

Tratamento da Estenose Aórtica do Idoso no Brasil: Até Quando Podemos Esperar?

Treatment of Aortic Stenosis in Elderly Individuals in Brazil: How Long Can We Wait?

Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes,^{1,2}^{ID} Bruno Ramos Nascimento,³^{ID} Gláucia Maria Moraes de Oliveira⁴^{ID}

Sociedade Brasileira de Cardiologia,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Alberto Urquiza Wanderley,² João Pessoa, PB – Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais,³ Belo Horizonte, MG – Brasil

Universidade Federal do Rio de Janeiro,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Com o aumento da expectativa de vida da população, tornam-se mais comuns as doenças próprias da faixa etária dos idosos, dentre as quais merecem ênfase as valvopatias degenerativas não reumáticas, notadamente a estenose aórtica, cuja prevalência em idosos com mais de 75 anos de idade tem sido estimada em 3 a 5%. Trata-se da valvopatia mais frequente entre os idosos, e, na sua forma grave, é associada a alta morbidade e letalidade. Estima-se que pacientes acometidos por estenose aórtica que apresentam insuficiência cardíaca e distúrbios do ritmo tenham expectativa de vida inferior a 2 anos. O tratamento padrão para essa doença é a cirurgia cardíaca para substituição da valva aórtica por uma prótese. Todavia, em decorrência do alto risco cirúrgico, sobretudo nos pacientes muito idosos e com comorbidades associadas, a cirurgia cardíaca é contraindicada em cerca de 30% dos casos ou realizada com elevados índices de morbidade e mortalidade de acordo com os escores pré-cirúrgicos. Uma nova técnica, menos invasiva, que consiste no implante por cateter de bioprótese valvar aórtica (*transcatheter aortic valve implantation* [TAVI]) tem sido considerada a opção terapêutica de escolha, inicialmente testada em pacientes de risco cirúrgico muito elevado, mas atualmente com evidências de não inferioridade em relação à cirurgia aberta em indivíduos de menor risco.^{1,2} O primeiro procedimento de TAVI no mundo foi realizado em 2002 na França pelo professor Alain Cribier, e a modalidade foi empregada pioneiramente no Brasil em 2008. Desde então, um número considerável de pacientes já foi tratado. Contudo, apesar das eloquentes evidências de segurança e eficácia, essa terapia ainda não foi incorporada aos sistemas de saúde pública (Sistema Único de Saúde [SUS]) ou suplementar no país.

A despeito do TAVI já ter sido avaliado e aceito nos sistemas de saúde de diversos países com evidências de custo-efetividade inclusive em indivíduos de risco operatório intermediário,³

o Ministério da Saúde, fundamentado em posicionamento da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) exarada em 2013, cujo demandante foi a Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (SBHCI), considerou não haver conveniência na incorporação dessa terapia no Brasil. A Conitec, à época, com base em opinião emitida por parecerista não publicado, desconsiderando a opinião de prestigiosas instituições universitárias nacionais exposta em consulta pública sobre a matéria, recomendou a não incorporação do procedimento, justificando seu posicionamento em três pontos: a) o TAVI não seria um procedimento seguro e eficaz em decorrência de uma incidência supostamente alta de acidente vascular cerebral (AVC) nos primeiros 30 dias após a realização do procedimento, b) o impacto orçamentário da incorporação do TAVI no SUS se aproximaria de 1 bilhão de reais por ano e c) haveria imprecisões metodológicas no modelo econômico apresentado pela demandante e no estudo PARTNER B, o qual serviu como principal subsídio para a incorporação do referido procedimento em todas as agências que avaliam tecnologias em saúde no mundo.

Atualmente, dados robustos publicados desde a emissão deste parecer, a partir de pelo menos seis grandes ensaios clínicos randomizados e registros internacionais,^{1,2,4} sugerem não haver dúvidas sobre a apropriação da técnica para pacientes selecionados, resultando em recente ampliação dos grupos de risco nos quais o TAVI teria resultados superponíveis à cirurgia aberta, inclusive com redução de desfechos importantes como tempo de internação e eventos neurológicos. No entanto, não há como obscurecer o fato de que o impacto orçamentário do procedimento pode ser elevado, principalmente frente às mudanças demográficas pelas quais o país vem passando nas últimas décadas. As estimativas do dispêndio do Ministério da Saúde com a técnica, como discutiremos a seguir, parecem-nos à primeira vista imprecisas e baseadas em dados que podem não retratar a realidade nacional. As estimativas de frequência de utilização do procedimento feitas pelos técnicos do Ministério da Saúde superestimam o acesso ao TAVI no Brasil, projetando-se um impacto orçamentário bilionário.

Dados do estudo *Global Burden of Disease* (GBD) 2017 analisando as doenças valvares cardíacas não reumáticas demonstram que, apesar da prevalência padronizada por idade destas doenças agrupadas ter permanecido relativamente estável no Brasil de 1990 a 2017, houve um aumento significativo da estenose aórtica não reumática, de

Palavras-chave

Expectativa de Vida, Envelhecimento, Idoso, Estenose da Valva Aórtica/cirurgia, Próteses Valvulares Cardíaca, Implante de Prótese de Valva Cardíaca, Substituição da Valva Aórtica Transcatheter/tendências.

Correspondência: Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes •

Cardiocenter – Av. Ministro José Américo de Almeida, 1450, Torre, Hospital

Alberto Urquiza Wanderley. CEP 58.040-300, João Pessoa, PB – Brasil

E-mail: mqueiroga@cardiol.br, marcelocartaxoqueiroga@gmail.com

Artigo recebido em 02/01/2020, revisado em 03/01/2020, aceito em 03/01/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.2020003>

53,5 (intervalo de incerteza de 95% [II95%]: 48,1 – 59,9) por 100.000 habitantes em 1990 para 64,4 (II95%: 57,2 – 72,5) por 100.000 habitantes em 2017, tanto para homens (18.5%) quanto para mulheres (24.2%).⁵ O aumento da taxa absoluta de prevalência desta valvopatia foi ainda mais significativo, superando 114% (II95%: 105,5 – 14,3%) em 27 anos, e sugerindo um impacto progressivo e ainda crescente da estenose aórtica não reumática sobre os sistemas de saúde do país (Figura 1).^{5,6}

Em relação às causas de morte no Brasil, as doenças valvares não reumáticas subiram da 10^a. posição em 1990 para a 9^a. posição em 2017. Apesar da mortalidade padronizada por idade associada a estas valvopatias ter permanecido relativamente estável, um aumento considerável foi observado para a estenose aórtica não reumática. Já a taxa de mortalidade em todas as idades das valvopatias não reumáticas teve um significativo aumento de 87,5% (IC95%: 63,5 – 96,9%) (Figura 2), com grande contribuição da população com idade acima de 70 anos, especialmente em relação à estenose aórtica não reumática, que apresentou um aumento de 108% nesta faixa etária no período avaliado.⁷ Tais tendências resultaram também no aumento da mortalidade proporcional associada a valvopatias degenerativas em ambos os sexos (Figura 3), sugerindo uma marcante contribuição das mudanças do perfil etário da população nas últimas décadas sobre a carga global de doenças valvares no Brasil, com notável impacto do envelhecimento populacional.⁶

Adicionalmente, dados do GBD 2017 sugerem que o desenvolvimento socioeconômico seja também um determinante de alguns tipos de doenças valvares, notadamente a estenose aórtica não reumática: mudanças percentuais nas taxas de mortalidade padronizadas por idade pela doença entre 1990 e 2017 se correlacionaram significativamente com o índice de desenvolvimento sociodemográfico (IDS) dos estados brasileiros nestes anos (1990: $r^2 = 0,17$,

$p = 0,005$; 2017: $r^2 = 0,23$, $p = 0,003$) (Figura 4), e padrão semelhante foi observado para a morbidade, com correlações significativas entre anos de vida ajustados por incapacidade (*disability-adjusted life years* [DALY]) e IDS no período.⁶ Tais tendências estão em acordo com as observadas para doenças cardiovasculares em geral no Brasil e em outros países de língua portuguesa.⁸ Deve-se notar, entretanto, que dados epidemiológicos primários sobre a doença valvar aórtica degenerativa no Brasil são ainda escassos, e a maioria das estimativas derivam de modelagem estatística.

Apesar do progressivo aumento da prevalência e da carga de doença associados às doenças valvares degenerativas no país, o número de internações anuais pelo SUS para tratamento de valvopatias permaneceu estável entre 2008 e 2018, com um aumento modesto das despesas da ordem de 40%, não descontada a inflação no período⁹ (Tabela 1). No início do período avaliado nesta série temporal (2008) foi realizado o primeiro implante de TAVI no Brasil, e dados do registro nacional RIBAC, organizado pela SBHCI, computaram mais de 800 procedimentos, com taxas de sucesso e incidência de complicações superponíveis às da literatura.^{10,11} Estima-se um custo aproximado de R\$ 82.826,38 por implante por via transfemorral, com a prótese correspondendo a cerca de 80% deste valor.¹²

Embora a Conitec afirme que a estimativa de impacto orçamentário não tenha sido a principal determinante para o seu parecer desfavorável, esta comissão deu indícios contrários a tal assertiva, na medida em que insistiu em manter sua estimativa em patamares completamente dissonantes da realidade assistencial do Brasil, principalmente no que concerne ao SUS. A nova estimativa de impacto orçamentário foi elaborada após consulta pública, mas colocada sem destaque no relatório definitivo (restrita a duas linhas da página 25), dificultando a visibilidade, enquanto a estimativa antiga, modificada pela própria Conitec após a consulta

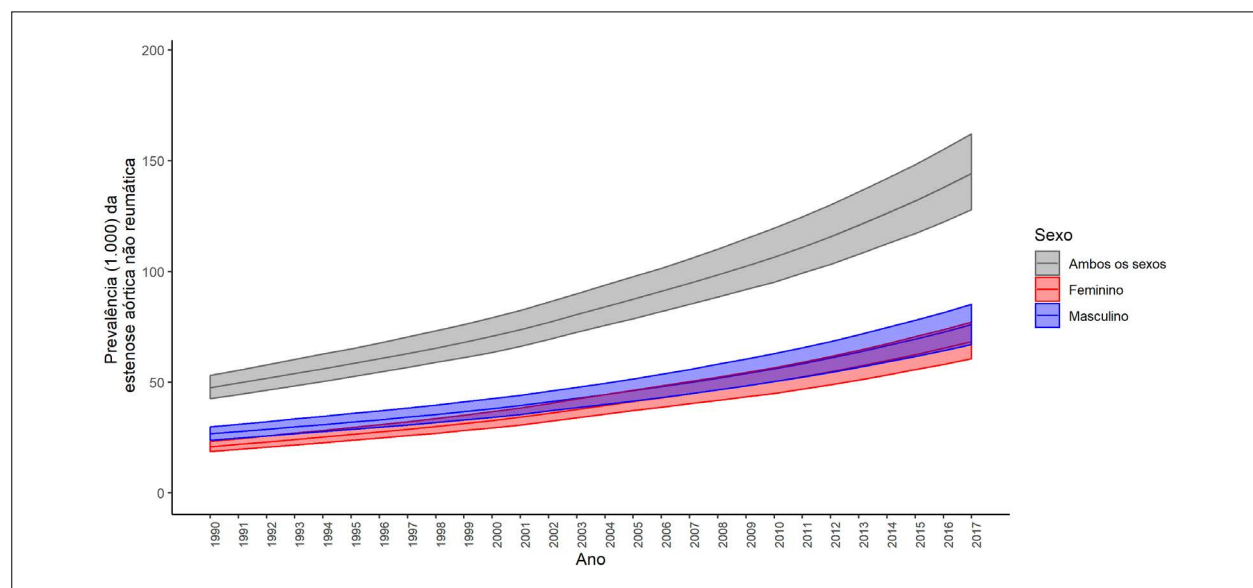


Figura 1 – Prevalência absoluta da estenose aórtica não reumática no Brasil de 1990 a 2017 (Global Burden of Disease 2017).⁷

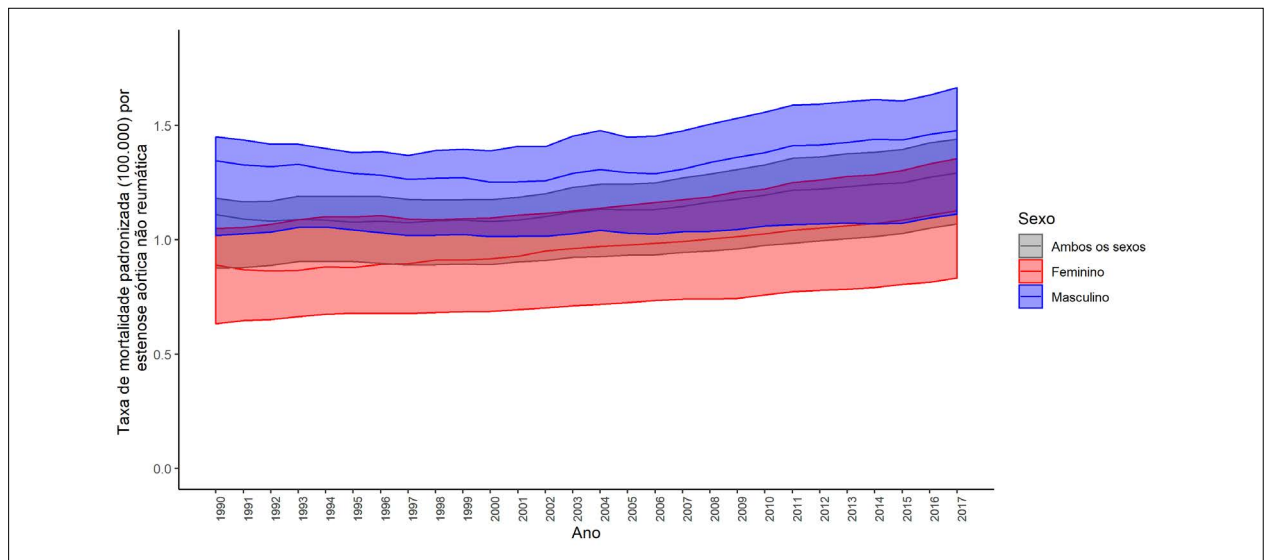


Figura 2 – Taxa de mortalidade em todas as idades por estenose aórtica não reumática no Brasil de 1990 a 2017 (Global Burden of Disease 2017).⁷

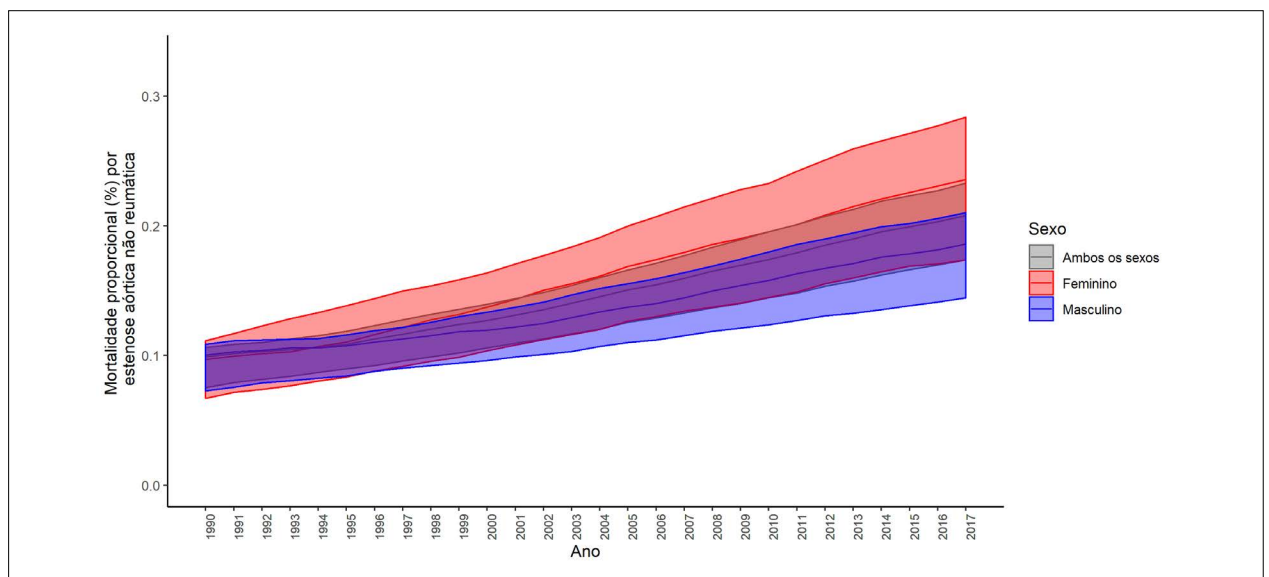


Figura 3 – Mortalidade proporcional por estenose aórtica não reumática no Brasil, de 1990 a 2017 (Global Burden of Disease 2017).⁷

pública, continuou largamente pormenorizada em tabela, ao longo de várias páginas (por exemplo, as páginas 17, 18 e 19), induzindo o leitor à conclusão imprecisa de que aquela ainda seria a estimativa que a comissão considerou correta.

A nova estimativa reduziu o impacto orçamentário em mais de 300 milhões de reais por ano. A Conitec considerou que o impacto orçamentário ainda seria elevado, mas não indicou com clareza quais seriam os patamares considerados aceitáveis. Tampouco, explicitou os motivos pelos quais abandonou a sua primeira estimativa de impacto orçamentário, sem com isso ter adotado a nova estimativa apresentada pela demandante, a qual se baseou na realidade assistencial brasileira por meio de seu painel

de especialistas, indicando um impacto bem mais factível tendo em vista o orçamento do Ministério da Saúde e a oferta de procedimentos médicos pelo SUS à população brasileira. Em vez disso, foram primariamente considerados para análise dados oriundos de estimativas de outros países.

Na página 25 do relatório final da Conitec, sem uma clara conexão com o restante do parecer, está a estimativa de impacto orçamentário, a qual é passível de diversas críticas, além das explicitadas. Primeiramente, deve-se ressaltar que foi citado o estudo de Wood,¹³ o qual mostra a estimativa de crescente utilização de TAVI na Europa, com uma taxa anual de 40,9 milhões de habitantes, que seria proporcional a 8.025 procedimentos/ano no caso brasileiro.

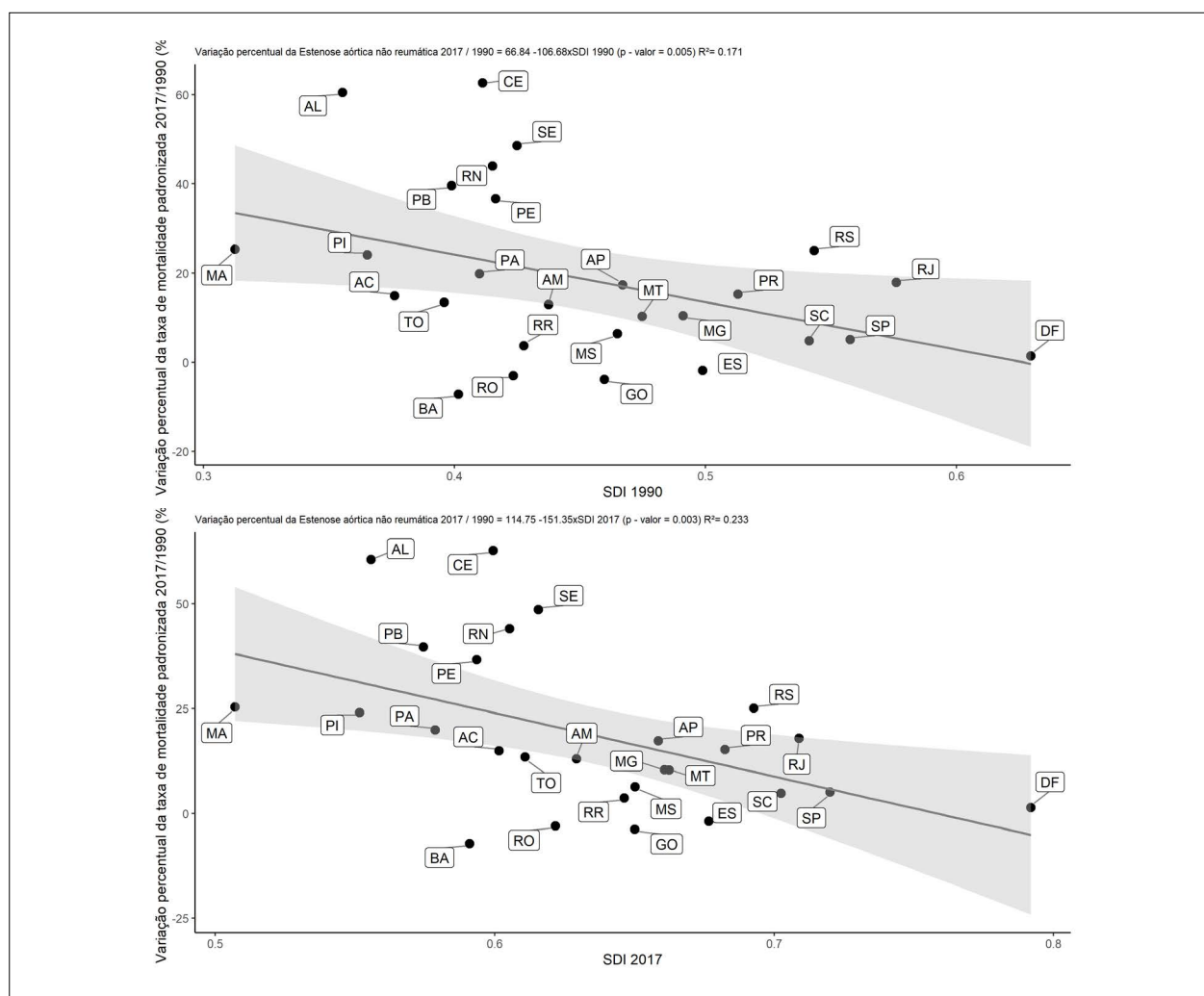


Figura 4 – Correlação entre a variação percentual das taxas de mortalidade por estenose aórtica não reumática e o índice de desenvolvimento sociodemográfico (IDS) por estado no Brasil em 1990 (A) e 2017 (B).

A Conitec sempre critica o uso de dados internacionais em detrimento dos dados nacionais, mas curiosamente neste caso, para calcular o impacto orçamentário, faz uso de uma estimativa europeia, o que seria particularmente questionável neste contexto, visto que: 1) o TAVI é registrado e praticado na Europa há muito mais tempo do que no Brasil; 2) as características epidemiológicas da população europeia são diferentes das da população brasileira, sendo a primeira mais idosa e com maior tempo transcorrido desde a transição epidemiológica, o que aumenta o número de pacientes com idade acima dos 75 anos, e por consequência, a prevalência e o número de procedimentos. É importante mencionar que a população da Europa gira em torno dos 700 milhões de habitantes, ou seja, muito maior do que a do Brasil; 3) os sistemas de saúde europeus, particularmente o da Alemanha, têm uma postura diferente comparada à do governo brasileiro frente à chegada de inovações tecnológicas, sendo muito mais abertos à incorporação de novas tecnologias em saúde; 4) o sistema de saúde brasileiro, particularmente em atenção especializada e de média/alta complexidade, como é o caso

do TAVI, não está distribuído uniformemente em todo país e, além disso, o Brasil não tem estrutura hospitalar, infraestrutura diagnóstica e corpo clínico tão amplamente disponíveis e eficientes quanto os de países europeus, sendo assim, a taxa de diagnóstico e realização de procedimentos no país não seriam, nem de perto, compatíveis com as europeias; 5) o número de 8.025 procedimentos/ano é muito próximo dos 9.000 procedimentos/ano realizados nos Estados Unidos por ocasião da demanda de incorporação (sendo que os Estados Unidos possui uma população muito maior do que a do Brasil), e como foi mencionado na consulta pública, é um número incompatível com as características epidemiológicas e de acesso à saúde da população brasileira.

Ainda no que concerne à estimativa anual de número de procedimentos, cabe ressaltar que, por meio de uma análise comparativa com procedimentos semelhantes ofertados pelo SUS, constata-se facilmente que tal estimativa é, no mínimo, irreal. A Tabela 1 demonstra, com base em dados oficiais do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), a quantidade de procedimentos de cirurgia

Tabela 1 – Número de hospitalizações relacionadas com o tratamento da doença valvar no Brasil de 2008 a 2018 Fonte: DATASUS.⁹

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	TOTAL
DOENÇA VALVAR*	1.606	1.753	1.647	1.878	1.938	1.938	1.849	1.940	2.068	2.023	2.090	20.730
CIRURGIA VALVAR	8.045	8.344	7.745	8.297	8.518	8.176	8.130	7.937	7.756	7.758	7.574	88.280
VALVOPLASTIA MITRAL	477	551	478	473	403	431	408	341	206	236	200	4.204
OUTRAS VALVOPLASTIAS	451	477	445	486	456	527	515	513	399	427	391	5.087

* Interações decorrentes de outros procedimentos cirúrgico relacionados com a doença valvar

valvar realizados no Brasil entre 2008 e 2018. Cabe ressaltar que os dados disponibilizados pelo DATASUS não permitem identificar a faixa etária dos pacientes, a valva tratada, nem tampouco a etiologia e o tipo de doença valvar. Nos dados relativos ao implante de prótese valvar, estão incluídos tanto os implantes mitrais quanto os aórticos.

Nesta estimativa do DATASUS, o número total de cirurgias para implantes de prótese valvar não ultrapassa 8.518 por ano. Em 11 anos, foram realizados 88.280 cirurgias de implante de prótese valvar no Brasil, considerando todas as faixas etárias e implantes em quaisquer valvas cardíacas. Além disso, o número total de cirurgias valvares, incluindo aquelas associadas com procedimento de revascularização do miocárdio, troca valvar múltipla e implantes de prótese valvar, alcançou no máximo 11.315 procedimentos no ano de 2012. O TAVI, por destinar-se a subgrupo de pacientes de idade mais avançada (> 75 anos) portadores de estenose aórtica, certamente não teria uma frequência de realização em magnitude equiparável à de todas as cirurgias valvares realizadas no âmbito do SUS. Ademais, uma grande metanálise sugere que dentre os pacientes portadores de estenose aórtica – mesmo em países desenvolvidos – cerca de 20% têm a forma grave da doença. Destes, cerca de 60% seriam elegíveis para o TAVI, sendo 20% pacientes inoperáveis ou de risco elevado e intermediário. Destes, cerca de 60% seriam elegíveis para o TAVI, sendo 20% pacientes inoperáveis ou de risco elevado e intermediário - as indicações mais bem estabelecidas para o procedimento.¹⁴

Apesar da ausência de dados primários de estimativa de indicação de TAVI no Brasil, podemos aplicar dados demográficos e epidemiológicos para um melhor detalhamento. Considerando a modelagem mais recente do GBD 2017 em relação à prevalência de estenose aórtica não reumática, teríamos 64,4/100.000 habitantes.⁵ Dados do censo do IBGE estimaram aproximadamente 12,9 milhões de idosos com idade ≥ 70 anos no Brasil em 2019, o que a grosso modo resultaria em cerca de 8.400 pacientes portadores de doença clinicamente significativa, em uma estimativa bastante conservadora. Se, alternativamente, a estimativa de prevalência da literatura de cerca de 3 a 5% em indivíduos ≥ 75 anos for aplicada aos dados do IBGE¹⁵ (população de 7,7 milhões), e extrapolando os resultados da maior metanálise disponível sobre estenose aórtica,¹⁴ teríamos cerca de 9.300 a 12.000 pacientes presumivelmente elegíveis para TAVI no Brasil em 2019. Considerando as estimativas da Agência Nacional de Saúde Suplementar de que 24,3% da população brasileira teve acesso a planos privados de assistência médica em 2019, e também as questões supracitadas relacionadas à dificuldade de acesso e às limitações de infraestrutura ao histórico anual de realização de cirurgias valvares no SUS,⁹ as projeções de impacto

financeiro apresentadas pela Conitec estão indubitavelmente superestimadas frente a dados objetivos.

Merece destaque, também, que persiste inalterada a posição técnica do Ministério da Saúde, ao menos em relação à frequência de utilização e ao impacto orçamentário do TAVI no Brasil. Na discussão do Projeto de Lei 5.460/2016 determinando a obrigatoriedade de cobertura do TAVI no SUS, já aprovado na Câmara dos Deputados, o Ministério da Saúde – em resposta encaminhada à Comissão de Finanças e Tributação em 26 de junho de 2018, após 5 anos da demanda feita à Conitec – manteve seu posicionamento relativo às projeções aqui discutidas.¹⁶

Finalmente, para além de questões orçamentárias, é de fundamental importância que se desenvolva no sistema público de saúde brasileiro infraestrutura tecnológica e capacitação profissional para a realização de tratamentos complexos nas mais diversas áreas, em um processo de desenvolvimento industrial da assistência à saúde, contemporâneo ao inexorável processo de inovação da medicina. No que tange ao exemplo das intervenções cardiovasculares estruturais, outras modalidades – como o reparo percutâneo da insuficiência mitral e o tratamento percutâneo das cardiopatias valvares congênicas – já são uma realidade na literatura, e em breve devem ser também trazidas à mesa de discussão dos gestores e formuladores de políticas públicas. Neste sentido, são notáveis os recentes esforços das sociedades cardiológicas nacionais para o desenvolvimento, com a chancela da Associação Médica Brasileira, de cursos de capacitação e certificação profissional.

Em conclusão, é necessário que o processo de incorporação de novas tecnologias no SUS – notadamente o TAVI – seja discutido de forma profunda, multidisciplinar e profissional neste momento, com base em dados objetivos e discricionariedade técnica própria, dando-se a devida importância a questões epidemiológicas, técnicas, infraestruturais e orçamentárias.

A persistência da posição demasiadamente restritiva na incorporação de tecnologias no sistema de saúde no Brasil (no caso do TAVI, o retardo para incorporação é superior a uma década), além de resultar no inconveniente fenômeno de judicialização, fomenta outras formas para busca de acesso aos tratamentos, bem mais morosas e complexas, como a via legislativa, frustrando as justas expectativas depositadas pela sociedade civil no Poder Público, mormente quando no Brasil se consagrou o acesso universal, integral, igualitário e gratuito ao sistema de saúde, consoante ao que determina o artigo 196 da Constituição Federal.

Agradecimento

Gostaríamos de agradecer a Renato Azeredo Teixeira pela formatação das figuras.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lopes MACQ, Nascimento BR, Oliveira GMM

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609-20.
2. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1695-705.
3. Goodall G, Lamotte M, Ramos M, Maunoury F, Pejchalova B, de Pouvourville G. Cost-effectiveness analysis of the SAPIEN 3 TAVI valve compared with surgery in intermediate-risk patients. *J Med Econ*. 2019;22(4):289-96.
4. Zhou Y, Wang Y, Wu Y, Zhu J. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low to intermediate risk patients: A meta-analysis of randomized and observational studies. *Int J Cardiol*. 2017 Feb 1;228:723-8.
5. Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-858.
6. Institute for Health Metrics and Evaluation. (IHME), Disease GB. GBD Compare | Viz Hub: 2018 University of Washington; 2016. [Cited in 2020 Jan 02]. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.
7. Collaborators GBDCoD. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-88.
8. Nascimento BR, Brant LCC, Oliveira GMM, Malachias MVB, Reis GMA, Teixeira RA, et al. Cardiovascular Disease Epidemiology in Portuguese-Speaking Countries: data from the Global Burden of Disease, 1990 to 2016. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(6):500-11.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Indicadores e Dados Básicos - Brasil, 2018. [Internet]. DATASUS. 2018 [Acesso em 05 dezembro 2018]. Disponível em: www.datasus.gov.br/idb.
10. Nunes Filho ACB, Katz M, Campos CM, Carvalho LA, Siqueira DA, Tumelero RT, et al. Impact of Acute Kidney Injury on Short- and Long-term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(1):21-9.
11. Monteiro C, Ferrari ADL, Caramori PRA, Carvalho LAF, Siqueira DAA, Thiago L, et al. Permanent Pacing After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Incidence, Predictors and Evolution of Left Ventricular Function. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(6):550-9.
12. Bittar E, Castilho V. The cost of transcatheter aortic valve implantation according to different access routes. *Rev Esc Enferm USP* 2017;51:e03246.
13. Wood S. TAVI Numbers Rise in Europe as Reimbursement, Expertise Expands: Medscape; 2012 [Cited in 2018 Dec 13]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/764062>.
14. De Sciscio P, Brubert J, De Sciscio M, Serrani M, Stasiak J, Moggridge GD. Quantifying the Shift Toward Transcatheter Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients: A Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(6): pii00327
15. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) - Cidades 2016. [Citado em 13 dezembro 2018]. Disponível em: <http://cidades.ibge.gov.br>.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Parecer Técnico N.146-SEI/2017-DAET/CGAE/DAET/SAS/MS. [Citado em 02 janeiro 2020]. Disponível em: https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra;jsessionid=44C44F9245B28A35925C6B87994F5C43.proposicoesWebExterno1?codteor=1672346&filename=Tramitacao-PL+5460/2016.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons