

Denervação Simpática Renal para o tratamento de hipertensão arterial resistente

(CBHPM: Ablação percutânea por radiofrequência)

Dossiê ANS

Documento principal

Versão do Relatório

06/2023

Instituição demandante:

Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista

Título:

Denervação Renal para o tratamento de Hipertensão Arterial Resistente

Local:

São Paulo

Mês / Ano:

Junho / 2023

MAPESolutions – Dossiê de Valor
Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231
04304-000. Vila Mariana. São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

Preparado por:

Marcelo Eidi Nita, MD, PhD
marcelo.nita@mapesolutions.com

Gabriel Ogata
gabriel.ogata@mapesolutions.com

Tayná Felicíssimo Gomes de Souza Bandeira, *Bpharm*
tayna.felicissimo@mapesolutions.com

Vinicius Lins

Layssa Andrade Oliveira

Fernando Zanghelini

Declaração de conflito de interesse dos autores

Os autores declaram terem sido contratados e remunerados para a elaboração deste parecer técnico-científico sob a premissa de exercerem livremente sua condição de pesquisador e avaliador da tecnologia em questão.

Contribuição de cada autor:

Tayná Felicíssimo: autora

Gabriel Ogata: autor, revisor e gestor do projeto

Vinicius Lins: suporte

Layssa Andrade Oliveira: suporte

Fernando Zanghelini: suporte

Marcelo Eidi Nita: revisor

SUMÁRIO

Denervação Simpática Renal para o tratamento de hipertensão resistente Erro! Indicador não definido.

SUMÁRIO	3
LISTA DE FIGURAS	4
LISTA DE TABELAS	5
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	6
RESUMO EXECUTIVO	7
1. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	8
1.1 <i>População e alternativas</i>	8
1.2 <i>Modelo escolhido</i>	8
1.3 <i>Custo, desfechos e outros parâmetros</i>	9
1.4 <i>Perspectiva e horizonte temporal</i>	11
1.5 <i>Análises de sensibilidade</i>	11
1.6 <i>Suposições do modelo</i>	12
1.7 <i>Resultados</i>	12
1.8 <i>Análise de sensibilidade</i>	12
2. CONSIDERAÇÕES FINAIS	16
REFERÊNCIAS	17

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Modelo de Markov.....	9
Figura 2. Análise de sensibilidade probabilística considerando anos de vida saudável ganhos	13
Figura 3. Análise de sensibilidade probabilística considerando QALY ganho.....	13
Figura 4. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade (desfecho: anos de vida saudável ganhos)	14
Figura 5. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade (desfecho: QALY)	14
Figura 6. Análise univariada considerando anos de vida saudável ganhos	15
Figura 7. Análise univariada considerando QALY ganho	15

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade/utilidade	8
Tabela 2. Custos utilizados no modelo	9
Tabela 3. Componentes do custo de rotina do paciente hipertenso.....	10
Tabela 4. Parâmetros e probabilidades utilizadas no modelo	10
Tabela 5. Resultados da análise de custo-efetividade e custo utilidade	12

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Sigla/Abreviatura	Significado
ACE	Análise de custo-efetividade
AIO	Análise de impacto orçamentário
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AOS	Apneia obstrutiva do sono
AVEI	Acidente vascular encefálico isquêmico
AVEH	Acidente vascular encefálico hemorrágico
BDI	Inventário de Depressão de Beck
CDV	Cardiovascular
CEAC	Curva de aceitabilidade de custo-efetividade
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
DAC	Doença arterial coronariana
DAOP	Doença arterial obstrutiva periférica
DIU	Diurético
DRC	Doença renal crônica
DRCT	Doença renal crônica terminal
ECDV	Evento cardiovascular
ECNR	Ensaio clínico não-randomizado
ECR	Ensaio clínico randomizado
GBD	Global Burden of Disease
HAR	Hipertensão arterial resistente
HARf	Hipertensão arterial refratária
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HARV	Hipertensão renovascular
HP	Hiperaldosteronismo primário
HR	Hazard ratio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Insuficiência cardíaca
IC 95%	Intervalo de confiança
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
MSAC	Medical Services Advisory Committee
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
RCEI	Relação de custo-efetividade incremental
RDN	Renal Denervation (Denervação Renal)
RoB	Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials
ROBINS-I	Risk of bias in non-randomized studies of Interventions
RS	Revisão sistemática
RSMA	Revisão sistemática com meta-análise
RSNMA	Revisão sistemática com meta-análise em rede

RESUMO EXECUTIVO

Título
Denervação Simpática Renal para o tratamento de hipertensão resistente
Área de especialidade médica
Cardiologia
Descrição da tecnologia
A denervação simpática renal é uma técnica de ablação da artéria renal, sendo realizada com um cateter que emite energia por radiofrequência. Primeiramente é inserido um cateter-guia por via femoral, e em seguida, é inserido o cateter de escolha, o qual tem um ou mais eletrodos, que emitem disparos de radiofrequência ao entrarem em contato com o tecido-alvo. A energia disparada irá causar uma lesão térmica (queimadura) na parede e nas fibras nervosas do vaso, acontecendo assim, a ablação. A ablação irá diminuir a hiperestimulação do sistema nervoso simpático (SNS), que tem sido associada a diversas condições, como a hipertensão resistente, e por consequência irá reduzir a pressão arterial.
População-alvo
Pacientes com hipertensão resistente não controlada por ≥ 3 medicamentos, sendo um diurético.
Descrição da evidência científica clínica
A revisão sistemática recuperou 30 estudos, sendo que, de maneira geral, foi observada uma redução substancial na PAS e PAD de consultório e PAS e PAD ambulatorial nos pacientes que receberam denervação renal. Foram conduzidas metanálises diretas, as quais demonstraram uma diferença média na redução da PAS de consultório de -16,06mmHg (IC 95% -20,48 a -11,65), PAD de consultório de -6,14mmHg (IC 95% -7,14 a -5,13), PAS ambulatorial de 24h de -4,98mmHg (IC 95% -6,45 a -3,51), PAD ambulatorial de 24h de -3,14mmHg (IC 95% -4,16 a -2,12), sendo que todos os valores foram estatisticamente significativos e favoreceram a intervenção. Essa redução dos níveis pressóricos pode reduzir a ocorrência dos eventos cardiovasculares, portanto reduzir a mortalidade, além dos benefícios na qualidade de vida, principalmente relacionada à vitalidade, saúde mental e emocional dos pacientes com hipertensão resistente.
Qualidade da evidência
De forma geral, observou-se um risco de viés baixo-moderado em relação à qualidade metodológica dos estudos incluídos como evidências científicas. A qualidade geral da evidência foi considerada moderada-alta.
Análise de impacto orçamentário e análise de custo-efetividade
A realização da denervação renal gera benefícios também relacionados aos aspectos econômicos. Por reduzir o risco de eventos cardiovasculares, evolução da doença renal crônica, taxa de insuficiência cardíaca, a utilização dessa tecnologia promove redução de gastos em longo prazo com tratamentos e reabilitação, bem como ganhos em anos de vida saudável (15,08) e de qualidade de vida (18,26). A denervação renal foi considerada custo-efetiva, pois embora resulte em um maior custo total de tratamento (custo incremental de R\$ 17.555,47), a utilização dessa tecnologia promove aumento dos anos de vida saudável (anos de vida ganhos incremental = 2,48), bem como ganhos de anos de vida ajustado pela qualidade de vida (QALY incremental de 1,54), quando comparada a ausência da intervenção. A tecnologia proposta apresenta um impacto orçamentário positivo que pode variar de aproximadamente R\$ 15 milhões no primeiro ano a R\$ 328 milhões de reais no quinto ano.

1. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

Essa análise tem por objetivo avaliar a relação de custo-efetividade incremental do uso da Denervação Simpática Renal em comparação com a Terapia usual em pacientes com hipertensão resistente.

Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos das análises foram sumarizados conforme o *checklist* CHEERS *Task Force Report*¹ e apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade/utilidade

Tipo de análise	Custo-efetividade
População-alvo	Pacientes com hipertensão resistente ao tratamento em uso de 3 ou mais anti-hipertensivos (incluindo um diurético)
Perspectiva de análise	Saúde suplementar
Alternativas	RDN e sem RDN
Horizonte temporal	Lifetime
Medida de efetividade	Anos de vida saudável ganhos
Medida de utilidade	Anos de vida ajustado a qualidade (QALY)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Modelo matemático	Estados transicionais - Markov
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade probabilística e determinística
Limiar de disposição a pagar	33 mil reais ²

1.1 População e alternativas

A população-alvo da análise consistiu em pacientes com hipertensão arterial resistente ao tratamento em uso de ≥ 3 anti-hipertensivos ao mesmo tempo, sendo 1 diurético. A intervenção em questão se trata da Denervação Renal por ablação com radiofrequência em comparação a ausência de RDN.

1.2 Modelo escolhido

Foi escolhido o modelo de estados transicionais, cadeias de Markov em função das características das alternativas em questão e das medidas a serem avaliadas. A Figura 1 apresenta o racional do modelo de Markov com os respectivos estados de saúde: vivo sem evento, evento cardiovascular (ECDV) não-fatal, óbito por ECDV fatal, Insuficiência cardíaca (IC), doença renal crônica terminal (DRCT), óbito por DRCT e óbito por outras causas. Os custos

incrementais e efetividade/utilidade foram calculados e representados como a diferença relativa entre as alternativas avaliadas.

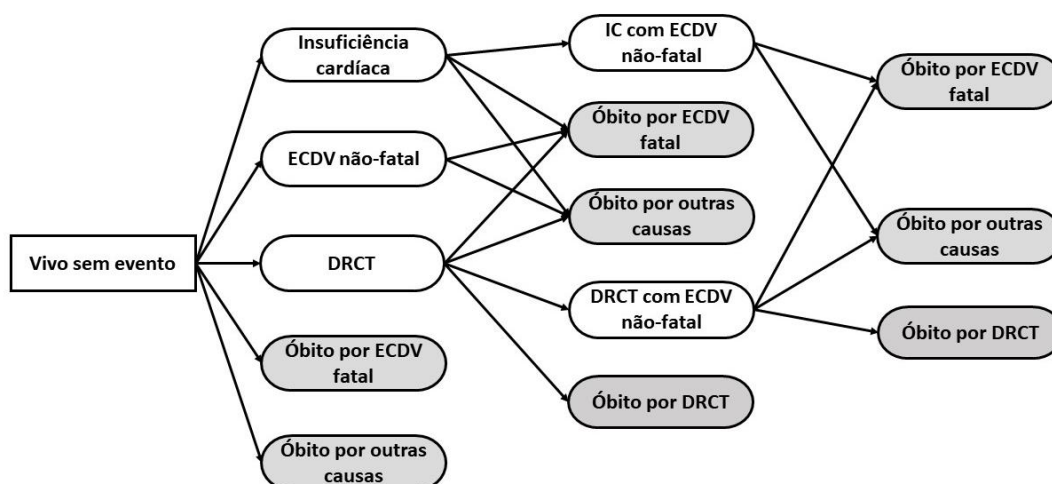


Figura 1. Modelo de Markov

Fonte: elaboração própria

1.3 Custo, desfechos e outros parâmetros

Foram inseridos no modelo custos diretos relacionados aos procedimentos em avaliação (procedimentos realizados no manejo dos eventos, rotina do paciente hipertenso e denervação renal). O modelo permite a adição de custos com medicamentos, no entanto, tendo em vista a perspectiva e a não obrigatoriedade de cobertura de assistência farmacêutica ambulatorial, no caso-base estes custos não foram considerados. Os custos utilizados no modelo estão disponíveis na Tabela 2.

Tabela 2. Custos utilizados no modelo

Descrição (referência)	R\$	Distribuição
Denervação Renal por ablação com radiofrequência ³	44.605,00	Gama
Evento cardiovascular ⁴⁻⁶	14.531,66	Gama
Reabilitação pós evento cardiovascular ⁴	5.060,25	Gama
Insuficiência cardíaca (IC) ^{4,7,8}	9.061,31	Gama
Doença renal crônica em estágio terminal (DRCT) ^{4,9}	184.558,60	Gama
Rotina paciente hipertenso ^{4,10}	1.332,64	Gama

Para a estimativa do custo de rotina anual do paciente hipertenso, foram consideradas as consultas e exames de rotina, conforme preconizado pela Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial ¹⁰. Todos os procedimentos são indicados para realização semestral, desta forma o valor

unitário de cada procedimento foi multiplicado por dois, para estimar o custo anual, conforme apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Componentes do custo de rotina do paciente hipertenso

Descrição	Custo unitário ⁴	Custo total
Consulta cardiologista	R\$224,90	R\$449,80
Análise de urina	R\$10,83	R\$21,66
Potássio plasmático	R\$8,72	R\$17,44
Glicose	R\$8,72	R\$17,44
Hemoglobina glicada (fração A1c)	R\$73,95	R\$147,90
Determinação da filtração glomerular	R\$152,01	R\$304,02
Creatinina plasmática	R\$8,72	R\$17,44
Perfil lipídico	R\$73,95	R\$147,90
Colesterol (HDL)	R\$12,06	R\$24,12
Ácido úrico plasmático	R\$8,72	R\$17,44
Eletrocardiograma convencional (ECG)	R\$83,74	R\$167,48
TOTAL		R\$1.332,64

Os parâmetros do modelo foram baseados em literatura nacional e internacional. Os parâmetros para estimativa e as probabilidades de transição entre os estados de saúde estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4. Parâmetros e probabilidades utilizadas no modelo

Descrição (referência)	Valor utilizado	Distribuição
Diferença de média da PAS de consultório em pacientes que receberam RDN	-16,06mmHg	-
Redução da probabilidade de ECDV ¹¹	0,2896	Beta
Redução da probabilidade de IC ¹¹	0,4496	Beta
Redução da probabilidade de mortalidade geral ¹¹	0,2088	Beta
RR de ECDV em pacientes com hipertensão resistente ¹²	2,94	Gama
RR de mortalidade por ECDV em pacientes com hipertensão resistente ¹³	1,73	Gama
HR de mortalidade por todas as causas em pacientes com hipertensão ¹⁴	1,62	Gama
RR de DRCT em pacientes com hipertensão ¹⁵	3,86	Gama
RR de DRCT em pacientes com hipertensão pós RDN ¹⁵	2,59	Gama
HR de insuficiência cardíaca em pacientes com hipertensão ⁸	2,60	Gama
Probabilidade de ECDV recorrente ^{16,17}	0,0195	Beta
Probabilidade de óbito por ECDV recorrente ^{16,17}	0,0077	Beta
Probabilidade de ECDV não fatal em pacientes que receberam RDN ¹⁸ (ano 1)*	0,0086	-

Probabilidade de IC em pacientes que receberam RDN (ano 1) ^{8,19*}	0,0021	-
Probabilidade de DRCT em pacientes que receberam RDN (ano 1) ^{15,20*}	0,0022	-
Probabilidade de óbito por ECDV em pacientes que receberam RDN ²¹ (ano 1)*	0,0034	-
Probabilidade de óbito por outras causas em pacientes que receberam RDN ²² (ano 1)*	0,0041	-
Probabilidade de ECDV não fatal em pacientes que não receberam RDN ¹⁸ (ano 1)*	0,017	-
Probabilidade de óbito por ECDV em pacientes que não receberam RDN ²¹ (ano 1)*	0,0042	-
Probabilidade de IC em pacientes que não receberam RDN (ano 1) ^{8,19*}	0,0036	-
Probabilidade de DRCT em pacientes que não receberam RDN (ano 1) ^{15,20*}	0,0033	-
Probabilidade de óbito por outras causas em pacientes que não receberam RDN ²² (ano 1)*	0,0072	-
Utility hipertensão ²³ (em tratamento)	0,98	Beta
Utility ECDV não-fatal ¹⁸ (1º ano)	0,69	Beta
Utility ECDV não-fatal ¹⁸ (a partir do 2º ano)	0,88	Beta
Utility DRCT ²⁴	0,63	Beta
Utility insuficiência cardíaca ²⁴	0,71	Beta
Utility ECDV em paciente com DRCT	0,43	Beta
Utility ECDV em paciente com IC	0,49	Beta

*Para os anos subsequentes, as probabilidades de transição foram baseadas na tabela de mortalidade do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) e estão disponíveis na íntegra no documento em Excel.
 CDV: cardiovascular; DRCT: doença renal crônica terminal; ECDV: evento cardiovascular; HR: hazard ratio; IC: insuficiência cardíaca; PAS: pressão arterial sistêmica; RDN: denervação renal; RR: risco relativo.

1.4 Perspectiva e horizonte temporal

A análise foi realizada sob a perspectiva da Saúde Suplementar. Além disso, foi considerado o horizonte temporal *lifetime* (ciclo anual).

1.5 Análises de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade probabilística multivariada foi conduzida para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros utilizando simulação de Monte Carlo de segunda ordem. As variáveis do modelo foram associadas com distribuições probabilísticas. Para cada análise, 1.000 simulações foram realizadas.

Além disso, a análise de sensibilidade determinística univariada foi apresentada em diagrama de tornado. A magnitude de variação de cada parâmetro foi definida como $\pm 20\%$. Os seguintes parâmetros do modelo econômico foram submetidos à análise de sensibilidade: custo da intervenção e dos eventos (DRCT, IC, ECDV), probabilidades de desenvolver os eventos, taxa de mortalidade e os utilities, para o desfecho QALY ganho.

1.6 Suposições do modelo

- Supõe-se que os pacientes não poderiam retornar ao estado de saúde de origem.
- Supõe-se que os pacientes do estado de saúde “evento CDV não-fatal”, podem permanecer no estado sem novo evento, ou ter “evento CDV não-fatal” recorrente, bem como podem evoluir para um dos estados de óbito.
- Supõe-se que o paciente só possa estar em um dos estados de saúde a cada ciclo.
- O modelo foi projetado para simular coortes de homens ou mulheres de 55 a 79 anos de idade, sem evento cardiovascular prévio. Desta forma, as probabilidades de transição foram calculadas considerando a Tábua da mortalidade do IBGE, dados do Global Burden Disease (GBD) e de estudos nacionais e internacionais, para cada ano de vida entre 55 e 79 anos, ajustados pelo RR para hipertensão resistente.
- Na ausência de dados para ajuste das variáveis oriundo de pacientes com hipertensão resistentes, os autores utilizaram dados de estudos com pacientes com hipertensão com PAS de consultório ≥ 160 mmHg.

1.7 Resultados

Utilizando os parâmetros discutidos e o horizonte temporal *lifetime*, os resultados do caso-base mostram que a RDN apresenta maior benefício clínico (anos de vida saudável ganhos e qualidade de vida incremental) e custo total de tratamento em relação a terapia usual. Os resultados do caso base são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Resultados da análise de custo-efetividade e custo utilidade

Intervenção	Custo	Efetividade/utilidade	RCEI
RCEI por anos de vida saudável ganhos			
Sem RDN	R\$183.515,86	12,60	R\$7.089,32
Com RDN	R\$201.071,32	15,08	
Incremental	R\$17.555,47	2,48	
RCEI por QALY ganho			
Sem RDN	R\$183.515,86	16,72	R\$11.387,49
Com RDN	R\$201.071,32	18,26	
Incremental	R\$17.555,47	1,54	

1.8 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade probabilística, demonstra que a RDN apresenta um potencial de ter um custo incremental menor de tratamento, além de maior benefício clínico com relação a

anos de vida saudável ganhos e anos de vida ajustados pela qualidade em ambos os cenários (Figuras 2 e 3).

Visualmente, é possível identificar que as interações estão divididas entre o quadrante superior direito e o quadrante inferior direito para os dois desfechos, o que evidencia que a RDN é melhor em termos de anos de vida saudáveis ganhos e QALY ganhos e apresenta potencial de geração de economia a longo prazo.

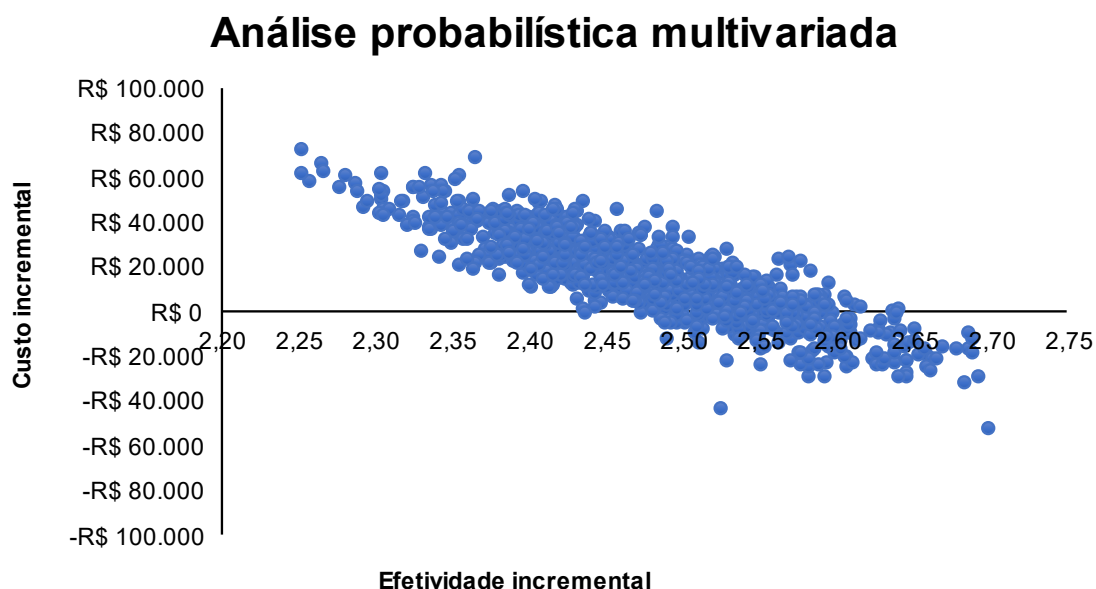


Figura 2. Análise de sensibilidade probabilística considerando anos de vida saudável ganhos

Fonte: elaboração própria.

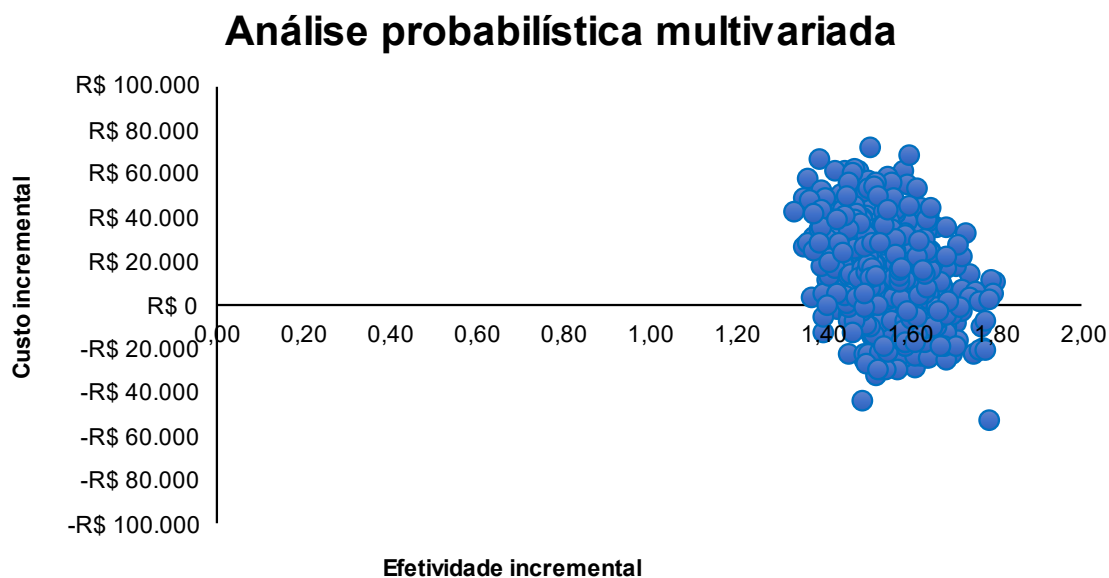


Figura 3. Análise de sensibilidade probabilística considerando QALY ganho

Fonte: elaboração própria.

MAPESolutions – Dossiê de Valor
Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231
04304-000. Vila Mariana. São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

Nas Figuras 4 e 5, é apresentado os resultados da curva de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC) para o caso base, demonstrando que a RDN é mais custo-efetiva a partir de aproximadamente 9.000 e 15.000 reais de limiar de disposição a pagar, para a análise de anos de vida saudável ganhos e para QALY ganho, respectivamente.

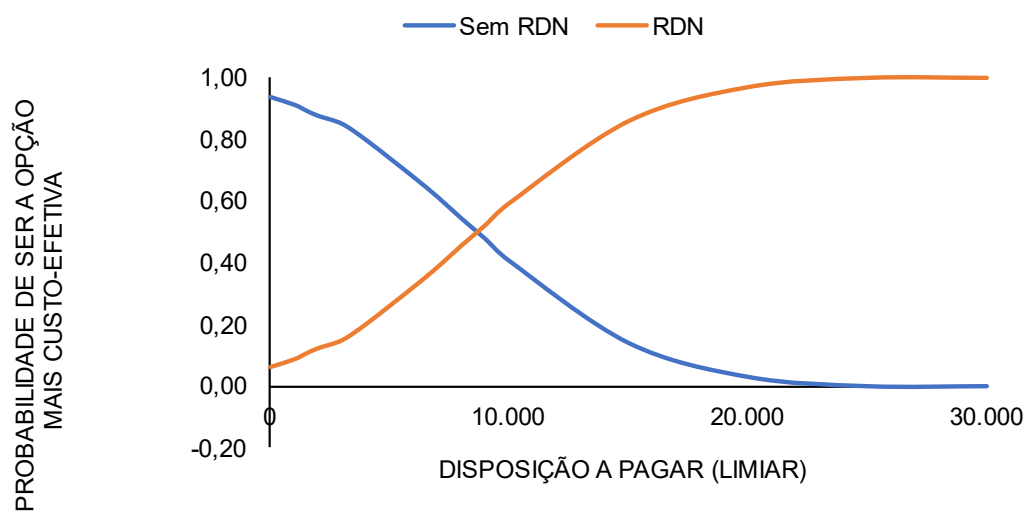


Figura 4. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade (desfecho: anos de vida saudável ganhos)

Fonte: elaboração própria.

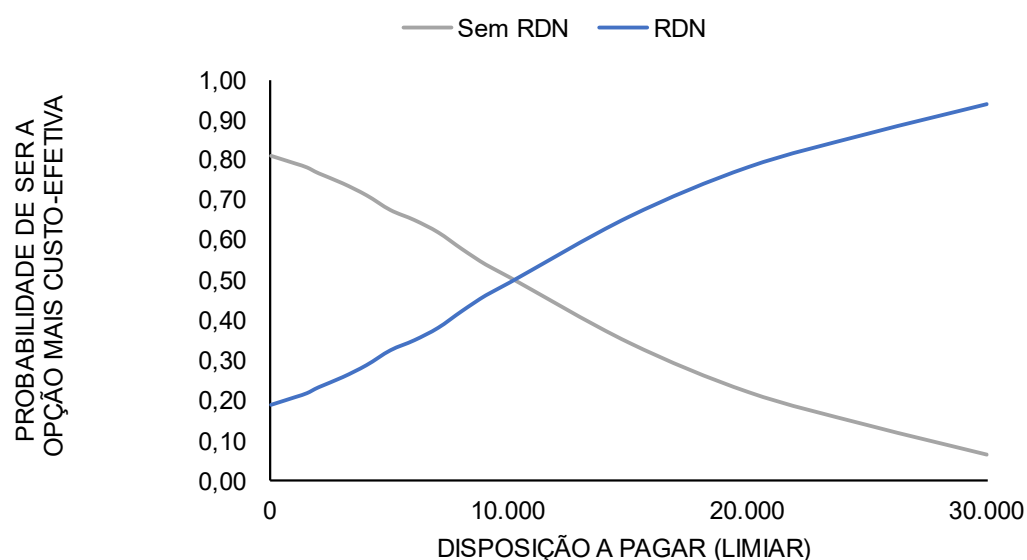


Figura 5. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade (desfecho: QALY)

Fonte: elaboração própria.

Ainda, a sensibilidade do modelo foi avaliada por meio da análise univariada determinística, mostrando que as alterações dos parâmetros mais críticos ao modelo não foram capazes de alterar drasticamente a interpretação do resultado. Nas Figuras 6 e 7 estão apresentados os diagramas de tornado e os parâmetros mais relevantes para a alteração do RCEI.

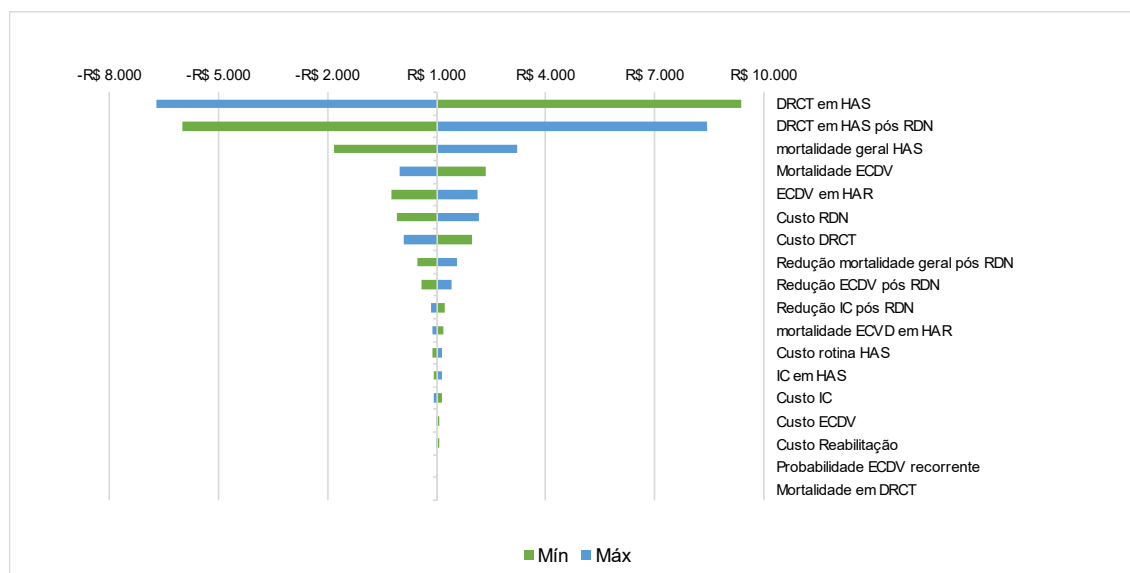


Figura 6. Análise univariada considerando anos de vida saudável ganhos

Fonte: elaboração própria.

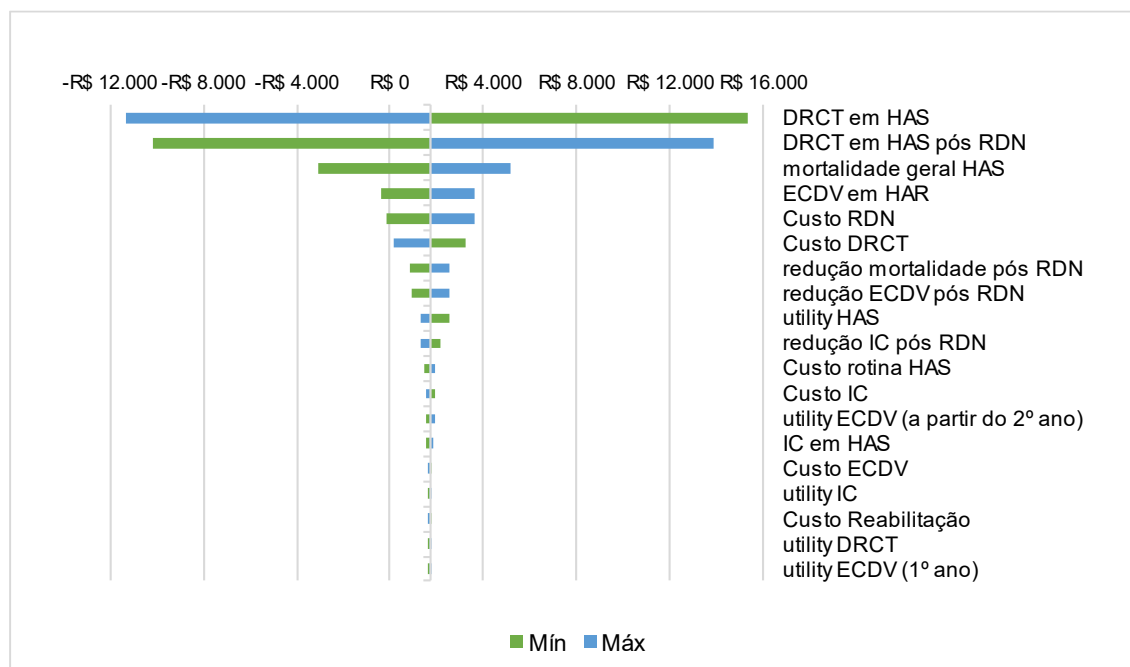


Figura 7. Análise univariada considerando QALY ganho

Fonte: elaboração própria.

2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prevalência de hipertensão arterial sistêmica no Brasil é elevada, sendo considerada fator de risco para vários eventos e comorbidades. Além disso, pacientes hipertensos podem desenvolver a hipertensão resistente ao tratamento de três ou mais anti-hipertensivos, impactando direta e indiretamente na vida do paciente. Além do impacto na qualidade de vida, pacientes hipertensos possuem alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares fatais ou não fatais, sendo que estes eventos não fatais, podem deixar sequelas leves, que podem impactar de forma branda as atividades do dia a dia, até sequelas incapacitantes, onde o paciente se torna totalmente dependente de terceiros.

A denervação simpática renal, se mostrou uma alternativa segura e efetiva, desfechos esses, demonstrados a partir dos estudos primários, sendo que a tecnologia reduz os níveis pressóricos e, conseqüentemente, o risco de eventos cardiovasculares, taxa de doença renal crônica terminal, insuficiência cardíaca e a mortalidade associada. Além disso, essa redução dos níveis pressóricos, irá melhorar a qualidade de vida do indivíduo.

A análise de custo-efetividade desenvolvida sugere a custo-efetividade da denervação simpática renal, pois a tecnologia promove aumento dos anos de vida saudável, bem como ganhos de qualidade de vida, visto pelo aumento dos anos de vida ajustados pela qualidade, quando comparada a ausência da intervenção.

Desta forma, é importante oferecer essa opção de tratamento e considerar a incorporação de denervação renal para pacientes com hipertensão resistente ao tratamento de 3 ou mais anti-hipertensivos, visando a disponibilização de uma alternativa terapêutica comprovadamente eficaz, que vai além do tratamento medicamentoso.

REFERÊNCIAS

1. CHEERS Checklist Items to include when reporting economic evaluations of health interventions. [cited 2021 Sep 14]; Available from: <http://www.ispor.org/TaskForces/EconomicPubGuidelines.asp>
2. Produto Interno Bruto - PIB | IBGE [Internet]. [cited 2021 Sep 14]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/explica/pib.php>
3. Líder Global em Tecnologia, Serviços e Soluções Médicas | Medtronic [Internet]. [cited 2021 Sep 13]. Available from: <https://www.medtronic.com/br-pt/index.html>
4. CBHPM - AMB [Internet]. [cited 2021 Sep 13]. Available from: <https://amb.org.br/cbhpm/>
5. Orlando R, Pennant M, Rooney S, Khogali S, Bayliss S, Hassan A, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for aortic stenosis in patients who are high risk or contraindicated for surgery: a model-based economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2013 Aug 15;17(33):1–86.
6. Capa - listas de preços — Português (Brasil) [Internet]. [cited 2021 Sep 13]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
7. Araujo DV, Tavares LR, Veríssimo R, Ferraz MB, Mesquita ET. Custo da insuficiência cardíaca no Sistema Único de Saúde. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2005 May [cited 2021 Oct 6];84(5):422–7. Available from: <http://www.scielo.br/j/abc/a/NxNg7Mj48s74nyBtqFkdvNQ/?format=html>
8. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda [Internet]. Brasília; 2018 [cited 2021 Oct 6]. Available from: <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/2018/v11103/pdf/11103021.pdf>
9. Ministério da Saúde. DIRETRIZES CLÍNICAS PARA O CUIDADO AO PACIENTE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA – [Internet]. Brasília-Df; 2014 [cited 2021 Oct 6]. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/marco/24/diretriz-cl-nica-drc-versao-final.pdf>
10. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa AD de M, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):516–658.
11. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2016 Mar 5 [cited 2021 Sep 13];387(10022):957–67. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673615012258/fulltext>
12. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Tommaso R Di, Mascio R Di, Manente BM, et al. Cardiovascular Outcome in Treated Hypertensive Patients with Responder, Masked, False Resistant, and True Resistant Hypertension. *Am J Hypertens* [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2021 Sep 13];18(11):1422–8. Available from:

- <https://academic.oup.com/ajh/article/18/11/1422/288691>
13. Kaczmarek KR, Sozio SM, Chen J, Sang Y, Shafi T. Resistant hypertension and cardiovascular disease mortality in the US: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *BMC Nephrol* 2019 201 [Internet]. 2019 Apr 25 [cited 2021 Sep 13];20(1):1–13. Available from: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-019-1315-0>
 14. Zhou D, Xi B, Zhao M, Wang L, Veeranki SP. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III Linked Mortality Study. *Sci Reports* 2018 81 [Internet]. 2018 Jun 20 [cited 2021 Sep 13];8(1):1–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-27377-2>
 15. Hsu C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Elevated Blood Pressure and Risk of End-stage Renal Disease in Subjects Without Baseline Kidney Disease. *Arch Intern Med* [Internet]. 2005 Apr 25 [cited 2021 Oct 6];165(8):923–8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/486523>
 16. Khanevski AN, Bjerkreim AT, Novotny V, Næss H, Thomassen L, Logallo N, et al. Recurrent ischemic stroke: Incidence, predictors, and impact on mortality. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 Sep 13];140(1):3. Available from: [/pmc/articles/PMC6594196/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/316594196/)
 17. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Long-Term Survival and Recurrence After Acute Myocardial Infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2012 Jul [cited 2021 Sep 13];5(4):532–40. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964700>
 18. Chowdhury EK, Reid CM, Zomer E, Kelly DJ, Liew D. Cost-Effectiveness of Renal Denervation Therapy for Treatment-Resistant Hypertension: A Best Case Scenario. *Am J Hypertens* [Internet]. 2018 Sep 11 [cited 2021 Sep 13];31(10):1156–63. Available from: <https://academic.oup.com/ajh/article/31/10/1156/5053754>
 19. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failureThe Rotterdam Study. *Eur Heart J* [Internet]. 2004 Sep 1 [cited 2021 Oct 6];25(18):1614–9. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/25/18/1614/400157>
 20. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. PNS - Pesquisa Nacional de Saúde [Internet]. IBGE. 2019 [cited 2021 Oct 6]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/9160-pesquisa-nacional-de-saude.html?=&t=downloads>
 21. GBD Compare | IHME Viz Hub [Internet]. cardiovascular diseases. [cited 2021 Sep 13]. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
 22. Tábuas Completas de Mortalidade | IBGE [Internet]. [cited 2021 Sep 13]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de->

mortalidade.html?=&t=o-que-e

23. Stein JD, Brown GC, Brown MM, Sharma S, Hollands H, Stein HD. The quality of life of patients with hypertension. *J Clin Hypertens*. 2002;4(3):181–8.
24. Geisler BP, Egan BM, Cohen JT, Garner AM, Akehurst RL, Esler MD, et al. Cost-Effectiveness and Clinical Effectiveness of Catheter-Based Renal Denervation for Resistant Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 2;60(14):1271–7.
25. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Heal* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2021 Sep 13];16(2):231–50. Available from: <http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098301513000223/fulltext>
26. Dados Gerais — Português (Brasil) [Internet]. [cited 2021 Sep 13]. Available from: <https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/perfil-do-setor/dados-gerais>
27. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-based Studies from 90 Countries. *Circulation* [Internet]. 2016 Aug 9 [cited 2021 Oct 22];134(6):441. Available from: [/pmc/articles/PMC4979614/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26923468/)
28. Bress AP, Tanner RM, Hess R, Colantonio LD, Shimbo D, Muntner P. Generalizability of SPRINT Results to the U.S. Adult Population. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016 Feb 9 [cited 2021 Oct 22];67(5):463. Available from: [/pmc/articles/PMC5237387/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26388887/)
29. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Vol. 2ª edição. 2014. 130 p.