

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE: ESTENDENDO AS FRONTEIRAS DOS ENSAIOS CLÍNICOS E METANÁLISES

Rodrigo A Ribeiro
Carisi Anne Polanczyk

Serviço de Cardiologia, Serviço de Medicina Interna, Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências
Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Endereço para Correspondência:
Carisi Anne Polanczyk
Ramiro Barcelos, 2350 / 2225
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Porto Alegre, RS - 90035-903
cpolanczyk@hcpa.ufrgs.br

INTRODUÇÃO

Atualmente, a medicina baseada em evidência (MBE), assunto cada vez mais obrigatório na prática médica, sobretudo na cardiologia, área em que foi pioneira, está muito desenvolvida e atuante. Sua principal contribuição é fornecer parâmetros metodológicos para o uso judicioso das evidências atuais disponíveis na literatura para o melhor cuidado com os pacientes. Dando um passo à frente da medicina tradicional, onde se estabelecem tratamentos e medidas preventivas de acordo com as bases fisiopatológicas das doenças, a MBE testa essas relações com estudos, comparando essas intervenções e prevenções na prática, valendo-se de métodos estatísticos e epidemiológicos para averiguar a aplicabilidade dos resultados para populações maiores.

Na definição clássica, a MBE é tida como o uso consciente, explícito e judicioso da melhor evidência na tomada de decisão sobre o cuidado de pacientes. (1) Seu instrumento mais poderoso na avaliação de intervenções terapêuticas é o ensaio clínico randomizado (ECR), cujo primeiro exemplar data de 1948, publicado no *British Medical Journal*, onde comparava o uso de estreptomicina contra placebo no tratamento de tuberculose. (2)

ESTUDOS DE CUSTO-EFETIVIDADE

A grande contribuição dos ECRs é a avaliação de intervenções em saúde no quesito eficácia, definida como o efeito da intervenção em condições ideais. Já os estudos focados em efetividade observam o benefício produzido quando analisado em condições usuais, podendo ser apreciada em estudos observacionais, em especial sob a forma de registros e estudos longitudinais.

Atualmente, porém, tem crescido a necessidade de estudos que permitam avaliar o impacto econômico de ações em saúde, ou seja, sua eficiência. Em um cenário onde há aporte muito grande de novas intervenções e ferramentas diagnósticas, em sistemas de saúde com recursos finitos, estes estudos são peça-chave para os tomadores de decisão para a alocação mais conscienciosa de recursos. Estabelecer se o benefício conferido está em uma simetria razoável com o custo que adiciona é uma questão-chave para uma tomada de decisão racional. Conforme pontuado por Drummond, os recursos são escassos e finitos, quer seja em termos humanos, de tempo, financeiros, físicos e estruturais, e as escolhas devem ser e são feitas todos os dias (3). Sem uma análise cuidadosa de todos os

aspectos envolvidos em uma intervenção, custos e suas consequências, decisões equivocadas podem eventualmente ser adotadas na prática.

Quando temos duas ou mais possíveis estratégias para uma determinada intervenção em saúde, há três possibilidades:

- a intervenção nova é mais barata e mais efetiva do que a antiga: neste caso, não é necessário qualquer estudo, devendo a nova estratégia ser implantada;
- a intervenção nova é mais cara e menos efetiva que a atual: neste caso, a nova estratégia deve ser descartada de modo sumário;
- a intervenção nova é mais cara e mais efetiva que a atual: é justo neste contexto que devem ser utilizados estudos de custo-efetividade (CE), contribuindo para a avaliação sobre a implantação da nova tecnologia em saúde (esse termo será mais detalhado abaixo).

Há três tipos básicos de estudos nessa área. Estudos de custo-efetividade comparam o custo de diferentes estratégias e o benefício gerado por elas em anos de vida ganhos ou outros desfechos em saúde, como complicações prevenidas, eventos evitados. Os estudos de custo-utilidade refinam este desfecho, ajustando-o para qualidade de vida, produzindo razões de unidades monetárias necessárias para produzir um QALY (*quality-adjusted life years* – anos de vida ajustados para qualidade de vida). Na prática, esses dois tipos de estudos são genericamente nomeados como estudos de CE. Por fim, estudos de custo-benefício quantificam o benefício também em unidades monetárias, gerando um quociente entre recursos gastos e benefício adquirido. Este tipo de estudo tem sua utilidade na comparação de alocação de recursos onde a unidade de comparação não é a mesma, por exemplo, investimento em criação de escolas ou em programa de prevenção de diabetes.

O mecanismo básico dos estudos de CE é o cálculo da razão de CE. Porém, existem diferentes razões de CE, e sua distinção é fundamental para compreendermos o resultado de um estudo. A razão média mostra simplesmente o valor oriundo da divisão do custo de uma estratégia pelo seu benefício. Já a razão adicional nos mostra, no numerador, a subtração entre o custo da intervenção nova e o da intervenção vigente, e, no denominador, a subtração de seus benefícios. Visto que em quase todas as situações em saúde há uma estratégia vigente, este segundo tipo de razão tem muito mais aplicabilidade e em geral é a técnica correta a ser aplicada.

A tabela 1 ilustra os diferentes tipos de estudos econômicos e as duas razões supracitadas.

Tabela 1. Exemplo hipotético do custo e efetividade do

tratamento de uma doença X com duas estratégias alternativas, Tratamento A e Tratamento B

| Tratamento | Custos | Efetividade | | | |
|--|-----------|---------------------|-------------------------------|--|----------------------|
| | | Expectativa de vida | Utilidade (qualidade de vida) | Anos de vida ajustados para qualidade de vida (QALY) | Benefício em dólares |
| Tratamento A | \$ 10.000 | 5,6 anos | 0,80 | 4,48 QALY | \$ 2.000 |
| Tratamento B | \$ 5.000 | 4,1 anos | 0,90 | 3,69 QALY | \$ 1.000 |
| Razão média de custo-efetividade do tratamento A = $\frac{\$ 10.000}{5,6 \text{ anos}} = \$ 1.785$ por ano de vida salvo | | | | | |
| Razão média de custo-efetividade do tratamento B = $\frac{\$ 5.000}{4,1 \text{ anos}} = \$ 1.219$ por ano de vida salvo | | | | | |
| Razão adicional de custo-efetividade = $\frac{\$ 10.000 - \$ 5.000}{5,6 \text{ anos} - 4,1 \text{ anos}} = \$ 3.333$ por ano de vida salvo | | | | | |
| Razão adicional de custo-utilidade = $\frac{\$ 10.000 - \$ 5.000}{4,48 - 3,69 \text{ QALY}} = \$ 6.329$ por QALY | | | | | |
| Razão adicional de custo-benefício = $\frac{\$ 10.000 - \$ 5.000}{\$ 2.000 - \$ 1.000} = 5$ | | | | | |

Hoje em dia, dois tipos de estudos econômicos têm sido considerados. Uma análise de custo-efetividade pode ser conduzida em um ensaio clínico randomizado ou em modelos hipotéticos com incorporação de dados secundários. Os ensaios clínicos randomizados são os estudos menos frequentes, mas que ide modo ideal fornecem as informações mais precisas sobre a relação de custo-efetividade de novas intervenções em comparação com terapias vigentes. Mais recentemente, tem sido enfatizada a importância de ensaios clínicos ditos econômicos, onde o objetivo primário é estabelecer a custo-efetividade de algumas intervenções. Por significado, são estudos mais abrangentes, com critérios de inclusão mais amplos, menos critérios de exclusões, protocolos de pesquisa mais abertos, menos rígidos, buscando refletir a prática clínica, onde também são coletados, de modo prospectivo, além dos desfechos clínicos, dados sobre custos das intervenções e suas conseqüências. Se por um lado são os estudos mais almejados, são os mais difíceis de serem conduzidos, além de serem mais dispendiosos.

Tradicionalmente, estudos de custo-efetividade têm sido desenvolvidos baseados em modelo matemáticos ou análises de decisão clínica. Na construção dos cenários possíveis de decisão clínica, chamados árvores de decisão, são colocadas todas as possibilidades decorrentes das estratégias competitivas estudadas, atribuindo-se probabilidades da ocorrência de eventos (por exemplo, qual o percentual de pacientes que não irá ter um infarto agudo do miocárdio em um ano, se utilizar AAS) baseadas em dados da literatura. No final de cada ramo da árvore é calculada a probabilidade da ocorrência de um evento. Após isso, são atribuídos valores aos insumos necessários para a concretização de cada estratégia, podendo-se então calcular a diferença entre os custos destas e seus conseqüentes benefícios.

Um aspecto importante a ser citado em estudos de CE é a análise de sensibilidade. Esta análise seria um equivalente ao valor do teste de significância de um achado de um ECR. Nesta análise, são variados, de preferência simultaneamente, todos os valores arbitrados na realização da análise (prevalências, probabilidades de eventos e valores monetários), buscando refletir a variabilidade desses números em diferentes populações. Se, ao variar-se esses parâmetros, os resultados são consistentes com o modelo inicial do estudo, a credibilidade deste aumenta, mostrando reprodutibilidade dos achados em diferentes cenários.

Na literatura internacional, há cada vez mais publicações nesta área. Por ser um campo de conhecimento relativamente novo, com menos de 30 anos de existência, há ainda bastante discrepância entre a metodologia utilizada por diferentes pesquisadores. Para tentar uniformizar as técnicas usadas nesses estudos, houve a formação de um painel de especialistas, em 1994, chamada Painel em Custo-Efetividade em Saúde e Medicina. Após cerca de dois anos, esse grupo publicou uma série de artigos no JAMA com recomendações gerais para a realização deste tipo de estudo, as quais são ainda preconizadas (4-6).

Um dos maiores limitantes de estudos de CE é sua difícil generalização para outros países. Ainda que sejam feitas análises de sensibilidade bem conduzidas, a diferença entre valores monetários, prevalências e probabilidades entre países, em especial na comparação de países desenvolvidos com países em desenvolvimento, limita a aplicabilidade desses estudos. Posto isto, fica clara a importância de análises realizadas dentro do Brasil, com dados refletindo a nossa realidade.

ESTUDOS RECENTES EM CUSTO-EFETIVIDADE EM CARDIOLOGIA

A literatura internacional vem de maneira progressiva aumentando o número de publicações na área de custo-efetividade nos últimos anos. A seguir, alguns estudos recentes são comentados de forma breve.

Em estudo recente, publicado no *Annals of Internal Medicine* (7), foi feita uma análise econômica baseada nos achados do estudo AFFIRM (8), onde foram constatados benefícios semelhantes entre controle do ritmo versus controle da frequência, no tratamento de pacientes com fibrilação atrial. Nesta análise, o controle da frequência obteve custo menor e um benefício discretamente maior, resultado mantido em 95% das possibilidades calculadas por análise de sensibilidade. Em estudos de custo-efetividade, esta estratégia é soberana, ou econômica, na medida em que salva vidas e economiza recursos (do inglês, *cost-saving*).

Outra análise farmacoeconômica foi publicada este ano, no mesmo periódico, avaliando a cobertura do tratamento com inibidores da ECA para pacientes idosos portadores de diabetes mellitus, conduzida sobre a perspectiva do sistema público de saúde americano. Nesta análise, o gasto do sistema público com esta medicação resultou em redução total de custos (em decorrência da economia com diminuição de desfechos) e ganho em QALYs, gerando achados econômicos semelhantes ao estudo citado acima.

Outro tópico de interesse recente e bastante debatido na cardiologia intervencionista, o uso de stents recobertos por drogas, teve a sua custo-efetividade avaliada em três trabalhos de diferentes países nos últimos dois anos. Em artigo britânico publicado no *Lancet* em Setembro de 2005 (9), foi feita uma análise econômica realizada em cima de dados do estudo BASKET, um ensaio clínico randomizado de eficiência. Os stents recobertos por droga tiveram uma razão adicional de CE de cerca de US\$ 50.000 por QALY, com uma razão mais favorável em subgrupo de pacientes idosos com múltiplos fatores de risco. Já em estudo canadense sobre o mesmo tema (10), a razão adicional de CE geral foi de Can\$ 58.000, decaindo para menos de 45.000 quando analisados os subgrupos de pacientes com diabetes e idosos. Por fim, em estudo americano publicado no JACC (11), baseado em dados dos ensaios clínicos RAVEL e SIRIUS, a razão incremental de custo-efetividade foi de US\$ 27.000 por QALY ganho.

Em estudo há pouco publicado no *New England Journal of Medicine* (12), um grupo americano avaliou a custo-efetividade da implantação de cardio-desfibriladores implantáveis (CDI) na prevenção primária de eventos em pacientes com insuficiência cardíaca. Para a realização do estudo, foram analisados oito artigos sobre o tema, dos quais 6 mostraram redução da mortalidade e 2 não mostraram diferença na comparação com a estratégia tradicional. A razão de CE incremental variou entre 34.000 e 72.000 dólares nessas diferentes populações, permanecendo sempre abaixo de 100.000 na análise de sensibilidade. Ao encontro dos achados deste estudo, um trabalho canadense publicado em 2004 (13), utilizando resultados de 2 ECRs, encontrou uma razão adicional de custo-efetividade de 47.000 dólares, variando entre 35.000 e 70.000 na análise de sensibilidade. Em contraponto a estes estudos, outro, americano, publicado no último ano (14), encontrou uma relação de CE muito mais desfavorável, sendo necessário o gasto de quase US\$ 100.000 para o ganho de um QALY.

Nesta breve revisão sobre recentes estudos publicados na área de custo-efetividade, notamos, como exemplificados nos últimos dois tópicos, uma heterogeneidade de achados acerca do mesmo tema.

No primeiro deles, notamos uma variação considerável de valores em diferentes cenários, provavelmente em decorrência de variação de custos relacionados ao tratamento em diferentes países. Isso demonstra a importante limitação da aplicabilidade destes estudos em diferentes países, onde, principalmente custos, mas também possivelmente benefícios, decorrentes de tratamentos, podem variar de forma significativa.

Por outro lado, o grupo de estudos sobre CDI nos demonstra a importância de uma avaliação cuidadosa dos métodos empregados naquele trabalho: mesmo em matérias analisando dados no mesmo país, houve grande discrepância nos achados, com um artigo achando uma razão de CE dentro do limite considerável razoável, e outra, muito acima deste limite. Estas diferenças provavelmente se devem à utilização de diferentes fontes para cálculo de custos e benefícios.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Com o crescente aumento de publicações de análises econômicas em saúde, em especial no tocante aos estudos de CE, a avaliação de adoção de novos medicamentos, procedimentos, e outras tecnologias na área da saúde tem encontrado cada vez mais respaldo

na literatura científica. A análise de diferentes tecnologias na área da saúde tem ganhado destaque nos últimos anos, tendo sido adotada por alguns países para melhor julgamento da aplicação de recursos financeiros em saúde (15,16).

Antes de definir o termo avaliação de tecnologias em saúde (ATS), se faz necessário explicar o significado de tecnologia em saúde. Este termo não está restrito apenas a novas drogas e equipamentos de última geração, mas sim a todos os meios utilizados para promover saúde, prevenir e tratar doenças, e melhorar a reabilitação, incluindo tratamento farmacológico, programas de rastreamento, procedimentos e eventualmente instalações necessárias a isto. A ATS considera a efetividade, disponibilidade, apropriação e custos destas novas tecnologias. Além disso, busca identificar qual o grupo de pacientes que mais se beneficia com essas intervenções, comparando quais as suas vantagens com estratégias competitivas.

O papel da ATS é fornecer para os tomadores de decisão uma análise hierarquizada das opções de políticas de saúde, com um entendimento das implicações econômicas, ambientais, sociais, políticas e legais para a sociedade (17,18). Instituições internacionais de ATS como o *Institute of Medicine* dos Estados Unidos e a *Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment* do Canadá (COOHTA) definem a avaliação de tecnologias em saúde – incluindo procedimentos, equipamentos e medicamentos – como um enfoque interdisciplinar envolvendo aspectos de segurança, efetividade, eficácia, factibilidade e indicações para uso, custo, custo-efetividade, bem como consequências sociais, econômicas e éticas de qualquer ação em saúde (19).

Alguns programas internacionais especializados em ATS estão muito bem fundamentados, servindo de alicerce aos tomadores de decisão daqueles países, para alocar da melhor maneira possível os recursos disponíveis para a área de saúde.

A Austrália foi um dos primeiros países a incorporar estudos econômicos na adoção de novas práticas em saúde. Em 1993, a Governo Australiano, por meio do *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, determinou que a inclusão de novos medicamentos na lista de produtos distribuídos gratuitamente à população deveria ser acompanhada de uma análise econômica comparada com a alternativa terapêutica vigente (20).

Nos Estados Unidos, a agência reguladora Food and Drug Administration (FDA) expediu um ato normativo, em 1998, regulamentando a necessidade de informações econômicas por parte da indústria quando da submissão de novos produtos para registro.

O programa inglês, inserido dentro do Centro Nacional de Coordenação de ATS do NHS (*National Health System*), revisa em torno de 30 tópicos por ano. (18) Os tópicos são sugeridos pelos membros do próprio programa e por consumidores do NHS (por esse termo entendem-se pessoas cujo interesse é a sua própria saúde ou pessoas envolvidas na provisão de saúde). As sugestões de tópicos são recebidas por formulário eletrônico no *site* do programa, por consultas direcionadas e por revisão da literatura atual sobre tecnologias que possivelmente estarão disponíveis para o NHS nos próximos 1-3 anos. Atualmente o instituto estabelece quais os segmentos e setores de saúde a serem avaliados, quais novos insumos precisam ser revisados e, de um modo prático, fornece recomendações nacionais que orientam clínicos e gestores sobre as práticas em saúde.

Outro programa bastante desenvolvido na área é o programa canadense, o *Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment* (19). Este programa, com financiamento federal, foi formado em 1989, com intuito de servir com auxiliar na decisão de alocação de recursos em saúde naquele país. Na sua avaliação de tecnologias em saúde, são seguidos os seguintes passos:

- ♦ seleção de tópicos a serem avaliados – o qual, assim como no sistema inglês, recebe inclusive sugestões por meio eletrônico através de seu *site* (<https://www.ccohta.ca/>);
- ♦ definição da questão de pesquisa;
- ♦ formação de uma equipe para o projeto;
- ♦ compilação da evidência disponível, incluindo estudos não publicados e contato direto com os provedores das tecnologias estudadas;
- ♦ síntese e interpretação da evidência;
- ♦ revisão interna e externa do relatório;
- ♦ transferência do conhecimento, por publicação em papel e em meio eletrônico, em inglês e francês.

A mudança do modelo da medicina para uma prática baseada em evidência também está ocorrendo no Brasil, de forma marcada, em instituições acadêmicas, não-acadêmicas, públicas e privadas (21,22). Parte disso é o resultado de esforços intensos de alguns grupos desde a década de 80, mas parte se deve a universalização da informação. A educação em saúde está passando por mudanças

intensas, capacitando cada vez mais profissionais de saúde no uso das ferramentas metodológicas da epidemiologia clínica. Este fato por certo tem se refletido na demanda pela incorporação de novos produtos, mas também tem possibilitado uma visão mais criteriosa por parte dos gestores.

Nas décadas passadas, a lógica na inclusão de novas tecnologias no país, quer seja no momento do seu registro na ANVISA ou entre os gestores das três esferas governamentais, era uma resposta reativa às pressões de mercado ou de demanda pelos consumidores. Nos últimos anos, várias iniciativas do Ministério da Saúde, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e de Universidades Públicas foram adotadas buscando incorporar as evidências científicas no processo de decisão coletiva. Por exemplo, os medicamentos da lista de excepcionais do SUS atualmente são avaliados de modo criterioso em relação à comprovação de sua eficácia e efetividade (23). Em 2003, uma resolução da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos estabeleceu novos critérios para regulação de preços de medicamentos no país. Além do atendimento das exigências próprias ao processo de registro de medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, é obrigatória a apresentação de informações econômicas de seu impacto. No âmbito nacional ainda estamos em um nível incipiente em comparação com outros países. O registro de medicamentos é definido de forma primordial pela comprovação científica da sua segurança, eficácia e também pela experiência nacional do seu uso, sem considerar formalmente a sua custo-efetividade. Por certo, os custos e o impacto econômico esperado com a inclusão de nova tecnologia são computados, mas não existem evidências que isto seja feito de modo sistemático ou empregando uma metodologia pré-definida na maioria das vezes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O crescimento da medicina baseada em evidência tem gerado cada vez mais informações importantes para a tomada de decisão na área médica. Nos últimos 30 anos, essas evidências têm sido utilizadas em análises econômicas estruturadas na área da saúde, principalmente sob a forma de estudos de custo-efetividade. Estes estudos, ainda que com várias limitações, são considerados ferramentas importantes para os tomadores de decisão, para a alocação mais judiciosa de recursos em saúde. Em decorrência da discrepância entre valores de insumos na saúde e, em alguns casos, de benefícios gerados por eles, a aplicação de estudos internacionais no nosso meio se torna difícil, devendo ser encorajada a realização de estudos deste tipo em âmbito nacional.

A elaboração de estudos com dados brasileiros passa por várias etapas. Primeiro, é necessária a avaliação de custos envolvidos nas estratégias. Ainda que custos diretos sejam facilmente calculados, faltam em nosso meio estimativas mais precisas de custos indiretos, como valoração do tempo gasto pelo paciente e eventualmente de seu cuidador em cada estratégia, perda de produtividade, entre outros.

Em segundo lugar, a avaliação de qualidade de vida é feita de modo usual com dados internacionais. Para uma acurácia melhor, seria interessante haver disponibilidade deste tipo de informação adquirida em pacientes brasileiros, visto que em diferentes cenários sócio-econômicos e com distintos aspectos culturais, a percepção de qualidade de vida pode se alterar de maneira significativa.

Pode-se concluir que, no contexto de saúde atual, fica bastante clara a necessidade de avaliação criteriosa de todas tecnologias a serem incorporadas em saúde. Evoluímos nas últimas décadas agregando rigor metodológico para estabelecer o real benefício das ações e intervenções oferecidas para população. Pelo crescimento exponencial e o impacto destas tecnologias no orçamento, tem se tornando uma necessidade suas avaliações econômicas, estabelecendo se uma nova tecnologia oferece um ganho em saúde a um custo o qual a sociedade tem condições de pagar. Acima de tudo, espera-se, com a aplicação destes conceitos, atingir melhores padrões de saúde com o uso racional dos recursos existentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray W. M., Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996; 312(7023):71-2.
2. Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *BMJ* 1948; 2:769-82.
3. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for*

the health economic evaluation of health care programmes. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1997

4. Russell LB, Gold MR, Siegel JE, Daniels N, Weinstein MC. The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. JAMA. 1996; 276(14):1172-7

5. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. JAMA. 1996; 276(15):1253-8.

6. Siegel JE, Weinstein MC, Russell LB, Gold MR. Recommendations for reporting cost-effectiveness analyses. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. JAMA. 1996; 276(16):1339-41

7. Marshall DA *et al.* Cost-effectiveness of rhythm versus rate control in atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2004;141(9):653-61.

8. Wyse DG *et al.* A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2002; 347(23):1825-33

9. Kaiser C *et al.* Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomized Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). Lancet. 2005;366(9489):921-9.

10. Shrive FM, Manns BJ, Galbraith PD, Knudtson ML, Ghali WA. Economic evaluation of sirolimus-eluting stents. CMAJ. 2005;172(3):345-51.

11. Greenberg D, Bakhai A, Cohen DJ. Can we afford to eliminate restenosis? Can we afford not to? J Am Coll Cardiol. 2004;43(4):513-8.

12. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. N Engl J Med. 2005;353(14):1471-80.

13. McGregor M, Chen J. Should the implantable cardiac defibrillator be used for primary prevention of sudden death? A review of the issues relevant to hospital decision making. Can J Cardiol. 2004;20(12):1199-204.

14. Chen L, Hay JW. Cost-effectiveness of primary implanted cardioverter defibrillator for sudden death prevention in congestive heart failure. Cardiovasc Drugs Ther. 2004;18(2):161-70.

15. Pearson SD, Rawlins MD. Quality, Innovation, and Value for Money. NICE and the British National Health Service. JAMA. 2005;294:2618-2622

16. Rawlins M. In pursuit of quality: the National Institute for Clinical Excellence. Lancet 1999;353:1079-82.

17. Institute of Medicine. Assessment of Diagnostic Technology in Health Care. Rationale, Methods, Problems, and Directions. Washington, DC: National Academy Press, 1989.

18. National Institute for Clinical Excellence, NHS. Guide to the Methods of Technology Appraisal (reference N0515). http://www.nice.org.uk/pdf/TAP_Methods.pdf.

19. The Canadian Coordinating Office For Health Technology Assessment (CCOHTA). Overview Of Strategic Renewal In The Context Of A Canadian Health Technology Strategy 2004 – 2008. http://www.ccohta.ca/ccohta/CCOHTA_Web_Overview2004-08_Strategic_Plan.pdf.

20. Grobler M. Economic analysis: is it working? Aust Prescr 1999;22:50-1.

21. Duncan BB, Schmidt MI. Medicina Baseada em Evidências. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências. 3^a. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004:31-40.

22. Schmidt MI, Duncan BB. Academic medicine as a resource for global health: the case of Brazil. BMJ 2004;329:753-4.

23. Picon PD, Beltrame A. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: medicamentos excepcionais. Ministério da Saúde, SAS. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.