999; 2: 130-132.
10. Shepard DS, Stason WB, Perry Jr. HM, et al. Multivariate Cost-Effectiveness Analysis: An Application to Optimizing Ambulatory Care for Hypertension. *Inquiry*. 1995; 32(3): 320-331.
11. Stason WB. Opportunities for improving the cost-effectiveness of antihypertensive treatment. *The American Journal of Medicine*. 1986; 81(6), 45–49. doi:10.1016/0002-9343(86)90528-0.
12. Stason WB, Shepard DS, Perry Jr H, et al. Effectiveness and Costs of Veterans Affairs Hypertension Clinics. *Medical Care*. 1994; 32(12): 1197-1215.
13. Pardell H, Tresseras R, Armário P, Rey RH. Pharmacoeconomics considerations in the management of hypertension. *Drugs*. 2000; 59 (suppl 2): 13-20.
14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension

- of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31:1281–1357.
15. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. (2003). The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560–72.
 16. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–104.
 17. Verdecchia P, Angeli F, Lip GY, et al. Edoxaban in the Evolving Scenario of Non Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Imputed Placebo Analysis and Multiple Treatment Comparisons. *PLoS ONE*. 2014; 9(6): e100478. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100478>.
 18. Ritchie LD, Campbell NC, Murchie P. New NICE guidelines for hypertension. *BMJ*. 2011;343(sep07 1):d5644.
 19. Kiiskinen U, Vartiainen E, Puska P, Aromaa A. Long-term cost and life-expectancy consequences of hypertension. *J Hipertens*. 1998; 16: 1103-1112.
 20. Tucker KL, Sheppard JP, Stevens R, Bosworth HB, Bove A, Bray EP, et al. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med*. 2017;14(9):e1002389.
 21. Van Buren PN, Toto R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011;18(1):28–41.
 22. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant hypertension: Detection, evaluation, and management: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72(5):e53–90.
 23. Surendran P, Drenos F, Young R, et al. Transancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension. *Nat Genet* 2016; 48:1151–61.
 24. Ehret GB, Ferreira T, Chasman DI, et al. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. *Nat Genet*. 2016; 48:1171–84.
 25. Liu C, Kraja AT, Smith JÁ, et al. Meta-analysis identifies common and rare variants influencing blood pressure and overlapping with metabolic trait loci. *Nat Genet*. 2016 Oct;48(10):1162-70. doi: 10.1038/ng.3660.
 26. Dominiczak A, Delles C, Padmanabhan S. Genômica e Medicina de Precisão para Clínicos e Cientistas em Hipertensão. *Hypertension*. 2017; 69: e10–e13.

27. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, 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. *The Lancet*. 2016; 388(10053): 1659-1724.
28. Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet*. 2015; 386: 801–812.
29. Hall ME, Hall JE. Pathogenesis of Hypertension. *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 2018: 33–51.
30. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly. *Hypertension*. 2010; 56:56–61.
31. Guo F, He D, Zhang W, et al. Trends in prevalence, awareness, management, and control of hypertension among United States adults, 1999 to 2010. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(7):599-606.
32. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003; 289(18):2363-9.
33. Instituto Nacional de Estatística. Risco de morrer em 2012 [homepage]. Lisboa: INE; 2014. Available from: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOEspub_boui=216382393&PUBLICACOEsmodo=2&xlang=pt
34. Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal: the PAP study. *Rev Port Cardiol*. 2007;26(1):21-39.
35. Polónia J, Martins L, Pinto F, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal: changes over a decade - the PHYSA study. *J Hypertens*. 2014; 32(6):1211-21.
36. Barreto M, Gaio V, Kislaya I, Antunes L, Rodrigues AP, Silva AC, et al. 1º Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF 2015): Estado de Saúde. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP; 2016.
37. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017; 389:37–55.
38. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. (2013). PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 310:959–968.

39. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017; 317(2):165–182
40. Dalal JJ, Padmanabhan T, Jain P, et al. (2012). Lipitension: interplay between dyslipidemia and hypertension. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012; 16: 240–245.
41. Srinivaspai K, Bhagoji SB, Biswas A. A study on the lipid profile of hypertensive patients in Mangalore? *Int J Pharmaceut Sci Bus Manag* 2014; 2: 1–10.
42. Al-Muhana F, Larbi E, Al-Ali A, et al. Haematological, lipid profile and other biochemical parameters in normal and hypertensive subjects among the population of the eastern province of Saudi Arabia. *East Afr Med J*. 2006; 83: 44–48.
43. Cain AE, Khalil RA. Pathophysiology of essential hypertension: role of the pump, the vessel, and the kidney. See comment in PubMed Commons below *SeminNephrol*. 2002; 22: 3-16.
44. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. (2014) Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J ClinHypertens*. 2014; 16: 14-26.
45. Simões E, Silva AC, Flynn JT. The renin-angiotensin-aldosterone system in 2011: role in hypertension and chronic kidney disease. See comment in PubMed Commons below *PediatrNephrol*. 2012; 27: 1835-1845.
46. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2018; 36:2284-2309.
47. Fagard RH, Cornelissen VA. Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007 Feb;14(1):12-7.
48. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial Hypertension Diagnosis and Treatment *Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int*. 2018; 115: 557–68.
49. Diretrizes da ESH / ESC. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*. 2013; 31(7): 1281-1357.
50. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F. The “neuroadrenergic hypothesis” in hypertension: current evidence: Adrenergic dysfunction in hypertension. *Exp Physiol*. 2010;95(5):581–6.
51. Cohen DL, Townsend RR. Central blood pressure and chronic kidney disease progression. *Int J Nephrol*. 2011 Feb 24; 407801. doi: 10.4061/2011/407801., 2011

52. Blaustein MP, Leenen FHH, Chen L, Golovina VA, Hamlyn JM, Pallone TL, et al. How NaCl raises blood pressure: a new paradigm for the pathogenesis of salt-dependent hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302(5):H1031-49.
53. Zuk O, Hechter E, Sunyaev SR, et al. The mystery of missing heritability: genetic interactions create phantom heritability. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:1193–8.
54. Kato N, Loh M, Takeuchi F, Verweij N, Wang X, Zhang W, et al. Trans-ancestry genome-wide association study identifies 12 genetic loci influencing blood pressure and implicates a role for DNA methylation. *Nat Genet*. 2015;47(11):1282–93
55. Neutel CI, Campbell NRC, Canadian Hypertension Society. Changes in lifestyle after hypertension diagnosis in Canada. *Can J Cardiol*. 2008;24(3):199–204.
56. Hinderliter AL, Sherwood A, Craighead LW, et al. The long-term effects of lifestyle change on blood pressure: One-year follow-up of the ENCORE study. *Am J Hypertens*. 2014 May;27(5):734-41. doi: 10.1093/ajh/hpt183.
57. Greenberg BH, Schutz R, Grunkemeier GL, Griswold H. Acute effects of alcohol in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1982;97(2):171–5.
58. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, et al. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2017; 2(2): E108-E120.
59. Davies MJ, Baer DJ, Judd JT, Brown ED, Campbell WS, Taylor PR. Effects of moderate alcohol intake on fasting insulin and glucose concentrations and insulin sensitivity in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287(19):2559.
60. Madden PA, Bucholz KK, Martin NG, Heath AC. Smoking and the genetic contribution to alcohol-dependence risk. *Alcohol Res Health*. 2000;24(4):209–14.
61. Roerecke M, Rehm J. Alcohol consumption, drinking patterns, and ischemic heart disease: a narrative review of meta-analyses and a systematic review and meta-analysis of the impact of heavy drinking occasions on risk for moderate drinkers. *BMC Med*. 2014 Oct 21;12:182. doi: 10.1186/s12916-014-0182-6.
62. Ellison RC, Zhang Y, Qureshi MM, Knox S, Arnett DK, Province MA, et al. Lifestyle determinants of high-density lipoprotein cholesterol: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am Heart J*. 2004;147(3):529–35.
63. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342(feb22 1):d671.

64. Rehm J, Gmel GE, Gmel G, et al. The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease—an update. *Addiction*. 2017 Jun; 112(6): 968–1001.
65. Vieira BA, Luft VC, Schmidt MI, Chambless LE, Chor D, Barreto SM, et al. Timing and type of alcohol consumption and the metabolic syndrome - ELSA-Brasil. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163044.
66. Welsh JA, Sharma A, Abramson JL, Vaccarino V, Gillespie C, Vos MB. Caloric sweetener consumption and dyslipidemia among US adults. *JAMA*. 2010;303(15):1490–7.
67. Cuspidi C, Sala C, Valerio C, et al. Nocturnal hypertension and organ damage in dippers and nondippers. *Am J Hypertens*. 2012 Aug;25(8):869-75. doi: 10.1038/ajh.2012.49.
68. Gori M, Lam CSP, Gupta DK, Santos ABS, Cheng S, Shah AM, et al. Sex-specific cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: Sex-specific cardiovascular structure and function in HFpEF. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(5):535–42.
69. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Efeitos da redução da pressão arterial na incidência de resultados na hipertensão: 5. Comparações diretas de várias classes de medicamentos anti-hipertensivos - visão geral e meta-análises. *J Hypertens*. 2015; 33: 1321–1341.
70. Croog SH, Levine S, Testa MA, et al. The Effects of Antihypertensive Therapy on the Quality of Life. *New England Journal of Medicine*. 1986; 314(26): 1657–1664. doi:10.1056/nejm198606263142602.
71. Dunn EC, Small E. Economics of antihypertensive in the elderly. *Drugs Aging*. 2001; 18: 515-525.
72. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387(10022):957-967.
73. Neal B, MacMahon S, Chapman N, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists C. Efeitos de inibidores da ECA, antagonistas de cálcio e outros medicamentos para redução da pressão arterial: resultados de visões gerais planejadas de estudos randomizados. Colaboração dos especialistas em tratamento para redução da pressão arterial. *Lancet*. 2000; 356: 1955–64.
74. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Clortalidona comparada com hidroclorotiazida na redução de eventos cardiovasculares: revisão sistemática e meta-análises de rede. *Hypertension*. 2012; 59: 1110–7.

75. Dhalla IA, Gomes T, Yao Z, et al. Clortalidona versus hidroclorotiazida para o tratamento da hipertensão em adultos mais velhos: um estudo de coorte de base populacional. *Ann Intern Med.* 2013; 158: 447–55.
76. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, et al. A clortalidona reduz os eventos cardiovasculares em comparação com a hidroclorotiazida: uma análise de coorte retrospectiva. *Hypertension*; 2011; 57: 689–94.
77. Kawachi I. Economic Factors in the Initiation of Antihypertensive Therapy. *Pharmacoeconomics.* 1992; 2(4), 324–334.
78. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Comparações diretas de hidroclorotiazida com indapamida e clortalidona: efeitos anti-hipertensivos e metabólicos. *Hypertension* 2015; 65: 1041–6.
79. Burnier M, Polychronopoulou E, Wuerzner G. Hypertension and Drug Adherence in the Elderly. *Front Cardiovasc Med.* 2020; 7(49): 1-9.
80. Doyle J, Omvik P, Arikian S, et al. A retrospective analysis comparing the costs and cost effectiveness of amlodipine and enalapril in the treatment of hypertension. *Manag Care Interface.* 2001 Mar;14(3):82-7.
81. Messerli FH, Makani H, Benjo A, et al. Eficácia anti-hipertensiva da hidroclorotiazida avaliada pelo monitoramento ambulatorial da pressão arterial: uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 590–600.
82. Baena CP, Olandoski M, Younge JO, et al. Effects of lifestyle-related interventions on blood pressure in low and middle-income countries: systematic review and metaanalysis. *J Hypertens.* 2014; 32(5):961–973.
83. Mahmood S, Shah KU, Khan TM, Nawaz S, Rashid H, Baqar SWA, et al. Non-pharmacological management of hypertension: in the light of current research. *Ir J Med Sci.* 2019;188(2):437–52.
84. Azadbakht L, Fard NR, Karimi M, et al. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) eating plan on cardiovascular risks among type 2 diabetic patients: a randomized crossover clinical trial. *Diabetes Care.* 2011; 34(1):55-7.
85. Johannesson M, Aberg H, Agréus L, Borgquist L, Jönsson B. Cost-benefit analysis of non-pharmacological treatment of hypertension. *J Intern Med.* 1991 Oct;230(4):307-12.
86. Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A, et al. Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure: a systematic review and metaanalysis on randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014; 24(12):1253–1261.

87. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, et al. Dietary approaches to prevent and treat hypertension. *Hypertension*. 2006; 47(2):296–308.
88. McMurray J. The health economics of the treatment of hyperlipidemia and hypertension. *Am J Hypertens*. 1999; 12: 99S-104S.
89. VanNooten FE, Exel NJ, Eriksson D, Brouwer WB. “Back to the future”: Influence of beliefs regarding the future on TTO answers. *Health Qual Life Outcomes*. 2016; 14: 4.
90. Mishra D, Nair SR. Systematic literature review to evaluate and characterize the health economics and outcomes research studies in India. *Perspect Clin Res*. 2015; 6:20–33.
91. Kobelt G. *Health Economics: An Introduction to Economic Evaluation* (3rd. Ed.) London: Office of Health Economics, 2013.
92. Yothasamut J, Tantivess S, Teerawattananon Y. Using economic evaluation in policy decision-making in Asian countries: mission impossible or mission probable? *Value Health* 2009;12(Suppl 3):S26–30.
93. Sogaard R, Kløjgaard ME, Olsen J. Methods for cost-effectiveness evaluation alongside trials in spine surgery. *DaCHE discussion papers*. University of Southern Denmark, Dache - Danish Centre for Health Economics, 2010, p. 21.
94. Dang A, Likhar N, Alok U. Importance of Economic Evaluation in Health Care: An Indian Perspective. *Value in Health Regional Issues*. 2016; 9: 78-83.
95. Rabarison KM, Bish CL, Massoudi MS et al. Economic evaluation enhances public health decision making. *Frontiers in public health*. 2015; 3(164): 1-5.
96. Kumar S, Baldi A. Pharmacoeconomics: Principles, methods and economic evaluation of drug therapies. 2013;2(5):362–9.
97. Esposti LD, Valpiani G. Pharmacoeconomic burden of undertreating hypertension. *Pharmacoeconomics*. 2004; 22: 907–928.
98. Oortwijn W, Mathijssen J, Banta D. The role of health technology assessment on pharmaceutical reimbursement in selected middleincome countries. *Health Policy* 2010; 95:174–84.
99. Hoomans T, Fenwick EA, Palmer S, et al. Value of information and value of implementation: application of an analytic framework to inform resource allocation decisions in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Value Health*. Mar-Apr 2009;12(2):315-24. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00431.x.
100. Neumann PJ, Ganiats TG, Russel LB, et al. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine* (2nd ed.). London: Oxford University Press, 2016.

101. O'Reilly D, Gaebel K, Xie F, et al. Health economic evaluations help inform payers of the best use of scarce health care resources. *International Journal Of Circumpolar Health*. 2011; 70(4): 419-427.
102. Brownson RC, Colditz GA, Proctor EK. *Dissemination and Implementation Research in Health: Translating Science to Practice*. London: Oxford University Press; 2012.
103. Lobb R, Colditz GA. Implementation science and its application to population health. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:235-51.
104. Lal A, Moodie M, Peeters A, Carter R. Inclusion of equity in economic analyses of public health policies: systematic review and future directions. *Aust N Z J Public Health*. 2017;42(2):207–13.
105. Reeves P, Edmunds K, Searles A, et al. Economic evaluations of public health implementation-interventions: a systematic review and guideline for practice. *Public Health*. 2019 Apr; 169:101-113.
106. Kim DD, Silver MC, Kunst N, Cohen JT, Ollendorf DA, Neumann PJ. Perspective and costing in cost-effectiveness analysis, 1974-2018. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(10):1135–45.
107. Kaplan M, David D, Spittel M, editors. *The science of making better decisions about health: cost-effectiveness and cost-benefit analysis R*. In Washington, DC: Government Printing Office; 2015.
108. Jönsson BG. Cost-benefit of treating hypertension. *J Hypertens Suppl*. 1994;12(10):S65-70.
109. Verguet S, Laxminarayan R, Jamison DT. Universal public finance of tuberculosis treatment in India: an extended cost-effectiveness analysis. *Health Econ* 2015; 24:318–32.
110. Asaria M, Doran T, Cookson R. The costs of inequality: whole-population modelling study of lifetime inpatient hospital costs in the English National Health Service by level of neighbourhood deprivation. *J Epidemiol Community Health*. 2016; 70: 990–996. doi:10.1136/jech-2016-207447 al., 2016.
111. Johannesson B, Jönsson B. Cost-effectiveness analysis of hypertension treatment — A review of methodological issues. *Health Policy*. 1991; 19(1): 55-77.
112. Johannesson B. Economic evaluation of hypertension treatment. *Int J Technol Assess Health Care*. 1992;8(3):506-23.
113. Jönsson B, Johannesson M. Cost Benefit of Treating Hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*. 1999; 21(5-6): 987-997.
114. Shah KK, Cookson R, Culyer AJ, et al. NICE's social value judgements about equity in health and health care. *Health Econ Policy Law* 2013; 8:145–65.

115. Culyer AJ. HTA—Algorithm or process? Comment on Expanded HTA: enhancing fairness and legitimacy. *Int J Health Policy Manag.* 2016; 5:501–5.
116. Cookson R, Mirelman AJ, Griffin S, Asaria M, Dawkins B, Norheim OF, et al. Using cost-effectiveness analysis to address health equity concerns. *Value Health.* 2017;20(2):206–12.
117. Drummond MF, Sculpher M, Claxton K, et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* (4th ed.). Oxford, United Kingdom: Oxford University Press, 2015.
118. Asante A, Price J, Hayen A, et al. Equity in health care financing in low and middle-income countries: a systematic review of evidence from studies using benefit and financing incidence analyses. *PLoS One.* 2016; 11: e0152866.
119. McLaren L, McIntyre L, Kirkpatrick S. Rose's population strategy of prevention need not increase social inequalities in health. *Int J Epidemiol.* 2010; 39:372–7.
120. Mir FA, Pinnington A. Exploring the value of project management: Linking Project Management Performance and Project Success. *International Journal of Project Management.* 2014; 32(2):202–217.
121. Panagopoulos I, Atkin C, Sikora I. Developing a performance indicators lean-sigma framework for measuring aviation system's safety performance. *Transp res procedia.* 2017;22:35–44.
122. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian H, et al. Long-term evaluation of cardiac and vascular toxicity in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemias treated with bosutinib. *Am J Hematol.* 2016 Jun;91(6):606-16. doi: 10.1002/ajh.24360.
123. Kerzner H. *Gestão de Projetos: As melhores práticas.* 3a. Porto Alegre: Bookmam; 2017.
124. Cherrafi A, Elfezazi S, Chiarini A, Mokhlis A, Benhida K. The integration of lean manufacturing, Six Sigma and sustainability: A literature review and future research directions for developing a specific model. *J Clean Prod.* 2016;139:828–46.
125. Bennett S, Agyepong IA, Sheikh K, et al. Building the Field of Health Policy and Systems Research: An Agenda for Action. *Plos Medicine.* 2011, 8(8): e1001081.
126. Iuga MV, Kifor CV, Rosca L-I. Lean information management: Criteria for selecting key performance indicators at shop floor. *ACTA Univ Cibiniensis.* 2015;66(1):67–72.
127. Plebani M, Sciacovelli L, Aita A, et al. Harmonization of pre-analytical quality indicators. *Biochem Med.* 2014 Feb; 24(1): 105–113.
128. Rios-Zertuche D, Zuniga-Brenes P, Palmisano EB, et al. Methods to measure quality of care and quality indicators through health facility surveys in low- and

- middle-income countries. *International Journal for Quality in Health Care*. 2018, 31(3): 1-8.
129. Chan KS, Fowles JB, Weiner JP. Review: electronic health records and the reliability and validity of quality measures: a review of the literature. *Med Care Res Rev*. 2010;67(5):503–27.
130. McNatt Z, Linnander E, Endeshaw A, Tatek D, Conteh D, Bradley EH. A national system for monitoring the performance of hospitals in Ethiopia. *Bull World Health Organ*. 2015;93(10):719–26.
131. Madsen MM, Eiset AH, Mackenhauer J, Odby A, Christiansen CF, Kurland L, et al. Selection of quality indicators for hospital-based emergency care in Denmark, informed by a modified-Delphi process. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016;24(1):11.
132. Fieldston ES, Zaoutis LB, Agosto PM, Guo A, Jonas JA, Tsarouhas N. Measuring patient flow in a children’s hospital using a scorecard with composite measurement: Patient Flow Composite Measurement. *J Hosp Med*. 2014;9(7):463–8.
133. Welch C, Piekkari R, Plakoyiannaki E, et al. Theorising from Case Studies: Towards a Pluralist Future for International Business Research. *Journal of International Business Studies*. 2011; 42(5).
134. Lee SM, Lee D, Olson DL. Health-care quality management using the MBHCP excellence model. *Total Qual Manage Bus Excel*. 2013;24(1–2):119–37.
135. Ziviani J, Wilkinson SA, Hinchliffe F, Feeny R. Mapping allied health evidence-based practice: providing a basis for organisational realignment. *Aust Health Rev*. 2015;39(3):295–302.
136. Steenbruggen TG, Seijen M, Janssen LM, et al. Prognostic Value of Residual Disease after Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer Evaluated by Residual Cancer Burden, Neoadjuvant Response Index, and Neo-Bioscore. *Clinical Cancer Research*. 2019; 1-9.
137. De Roo ML, Leemans K, Claessen SJJ, Cohen J, Pasman HRW, Deliëns L, et al. Quality indicators for palliative care: update of a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46(4):556–72.
138. Ambrosioni E. Pharmacoeconomic challenges in disease management of hypertension. *J Hipertens*. 2001; 19 (suppl 3): S34-S40.
139. Xu K, Saksena P, Holly A. The Determinants of Health Expenditure: A Country-Level Panel Data Analysis. A Working Paper of the Results for Development Institute (R4D). OMS. 2011.
140. Arrow KJ. Uncertainty and the welfare economics of medical care. *The American Economic Review*. 1963; 53(5): 941-973.

141. Savedoff W. Tax-Based Financing for Health Systems: Options and Experiences. Geneva: OMS, 2004.
142. Edwards RT, Charles JM, Lloyd-Williams H. Public health economics: a systematic review of guidance for the economic evaluation of public health interventions and discussion of key methodological issues. *BMC Public Health*. 2013 Oct 24;13:1001. doi: 10.1186/1471-2458-13-1001.
143. Ekwunife OI, Okafor CE, Ezenduka CC, et al. Cost-utility analysis of antihypertensive medications in Nigeria: a decision analysis. *Cost Eff Resour Alloc*. 2013; 11: 2.
144. Geldsetzer P, Manne-Goehler J, Marcus M.-E. et al. The state of hypertension care in 44 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative individual-level data from 1.1 million adults. *Lancet*. 2019 Aug 24;394(10199):652-662.
145. Roth TL, Puig-Saus C, Yu R, et al. Reprogramming human T cell function and specificity with non-viral genome targeting. *Nature*. 2018; 559: 405-409.
146. Bloom DE, Cafiero E, Jané-Llopis E, Abrahams-Gessel S, Bloom LR, Fathima S, et al. The global economic burden of noncommunicable diseases. *Program on the Global Demography of Aging*; 2012.
147. Bertram MY, Sweeny K, Lauer JA, et al. Investing in noncommunicable diseases: an estimation of the return on investment for prevention and treatment services. *The Lancet*- 2018; 391:2071–8.
148. Kostova C, Spencer G, Moran A, et al. The cost-effectiveness of hypertension management in low-income and middle-income countries: a review. *BMJ Global Health*. 2018; 5:e002213.
149. Ory MG, Ahn S, Jiang L, et al. Successes of a National Study of the chronic disease selfmanagement program. *Med Care*. 2013; 51:992–8.
150. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139:e1082–143.
151. Derington CG, King JB, Bryant KB, et al. Cost-Effectiveness and Challenges of Implementing Intensive Blood Pressure Goals and Team-Based Care. *Current Hypertension Reports*. 2019; 21(91):1-12.
152. Almalki Z, Alatawi Y, Alharbi A, Almaklefi B, Alfaiz S, Almohana O, et al. Cost-effectiveness of more intensive blood pressure treatment in patients with high risk

- of cardiovascular disease in Saudi Arabia: A modelling study of meta-analysis. *Int J Hypertens*. 2019;2019:6019401.
153. Cunha PA. Análise custo-benefício das terapêuticas da insuficiência cardíaca. Dissertação de Mestrado em Medicina. Covilhã: UBI, 2016.
154. Zhang D, Wang G, Joo H. A systematic review of economic evidence on community hypertension interventions. *Am J Prev Med*. 2017;53(6S2):S121–30.
155. Johannesson M, Borgquis L, Jönsson B, Råstam L. The costs of treating hypertension — an analysis of different cut-off points. *Health Policy*. 1991;18(2):141–50.
156. Richman IB, Fairley M, Jørgensen ME, Schuler A, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-effectiveness of intensive blood pressure management. *JAMA Cardiol*. 2016;1(8):872–9.